

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **62000 B1**

6(51) C 07 D 213/80

C 07 D 401/04

A 61 K 31/495



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

- (21) Регистров № 99289
(22) Заявено на 22.12.94
(24) Начало на действие
на патента от: 23.06.93

Приоритетни данни

(31) 9201956 (32) 25.06.92 (33) SE

- (41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 29.09.95
(45) Отпечатано на 31.03.99
(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 30.12.98
(56) Информационни източници:
US 4937245

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):
PHARMACIA AB,
STOCKHOLM (SE)

(72) Изобретател(и):
Torbjorn Lundstedt
Loeddekoepinge
Lisbeth Abramo
Bjaerred
Goeran Pettersson
Gunnar Andersson
Lund
Curt Nordvi
Malmoe
Jin Chang Wu
Uppsala
Anders Bjoerk
Bjaerred
Catarina Ludwig
Lund
Elisabeth Seifert
Kaevlinge
Arne Nilsson
Malmoe (SE)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п.к. 728

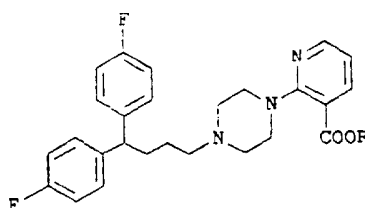
(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/SE93/00565, 23.06.93

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO94/00434, 06.01.94

BG 62000 B1

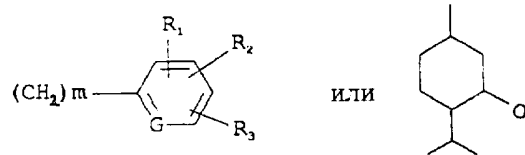
(54) **НОВИ ЕСТЕРИ НА НИКОТИНОВАТА КИСЕЛИНА**

(57) Съединенията и техните фармакологично активни соли са приложими за лечение на заболявания на централната нервна система. Те имат формула



62000

в която R е избран от наситени или ненаситени алкилови групи, наситени или ненаситени циклоалкилови групи, хетероциклични съединения или от групите (a) или (b)



където G е въглерод или азот; m има стойност от 0 до 10, като R_1 , R_2 и R_3 са еднакви или различни и са избрани от водород, халоген, алкилова група с 1 до 5 въглеродни атома, електронотдаваща група, например алкоксигрупа с 1 до 5 въглеродни атома или хидроксигрупа, електронприемаща група, избрана от цианова, нитро, трифлуороалкилова група.

13 претенции

(54) НОВИ ЕСТЕРИ НА НИКОТИНОВАТА КИСЕЛИНА**Област на изобретението**

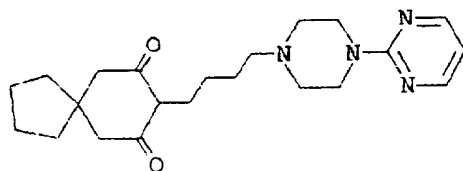
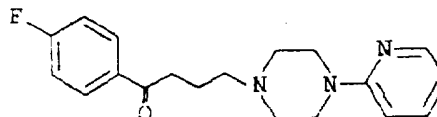
Настоящото изобретение се отнася до нови естери на бисфенилпиперазин-никотинова киселина и техни приемливи кисели соли, до метода за получаването на такива съединения, както и на нови междинни съединения, използвани при получаването на горните съединения. Изобретението се отнася и до фармацевтични състави, съдържащи споменатите съединения и до употребата им за лечение на психични заболявания.

Цел на това изобретение е да осигури съединения за терапевтична употреба, по-спе-

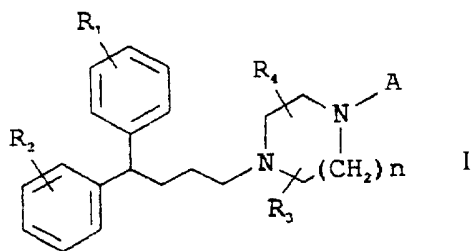
циално съединения с терапевтичен ефект върху цялата централна нервна система (CNS). Друга цел е да се осигурят съединения, влияещи върху 5-хидрокситриптамините (5-НТ) рецептори при бозайници, включително и при човек.

