



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **57 749** ⁽¹³⁾ **C2**

(51)МПК ⁷ **C 07D 213/38, A 61K 31/495, C 07D 401/12, A 61K 31/505, C 07D 405/12, 409/12, 295/06, 239/42, 409/14**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99041976, 03.09.1997

(24) Дата начала действия патента: 15.07.2003

(30) Приоритет: 13.09.1996 DE 196 37 237.2

(46) Дата публикации: 15.07.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP97/04789, 19970903

(72) Изобретатель:

Арлм Михель, DE,
Бьеттхер Хеннинг, DE,
Бартоцик Герд, DE,
Зифред Кристоф, DE

(73) Патентовладелец:

МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНА С ВЫБОРОЧНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ПО ОТНОШЕНИЮ К D4-РЕЦЕПТОРУ

(57) Реферат:

Изобретение касается производных пиперазина формулы (I)
, (I)

где R¹ и R² имеют значения, указанные в пункте 1 формулы изобретения. Предложенные соединения представляют собой допаминные лиганды с выборочным действием по отношению к D4-рецептору и могут применяться для лечения и профилактики состояний страха, депрессий,

шизофрении, навязчивых представлений, болезни Паркинсона, поздней дискинезии, дурноты и нарушений функций желудочно-кишечного тракта.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 7, 15.07.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 5 7 7 4 9 C 2

U A 5 7 7 4 9 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **57 749** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 213/38, A 61K 31/495,**
C 07D 401/12, A 61K 31/505, C
07D 405/12, 409/12, 295/06,
239/42, 409/14

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99041976, 03.09.1997

(24) Effective date for property rights: 15.07.2003

(30) Priority: 13.09.1996 DE 196 37 237.2

(46) Publication date: 15.07.2003

(86) PCT application:
PCT/EP97/04789, 19970903

(72) Inventor:

Arlm Michel, DE,
Bottcher Chenning, DE,
Bartozyk Herd, DE,
Sifred Cristophe, DE

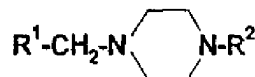
(73) Proprietor:

MERCK PATENT GMBH, DE

(54) **Piperazine derivatives with an optional actiOn relative to D4-RECEPTOR**

(57) Abstract:

Piperazine derivatives having formula (I), wherein R¹ and R² have the meanings given in claim 1, are dopamine ligands with D4 receptor selectivity and are suited for treatment and prophylaxis of anxiety states, depression, schizophrenia, obsessive ideas, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, nausea and gastro-intestinal tract disorders.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 7, 15.07.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 5 7 7 4 9 C 2

U A 5 7 7 4 9 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **57 749** ⁽¹³⁾ **C2**

(51)МПК ⁷ **C 07D 213/38, A 61K 31/495, C 07D 401/12, A 61K 31/505, C 07D 405/12, 409/12, 295/06, 239/42, 409/14**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99041976, 03.09.1997

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 13.09.1996 DE 196 37 237.2

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.07.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/EP97/04789, 19970903

(72) Винахідник(и):

Арлм Міхель , DE,
Бьоттхер Хеннінг , DE,
Бартоцик Герд , DE,
Зіфред Крістоф , DE

(73) Власник(и):

МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(54) ПОХІДНІ ПІПЕРАЗИНУ З ВИБІРНОЮ ДІЄЮ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО D4-РЕЦЕПТОРУ

(57) Реферат:

Винахід стосується похідних піперазину формули (I)
, (I)

де R¹ і R² мають значення, вказані в пункті 1 формули винаходу. Запропоновані сполуки

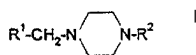
являють собою допамінні ліганди з вибіркою дією по відношенню до D4-рецептора і можуть застосовуватися для лікування і профілактики станів страху, депресій, шизофренії, нав'язливих уявлень, хвороби Паркінсона, пізньої дискінезії, нудоти і порушень функцій шлунково-кишкового тракту.