Предшестващо състояние на техниката

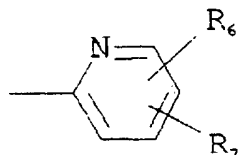
Известни са различни пиридилови и пиримидилови производни с фармакологична активност върху централната нервна система. Някои представителни примери са невролептичното лекарство азаперон, от бутирофеноновата група, което е силно успокояващо при свинете. Буспирон е успокояващо средство, чийто ефект се осъществява през 5-хидрокситриптамините рецептори.

**Буспирон****Азаперон**

В US 4937245 са описани съединения с обща формула



в която А е избран от пиридилова или пиримидилова група, като например

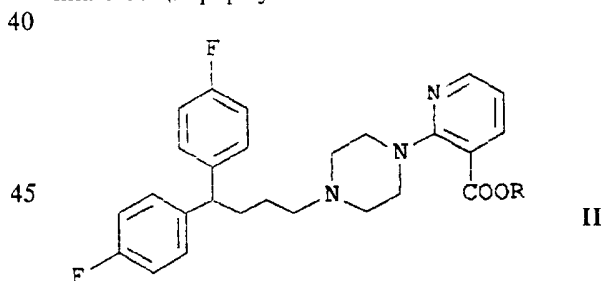


в която за предпочитане R_6 е водород, а R_7 е цианова, amidна, метоксигрупи или водород в трета позиция на пиридиловия пръстен, които съединения са използвани за лечение на психични заболявания, такива като психози, депресия и безпокойство.

Техническа същност на изобретението

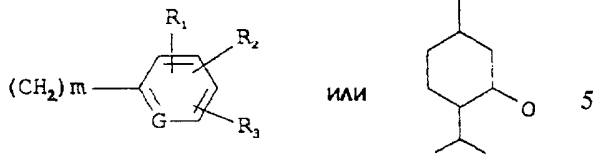
Неочаквано беше открито, че естерите на 3-пиридинкарбоксилата киселина (2-4-(4,4-бис(4-флуорофенил)бутил)-1-пиперазинил) от настоящото изобретение проявяват фармакологични свойства, превъзхождащи тези на известните съединения от нивото на техниката.

Изобретението осигурява нови съединения с обща формула



в която R е избран от наситени или ненаситени алкилови групи, наситени или ненаситени циклоалкилови групи, хетероциклични

съединения или от



където G е въглерод или азот; m има стойност от 0 до 10; където R₁, R₂ и R₃ са еднакви или различни и са избрани от водород, халоген, алкилова група, имаща от 1 до 5 въглеродни атома, електронотдаващи групи, такива като алкоксигрупа, имаща от 1 до 5 въглеродни атоми или хидроксигрупа, електронприемащи групи, избрани от цианова, нитро, трифлуороалкилова или амидна група и техните фармакологично активни соли; като използваният в горните дефиниции термин алкилова група включва прави или разклонени въглеводородни групи; терминът алкоксигрупа включва прави или разклонени алкоксилни групи; терминът халоген включва флуор, хлор или бром.

Съединенията с формула II имат основни свойства и следователно могат да бъдат превърнати в техните терапевтично активни соли, получени след прибавяне на подходящи киселини, като например неорганични киселини, като солна, бромна, сярна, азотна и фосфорна, или органични киселини, такива като оцетна, пропанова, гликолова, млечна, малонна, сукцинова, фумарова, тартарова, лимонна и памоена.

Солта може да бъде превърната в свободна основа чрез третиране с алкални съединения.

Съединенията с формула II и техните фармацевтично приемливи соли имат ценни фармакологични свойства, които ги правят полезни при лечението на психични заболявания, такива като психози, депресия, безпокойство, старческа деменция, Алцхаймерова болест, анорексия и болести, свързани с нарушаване на реалната представа за действителността. Стрес и безпокойство при животните също могат да бъдат лекувани.

Клинични изследвания потвърждават важността на 5-хидрокситриптамида (5-НТ) при патогенезата на психични заболявания, такива като психози, депресия, безпокойство,

болести, свързани с нарушаване на реалната представа за действителността. В момента значителни усилия са насочени за откриване на нови психотропни лекарства, такива като 5-НТ_{1A} агонисти, като буспирон и ипсапирон, 5-НТ₂ антагонисти, като амперозид и ритансерин, 5-НТ инхибитори на възприемчивостта, като флуоксетин и пароксетин.

Тъй като е установено, че 5-НТ_{1A} и 5-НТ₂ рецепторите си взаимодействат функционално, съединения с комбинирана 5-НТ_{1A} агонистична и 5-НТ₂ антагонистична активност могат да бъдат много интересни лекарства за лечение на пациенти, страдащи от психични заболявания.

Съединенията от настоящото изобретение показват висок афинитет към 5-НТ_{1A} и 5-НТ₂ рецептори и също така е установено, че те са ефикасни инхибитори на прекалената възприемчивост.

Докато съединенията с общата формула I и формула II имат висок афинитет спрямо серотонинови 5-НТ_{1A} и 5-НТ₂ рецепторни подвидове, изненадващо се установи, че съединенията съгласно изобретението са подобри, от гледна точка на безопасност, което ги прави полезни при терапията на централната нервна система, по-специално на серотонергичната система на мозъка.

Ефективни количества от споменатите фармакологично активни съединения с формула II могат да бъдат прилагани спрямо хора или животни с терапевтична цел по познати начини на приложение и в известни форми, като разтвори, емулсии, таблетки, капсули и гранули, заедно с фармацевтично приемливи носители, и парентерално под формата на стерилни разтвори. Формулировките за парентерална употреба могат да бъдат под формата на водни или неводни изотонични, стерилни, инжекционни разтвори или суспензии.

Въпреки че много малки количества активно вещество от настоящото изобретение са ефективни, когато се налага минимална етрапия или в случаите на приложение спрямо обекти с относително малко телесно тегло, единичните дози са обикновено над 0,5 mg и зависят от условията на лечение, възрастта и теглото на пациента, както и от резултатите на самото сечение.

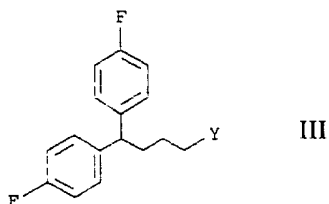
Единичната доза може да бъде от 0,1 до 100 mg, за предпочитане от 1 до 10 mg. Дневните дози, за предпочитане, са в границите от 1 до 50 mg. Точните индивидуални дози, както и дневните дози се определят в съответствие със стандартни медицински принципи, по предписание на хуманен или ветеринарен лекар.

Методи за получаване на съединенията съгласно изобретението

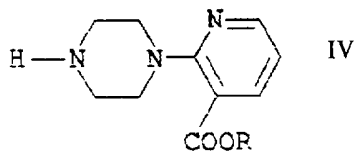
Съединенията с обща формула II могат да бъдат получени по следните методи.

Метод 1.

Съединение с формула III



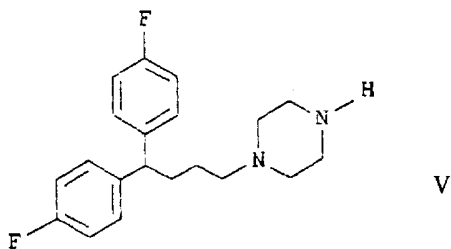
в която Y е подходяща отцепваща се група, такава като халоген, алкилова или арил-сулфонатна, реагира със съединение с формула IV



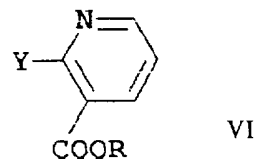
в която R е дефинирано по-горе. Реакциите могат да бъдат осъществени посредством стандартни N-алкилиращи процедури.