U A 5 7 7 4 9 C 2

U A 5 7 7 4 9 C 2

Опис винаходу

Представлений винахід стосується похідних піперазину формули I



в якій

R¹ позначає однократно заміщений Ph або 2- або 3-тієнілом піридил або феніл,

R² позначає Ph' або Het,

Ph і Ph' позначають відповідно незалежно один від одного феніл, причому обидва залишки відповідно можуть бути незаміщені або одно-, двох- або трикратно заміщені F, Cl, Br, I, OH, OA, A, CF₃, NO₂, CN, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂ або 2- або 3-тієнілом,

Het являє собою насичений, частково або цілком ненасичений моно- або біциклічний гетероциклічний залишок із 5-10 членами циклу, де можуть бути представлені 1 або 2 N-атоми та/або 1 або 2 O-атоми, а гетероциклічний залишок може бути одно- або двократно заміщений F, Cl, Br, I, OA, CF₃, A або NO₂, і

A позначає алкіл з 1-6 C-атомами,

а також до їх фізіологічно прийнятних солей.

В основу винаходу було покладене завдання по одержанню нових сполук, що могли б застосовуватися для виготовлення лікарських засобів.

Було встановлено, що сполуки формули I і їх фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі мають цінні фармакологічні властивості. Сполуки формули I являють собою допамінні ліганди з вибіркою дією по відношенню до D₄-рецептора, у порівнянні з такою по відношенню до D₂- і D₃-рецепторів (метод, аналогічно описаному у Creese та ін. в *European Journ. Pharmacol.* 46, стор. 377-381 (1977); з використанням ³H-спіроперидолу як ліганду для допамінних рецепторів і клонованих допамінних D₄-, D₃- і D₂-рецепторів людини (джерело інформації: *Receptor Biology Inc., Baltimore MD 21227, США*)). Сполуки згідно з винаходом придатні для лікування таких захворювань, як шизофренія, когнітивні порушення, стани страху, депресії, нудота, пізня дискінезія, порушення функцій шлунково-кишкового тракту або паркінсонізм. Вони впливають на центральну нервову систему, проявляючи насамперед додатковий вплив у якості агоністів 5-HT_{1A} і інгібуюче повторне поглинання 5-HT. Зазначені сполуки виявляють далі властивості агоністів і антагоністів серотоніну. Вони пригнічують зв'язування третируваних серотонінових лігандів із гіпокамповими рецепторами (див. *Cossery та ін., European Journ. Pharmacol.* 140 (1987), стор. 143-155). Крім того, при їхньому застосуванні спостерігаються зміни в нагромадженні ДОФА в смугастому тілі і нагромадженні 5-HTP у N. Карпе (див. *Seyfried та ін., European Journ. Pharmacol.* 160 (1989), стор. 31-41). Далі, вони виявляють анальгезивну і гіпотензивну дію; так, у піддослідних пацієнтів із уведеним катетером, у стані неспання, із спонтанно підвищеним артеріальним тиском (штам SHR/Окамото/NIH-МО-СНВ-Кіслег: метод відповідно до *Weers and Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 103 (1960), стор. 646-648) тиск, що вимірювали безпосередньо після орального введення сполук, помітно знижувався. Запропоновані сполуки придатні також для профілактики і лікування наслідків перенесеного інсульту (арорехія cerebri), зокрема апоплексичного удару і мозкової ішемії.

Зважаючи на вищевикладене, сполуки формули I і їх фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі можуть застосовуватися в якості лікарських активних речовин для анксиолітиків, антидепресантів, антипсихотичних засобів, нейролептичних засобів і/або протигіпертонічних засобів, а також у якості проміжних продуктів для одержання інших лікарських активних речовин.

Об'єктом винаходу є похідні піперазину формули I, так само як і їхні фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі.