Метод 2.

Съединение с формула V

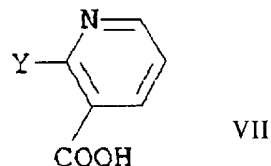


реагира със съединение VI

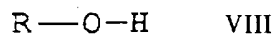


където R е дефинирано по-горе, а Y е отцепваща се група, като халоген.

Метод 2b. Метод за получаване на междинното съединение с формула VI. Съединения с формула VI се получават в един съд, по нова процедура, при която съединение с формула VII



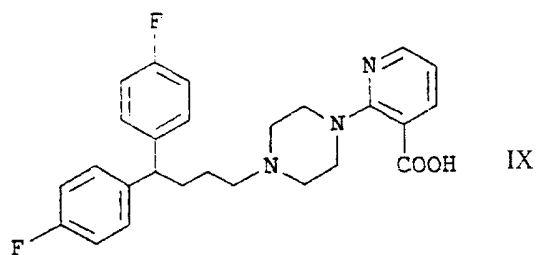
реагира със съединения с формула VIII



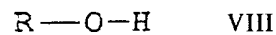
където R е дефинирано по-горе, при каталитичното действие на Люисови киселини в диоксан.

Метод 3.

Съединение с формула IX



реагира със съединения с формула VIII



където R е дефинирано по-горе, в присъствието на катализатор, представляващ подходяща киселина в подходящ разтворител.

Примери за изпълнение на изобретението.

Следните примери са предназначени да илюстрират изобретението, без да ограничават обхвата му, въпреки че споменатите съединения са особено важни за предназначени-

те цели. Тези съединения са означени с цифров код a:b, където а означава номера на примера, в който е описано получаването на съединението, а b се отнася до последователността на получаване на съединението съгласно този пример. Така, пример 1:2 означава второто съединение получено съгласно пример 1. Структурите на съединенията са доказани чрез IR, NMR, MS и елементен анализ. Дадените точки на топене са непотвърдени.

Пример 1. 4-(4,4-бис(р-флуорофенил)бутил)-1-(2-(етил-пиридин-3-карбоксилат)-ил)пиперазин хидрохлорид

3,3 g (0,01 mol) от 1-хлоро-4,4-бис(р-флуорофенил)бутан, 4,42 g (0,02 mol) от 1-(2-(етил-пиридин-3-карбоксилат)-ил)-пиперазин и 0,05 g от KI се загряват на обратен хладник в 30 ml толуен за 36 h. След охлаждане и прибавяне на 45 ml етер твърдата утайка се филтрира. След последователно промиване няколко пъти с вода органичният слой се изсушава с Na₂SO₄. След изпаряване на разтворителите се получава суровият продукт. Той се разтваря в етер и се прибавя HCl в етанол, за да се утаи хидрохлоридът. След рекристализация от EtOAc/EtOH се получават 2,1 g (42%) от заглавното съединение (1:1), т.т. 156-157°C.

Пример 2. 3-пиридинкарбоксилова киселина (2-4-(4,4-бис(4-флуорофенил)бутил)-1-пиперазинил)етил естер хидрохлорид

10 g (0,03 mol) от 1-(4,4-бис(р-флуорофенил)бутил)-пиперазин и 5,7 g (0,033 mol) от 2-хлоро-(етил-пиридин-3-карбоксилат) се загряват на обратен хладник в 10 ml толуен в продължение на 16 h. Следа охлаждане на реакционната смес до стайна температура тя се екстрахира няколко пъти и органичният слой се изсушава с натриев сулфат. След изпаряване на разтворителите се получава суровият продукт. Той се разтваря в 11,5 ml ацетон и се прибавя 7 ml 5-N HCl. Сместа се разбърква в продължение на 5 min и след това се прибавят 28,5 ml вода. Сместа се оставя да престои цяла нощ при стайна температура и съединението от заглавието кристализира. Добивът на посоченото съединение е 14,9 g (99%) (2:1), т.т. 156-157°C.

По подобен начин се получават следните съединения.

2:2 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-

(3-изопропоксикарбонил-2-пиридил)-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 155-156°C;

2:3 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-[3-(3-флуорофенокси)карбонил-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 139-141°C;

2:4 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-(3-метоксикарбонил-2-пиридил)-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 167-168°C;

2:5 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-(3-бензилоксикарбонил-2-пиридил)-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 161-162°C;

2:6 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-(3-циклохексилокси-карбонил-2-пиридил)-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 155-156°C;

2:7 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-(3-изоамилоксикарбонил-2-пиридил)-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 150-151°C;

2:8 1-[4,4-бис-р-флуорофенил)бутил]-4-(3-метоксикарбонил-2-пиридил)-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 115-116°C;

2:9 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-(3-(1R,2s,5R)-метоксикарбонил-2-пиридил)-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 102-103°C;

2:10 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-[3-(2-пиридинилметоксикарбонил)-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 132-133°C;

2:11 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-(3-1-терциерен-амилоксикарбонил-2-пиридил)-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 139-140°C;

2:12 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-(3-циклооктилоксикарбонил-2-пиридил)-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 183-184°C;

2:13 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-[3-(4-фенил-2-бутилоксикарбонил)-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 96-98°C;

2:14 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-[3-(4-хлоро-2-метилфеноксикарбонил)-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 155-156°C;

2:15 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-[3-(4-карбоетоксифеноксикарбонил)-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 182-183°C;

2:16 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-(3-(2,5-дихлоробензилоксикарбонил)-2-пиридил)-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 131°C;

2:17 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-4-[3-(4-цианофеноксикарбонил)-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид;

2:18 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-

4- [3-(3-нитрофеноксикарбонил)-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид;

2:19 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-

4- [3-(2-цианофеноксикарбонил)-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид;

2:20 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-

4- [3-(2-фенилетоксикарбонил)-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид;

2:21 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-

4- [3-(4-бромо-3,5-диметилоксикарбонил)-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 107-108°C;

2:22 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-

4- [3-(3-флуоробензилоксикарбонил)-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид, т.т. 160-161°C;

2:23 1-[4,4-бис(р-флуорофенил)бутил]-

4- [3-(4-карбамилфеноксикарбонил)-2-пиридил]-пиперазин, хидрохлорид.

Пример 2b. Етилов естер на 2-хлоро-(3-пиридинкарбокситова киселина

10 g (0,0635 mol) 2-хлороникотинова киселина, 4,86 ml (0,67 mol) тионилхлорид и 30 ml диоксан се загряват при 70°C за 3 h. Прибавят се 20 ml етанол и сместа се загрява 2 h. След охлаждане до стайна температура се прибавят 10 ml триетиламин, 10 ml вода и 5 ml етанол. Разтворителите се изпаряват и утайката се екстрахира с етер и вода. Етерът се изпарява и суровият продукт се изолира. Добивът е 10,3 g (95%). След дестилиране на суровия продукт при 8 mm Hg и 122-123°C се получават 9,4 g (90%) от заглавното съединение (2b:1), т.к. 122-123°C при 8 mm Hg.

Пример 4. Този пример илюстрира способността на съединенията с формула II и техните терапевтично активни соли, получени след прибавяне на киселина, за лечение на психични заболявания.

Тест 1. Афинитет към 5HT₂-рецептори.

Свързващата проба е осъществена, по същество, както е описано от Leysen и др., / Mol. Pharmacol. 21, 301-314, 1982/, като се използва 3H-кетансерин, като лиганд.

Тест 2. Афинитет към 5HT_{1A}-рецептори.

Свързващата проба е осъществена, по същество, както е описано от Peroutka, S.J. (Brain Res. 344, 167-171, 1985).

Таблица 1. Афинитет към 5HT₂-рецептори

Съединение	Ki(nM)
2:1	5,7
2:4	4,0
2:7	2,7
2:10	30
1:17*	неактивно

* От US 4937245.