Залишок A являє собою алкіл із 1, 2, 3, 4, 5 або 6, насамперед з 1 або 2 C-атомами, переважно метил, а також етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил або трет-бутил. OA являє собою переважно метокси, а також етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси або трет-бутокси. NHA являє собою переважно метиламіно, а також етиламіно, ізопропіламіно, н-бутиламіно, ізобутиламіно, втор-бутиламіно або трет-бутиламіно. NA₂ являє собою переважно диметиламіно, а також N-етил-N-метиламіно, діетиламіно, ди-н-пропіламіно, діізопропіламіно і ди-н-бутиламіно. Виходячи з цього, CO-NHA позначає переважно N-метилкарбамоїл і N-етилкарбамоїл; CO-NA₂ позначає переважно N,N-диметилкарбамоїл або N,N-діетилкарбамоїл.

Залишок R позначає переважно незаміщений або однократно заміщений 3-тієнілом феніл, незаміщений або однократно заміщений OA, CN, CF₃, F, Br або Cl біфеніл або 2-, 3- або 4-піридил, що особливо переважно може бути заміщений 3-тієнілом, фенілом, п-, м- або о-Ф-фенілом. Якщо R¹ являє собою заміщений або незаміщений піридил, то кращим залишком є 3-піридил.

Залишок R позначає переважно незаміщений або одно-, двох- або трикратно заміщений F, Cl, Br, OH, OA, A, CONH₂, COA, CF₃, CN та/або NO₂ феніл або відповідно заміщений Het, де Het переважно може являти собою 1,4-бензодіоксан, 2-, 3- чи 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, 3- або 4-придазиніл, 2- або 3-піразиніл.

Для усього винаходу в цілому справедливим є те, що всі залишки, як, наприклад, Ph, що неодноразово можуть бути присутнім у молекулі, можуть мати ідентичні або різні значення.

Відповідно до цього об'єктом винаходу є насамперед ті сполуки формули I, у яких принаймні один із названих залишків має одне з вищевказаних переважних значень. Деякі з переважних груп сполук можуть бути

представлені приведеними нижче формулами Ia-Ik, що відповідають формулі I і в якій нерозшифровані більш детально залишки мають вказане у формулі I значення, однак при цьому

в Ia R¹ являє собою в положенні 5 заміщений 3-піридил;

в Ib R² являє собою 2-піримідиніл;

в Iv R¹ являє собою феніл, а R² являє собою незаміщений або однократно заміщений піридил або піримідиніл;

в Ig R¹ являє собою біфеніл, а R² являє собою незаміщений або одно-, дво- або трикратно заміщений феніл;

в Id R¹ являє собою біфеніл, а R² являє собою незаміщений або однократно заміщений 1,4-бензодіоксаніл, бензофураніл, піридил, піразиніл, піридазиніл або піримідиніл;

в Ie R¹ має значення, вказане в Ia або Ib, а R² позначає одно-, дво- або трикратно заміщений феніл;

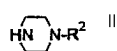
в Iж R¹ має значення, вказане в Ia або Ib, а R² позначає однократно заміщений або незаміщений піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл;

в Iz R² являє собою 2-піримідиніл, а R¹ позначає мета-заміщений феніл або в положенні 5 заміщений пірид-3-іл;

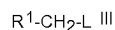
в Ii R² являє собою 2-піримідиніл, а R¹ позначає заміщений феніл або заміщений пірид-3-іл, причому замісниками переважно є OCH₃, F або 2- або 3-тієніл;

в Ik R¹ має значення, вказане в Ia, а замісником є феніл або о- або п-фторфеніл.

Об'єктом винаходу є далі спосіб одержання похідних піперазину формули I і їхніх солей, що відрізняється тим, що сполуку формули II



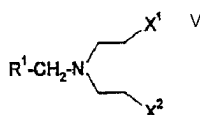
в якій R² має вказане вище значення, піддають взаємодії зі сполукою формули III



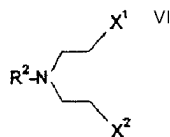
в якій L являє собою Cl, Br, I, OH, O-CO-A, O-CO-Ph, O-SO₂-Ar, де Ar позначає феніл або толіл, а A позначає алкіл, або іншу реакційноздатно етерифіковану OH-групу або групу, що легко нуклеофільно заміщається, яка відходить, і в якій R¹ має вказане вище значення, або що сполуку формули IV



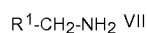
в якій R² має вказане вище значення, піддають взаємодії зі сполукою формули V



в якій X¹ і X² можуть мати ідентичне або різне значення або позначати Cl, Br, I, OH або реакційноздатну функціонально модифіковану OH-групу, а R¹ має вказане вище значення, або що сполуку формули VI



в якій R², X¹ і X² мають вказані вище значення, піддають взаємодії зі сполукою формули VII



в якій R має вказане вище значення, або що будь-яку сполуку, що відповідає формулі I, але містить замість одного або декількох атомів водню одну або декілька груп, що відновлюються, і/або одну або декілька додаткових C-C-зв'язків і/або C-N-зв'язків, обробляють відновником, або що будь-яку сполуку, що відповідає формулі I, але містить замість одного або декількох атомів водню одну або декілька груп, що сольовізується, обробляють сольовізатором,

та/або що при необхідності залишок R¹ і/або R² перетворюють в інший залишок R¹ та/або R² за рахунок того, що, наприклад, ОА-групу розщеплюють з утворенням ОН-групи і/або дериватизують CN-, COOH-, COOA-групу і/або що, наприклад, алкілюють первинний або вторинний N-атом і/або що отриману основу або кислоту формули I шляхом обробки кислотою або основою перетворюють в одну з їхніх солей.

Реакції по одержанню сполук формули I здійснюють, з рештою, за відомими методами, як це описано в літературі (наприклад, в основних публікаціях, таких, як Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, вид.

Georg Thieme Verlag, Штутгарт; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк; викладена заявка Германії DE-OS 4101686), а саме, при дотриманні умов, відомих і придатних для проведення зазначених реакцій. При цьому можна також використовувати відомі варіанти, не вказані в даному описі більш детально.

5 Вихідні речовини для запропонованого способу при необхідності можна утворювати також *in situ*, не виділяючи їх при цьому з реакційної суміші, а перетворювати їх відразу в сполуки формули I.

Сполуки формул II і III у принципі відомі; невідомої ж сполуки цих формул II і III можуть бути легко отримані аналогічно одержанню відомих сполук.

10 Похідні піперазину формули II здебільшого відомі і їх можна одержати, наприклад, взаємодією біс(2-хлоретил)аміну або відповідного хлориду амонію з похідними аніліну, амінонафталіну або амінобіфенілу формули Ph'-NH₂ або з амінозаміщеними гетероциклічними сполуками формули Het-NH₂.

15 Піридини, бензиллові сполуки, похідні нафталіну або біфенілу формули III, як правило, відомі і здебільшого є комерційно доступними продуктами. Поряд із цим зазначені сполуки можуть бути отримані шляхом електрофільного, а в певних випадках також нуклеофільного ароматичного заміщення з відомих сполук. Однак насамперед сполуки формули III можна одержати за рахунок введення в сполуки формули R¹-CH₃, наприклад, шляхом радикального заміщення, залишку L або за рахунок перетворення в сполуці формули III наявного залишку L на інший залишок L. Так, наприклад, можна етерифікувати ОН-групу або здійснити її нуклеофільне заміщення галогеном.