Таблица 2. Афинитет към 5HT_{1A}-рецептори

Съединение	Ki(nM)
2:1	1,2
2:4	0,7
2:7	14
1:17*	527

* От US 4937245

Пример 5.

Следните формулировки са представителни за всички фармакологично активни съединения от това изобретение. Пример за подходяща формулировка за капсула е следния:

	за капсула, в mg
Активен компонент, като сол	5
Лактоза	250
Нишесте	120
Магнезиев стеарат	5
Общо	385

В случай на по-високи количества активен компонент, количеството на използваната лактоза може да бъде намалено.

Пример за подходяща формулировка за таблетка е следния:

	за таблетка, в mg
Активен компонент, като сол	5
Картофено нишесте	90
Колоиден силициев двуокис	10
Талк	20
Магнезиев стеарат	2

5%-воден разтвор
на желатин

25

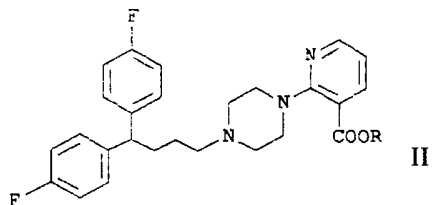
Общо

152

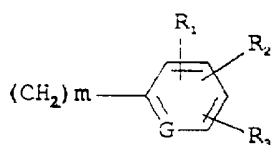
Разтворите за парентерално приложение, посредством инжектиране, могат да бъдат приготвени във воден разтвор на водоразтворими фармацевтично приемливи соли на активното вещество, получени след прибавяне на киселина, за предпочитане в концентрация от 0,1 до около 5% тегл. Тези разтвори могат също да съдържат стабилизиращи и/или буферни агенти.

Патентни претенции

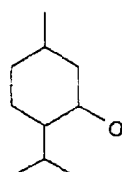
1. Нови съединения с формула II



в която R е избран от наситени или ненаситени алкилови групи, наситени или ненаситени циклоалкилови групи, хетероциклически съединения или от

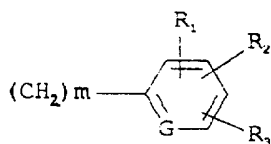


или

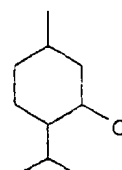


където G е въглерод или азот и m има стойност от 0 до 10; R₁, R₂ и R₃ са еднакви или различни и са избрани от водород, халоген, алкилова група, имаща от 1 до 5 въглеродни атоми, електронотдаващи групи, такива като алкоксигрупа, имаща от 1 до 5 въглеродни атоми или хидроксигрупа, електронприемащи групи, избрани от цианова, нитро, трифлуороалкилова групи и техните фармакологично активни соли.

2. Съединения съгласно претенция 1, в които R е алкилова група или

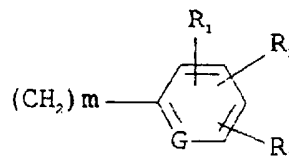


или

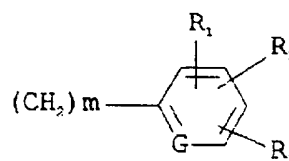


където G е въглерод или азот и m има стойност от 0 до 10; R₁, R₂ и R₃ са еднакви или различни и са избрани от водород, халоген, алкилова група, имаща от 1 до 5 въглеродни атоми, електронотдаващи групи, такива като

3. Съединения съгласно претенции 1 и 2, в които R е алкилова група или



4. Съединения съгласно претенции 1, 2 и 3, в които R е метилова, етилова, изопропилова, амилова група или



5. Съединение съгласно претенция 4, в което R е метилова група.

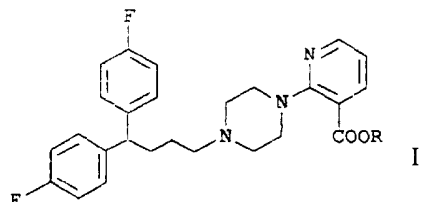
6. Съединение съгласно претенция 4, в което R е етилова група.

7. Съединение съгласно претенция 4, в което R е изопропилова група.