20 Перетворення сполук формул II і III здійснюють згідно з методами, відомими із літератури і використовуваним для алкілування амінів. З компонентів без присутності розчинника можна готувати розплав, при необхідності в закритій трубці або в автоклаві. Перетворення зазначених сполук можна здійснювати також у присутності інертного (неактивного) розчинника. У якості розчинників можуть використовуватися, наприклад, вуглеводні, такі, як бензол, толуол, ксилол; кетони, такі, як ацетон, бутанон; спирти, такі, як метанол, етанол, ізопропанол, N-бутанол; прості ефіри, такі, як тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан; аміді, такі, як диметилформамід (ДМФ) або N-метилпіролідон; нітрили, такі, як ацетонітрил, за певних умов також суміші цих розчинників один з одним або суміші з водою. Додавання засобу, що зв'язує кислоту, наприклад, гідроксиду, карбонату або бікарбонату лужного або лужно-земельного металу або іншої солі слабкої кислоти лужного або лужноземельного металу, переважно калію, натрію або кальцію, або додавання органічної основи, такої, як триетиламін, диметиланілін, піридин або хінолін, або додавання надлишкової кількості похідного піперазину формули II може дати позитивний ефект. Час реакції в залежності від застосованих умов становить від декількох хвилин до 14 днів, а температура реакції знаходиться в інтервалі від 0 до 150, звичайно від 20 до 130°C.

30 Сполуки формули I можна одержати далі шляхом взаємодії амінів формули IV із сполуками формули V. Аміни формули IV, як правило, є відомими. Крім того, вони можуть бути отримані, наприклад, відновленням відповідних нітросполук, а самі нітросполуки можна одержати, як це загальновідомо, шляхом нітрування ароматичного вуглеводню. Одержання сполук формули V можна здійснювати, наприклад, відновленням діефірів формули алкіл-ООС-CH₂-N(CH₂R¹)-CH₂-COO-алкіл до сполук формули HO-CH₂-CH₂-N(CH₂R¹-CH₂-CH₂-OH і при необхідності наступною взаємодією з SOCl₂, відповідно з PBr₃. Сполуки формули V можуть бути отримані також взаємодією вторинних амінів формули HN(CH₂-CH₂D¹) (CH₂-CH₂-X²) з галогенідами формули R¹-CH-Nal (Hal позначає Cl, Br).

40 Далі, для одержання сполук формули I можна також сполуки формули VI піддавати взаємодії з амінами формули VII. Сполуки формули VI за своєю структурою подібні сполукам формули V і можуть бути отримані аналогічним шляхом. Сказане є справедливим для сполук формули VII стосовно амінів формули V. Аміни формули VII, крім того, можна одержати також згідно з відомими методами синтезу первинних амінів, як, наприклад, синтез Габріеля.

45 Взаємодія сполук формул IV і V, відповідно VI із сполуками формули VII здійснюють згідно з відомими з літератури і зазначеними вище методами алкілування амінів.

Існує також ще одна можливість одержання сполук формули I, яка полягає в тому, що форпродукт, що містить замість атомів водню одну або декілька груп, що відновлюються, та/або одну або декілька додаткових C-C-зв'язків та/або ON-зв'язків, обробляють відновником, переважно при температурах в інтервалі від -80 до +250°C і в присутності щонайменше одного інертного розчинника.

50 Групами, що відновлюються (замінюються на водень), є насамперед кисень у карбонільній групі, гідроксил, арилсульфонілокси (наприклад, p-толуолсульфонілокси), N-бензолсульфоніл, N-бензил або O-бензил.

55 В принципі можливо сполуки, що містять тільки одну з зазначених вище груп, або сполуки, що містять поруч один з іншим дві або більш такі групи, відповідно додаткові зв'язки, переводити шляхом відновлення в сполуку формули I; при цьому одночасно можна відновлювати замісники в групі I, що містяться у вихідній сполуці. Переважно для цих цілей використовують водень, що виділяється, або комплексні гідриди металів; крім того, здійснюють відновлення за Вольфом-Кішнером, а також відновлення за допомогою газоподібного водню при каталізі перехідними металами.

60 Якщо в якості відновника використовують водень, що виділяється, то цей останній можна одержати, наприклад, обробкою металів слабкими кислотами або основами. Так, зокрема, можна використовувати суміш із цинку і їдкою лугу або суміш із заліза й оцтової кислоти. Придатним для цих цілей є також натрій або якийсь інший лужний метал, розчинений у спирті, такому, як етанол, ізопропанол, бутанол, аміловий або ізоаміловий спирт або фенол. Можна далі використовувати сплав алюмінію і нікелю у водно-спиртовому розчині, необов'язково з добавками етанолу. Для утворення водню, що виділяється, придатна також амальгама натрію або алюмінію у водно-спиртовому або водному розчині. Реакцію можна здійснювати також у гетерогенній фазі, причому доцільно з цієї метою використовувати водню і бензолъну або толуолову фазу.