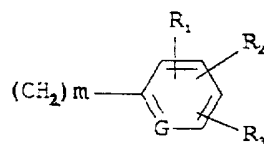
8. Съединение съгласно претенция 4, в което R е 4-фенил-2-бутилова група.

9. Съединение съгласно претенция 4, в което R е 2-пиридинилметилова група.

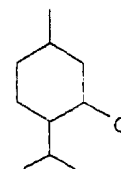
10. Метод за получаване на съединения с обща формула II



в която R е избран от наситени или ненаситени алкилови групи, наситени или ненаситени циклоалкилови групи, хетероциклически съединения или от

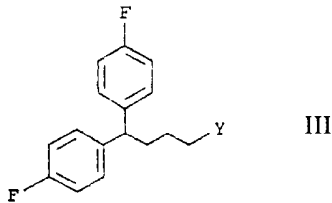


или

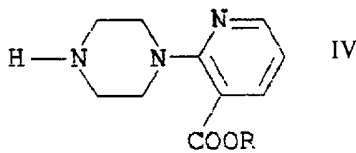


където G е въглерод или азот и m има стойност от 0 до 10; R₁, R₂ и R₃ са еднакви или различни и са избрани от водород, халоген, алкилова група, имаща от 1 до 5 въглеродни атоми, електронотдаващи групи, такива като

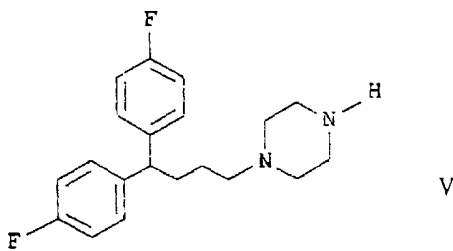
алкоксигрупа, имаща от 1 до 5 въглеродни атоми или хидроксигрупа, електронприемащи групи, избрани от цианова, нитро, трифлуороалкилова група и техните фармакологично активни соли, характеризиращ се с това, че съединение с обща формула



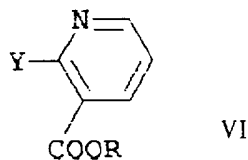
в която Y е подходяща отцепваща се група, такава като халогенова, реагира със съединение с формула IV



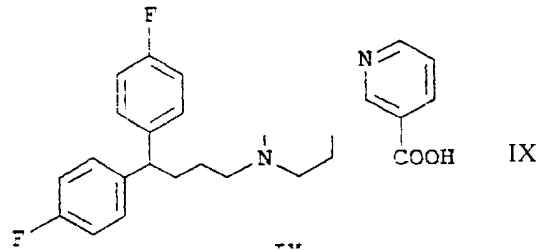
където R е дефинирано по-горе, като реакцията може да бъде осъществена посредством стандартни N-алкилиращи процедури или съединение с общата формула V



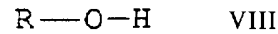
реагира със съединение с формула VI



където R е както е дефинирано по-горе, а Y е отцепваща се група, като например халогенова, като реакцията може да се осъществи посредством стандартни N-алкилиращи процедури, или съединение с общата формула IX



реагира със съединение с формула VIII



където R е дефинирано по-горе, в присъствието на катализатор, представляващ подходяща киселина в подходящ разтворител.

11. Метод за получаване на междинните съединения с формула VI, в която R е дефинирано по-горе, характеризиращ се с това, че получаването се извършва в един съд, като 2-хлоро-никотинова киселина реагира със съединение с формула VIII, където R е дефинирано по-горе, при каталитичното действие на подходяща Люисова киселина в подходящ разтворител.

12. Фармацевтични състави, характеризиращи се с това, че съдържат като активен компонент едно или повече от съединенията с обща формула II, за предпочитане заедно с фармацевтично приемлив носител и, ако е необходимо, други фармакологично активни агенти.

13. Метод за лечение на хора, страдащи от заболяване на централната нервна система, характеризиращ се с това, че включва прилагане на съединение с обща формула II.