Особливо переважно використовувати в якості відновника комплексні гідриди металів, такі, як LiAlH_4 , NaBH_4 , гідрид діізобутилалюмінію або $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$, а також диборан, при необхідності з добавками каталізаторів, таких, як BF_3 , AlCl_3 або LiBr . У якості розчинників придатними для цих цілей є насамперед прості ефіри, такі, як діетиловий ефір, ди-н-бутиловий ефір, ТГФ, діоксан, дигліми або 1,2-диметоксіетан, а також вуглеводні, такі, як бензол. Для відновлення за допомогою NaBH_4 у якості розчинників придатними є в першу чергу спирти, такі, як метанол або етанол, далі вода, а також водні спирти. Відновлення згідно з цими методами здійснюють переважно при температурах в інтервалі від -80 до $+150^\circ\text{C}$, насамперед приблизно від 0 до 100°C . Особливо переважно відновлювати $-\text{CO}$ -групи в амідах кислоти за допомогою LiAlH_4 у ТГФ при температурах в інтервалі від приблизно 0 до 66°C до CH_2 -груп.

Можливо далі одну або декілька карбонільних груп відновлювати за методом Вольфа-Кішнера до CH_2 -груп, наприклад, шляхом обробки безводним гідразином в абсолютному етанолі під тиском і при температурах в інтервалі від 150 до 250°C . У якості каталізатора краще застосовувати алкогольнатрію. Технологію відновлення можна варіювати, використовуючи для цього зокрема метод Хуанг-Мінлона, який полягає в тому, що реакцію здійснюють за допомогою гідрату гідразину у висококиплячому розчиннику, що змішується з водою, такому, як діетиленгліколь або триетиленгліколь, у присутності луку, який, як гідроксид натрію. Реакційну суміш при цьому кип'ятять, як правило, протягом приблизно 3-4 години. Потім воду відганяють і гідразон, що утворився, розкладають при температурах до порядку 200°C . Відновлення за Вольфом-Кішнером можна здійснювати також при кімнатній температурі в диметилсульфоксиді з використанням гідразону.

Поряд з описаними вище варіантами, відновлення в ряді випадків можна здійснювати також, використовуючи H_2 -газ у присутності каталізаторів на основі перехідних металів, як, наприклад, нікель Ренея або паладій. Таким шляхом можна, наприклад, Cl , Br , I , SH , а в певних випадках і OH -групи замінювати на водень. Точно так само нітрогрупи шляхом каталітичного гідрування за допомогою Pd/H_2 у метанолі можуть бути перетворені на NH_2 -групи.

Сполуки, що відповідають у цілому формулі I, але містять замість одного або декількох Н-атомів одну або декілька груп, що сольволізуються, можуть піддаватися сольволізу, насамперед гідролізу, з одержанням у результаті сполук формули I. Вихідні речовини для сольволізу можна одержати, наприклад, по реакції, в якій використовують сполуки формули II, що відповідають формулі III, але містять замість одного або декількох Н-атомів одну або декілька груп, що сольволізуються.

Далі існує можливість перетворювати сполуку формули I в будь-яку іншу сполуку формули I згідно з відомими методами.

Сполуки формули I, де R^1 являє собою залишок, заміщений CONH_2 , CONHA або CONA_2 , можуть бути отримані шляхом дериватизації відповідних заміщених сполук формули I, здійснюваної шляхом часткового гідролізу. Можливо далі ціанозаміщені сполуки формули I спочатку гідролізувати до кислот, а потім ці кислоти амідувати первинними або вторинними амінами. Переважно піддавати вільну карбонову кислоту взаємодії з аміном в умовах синтезу пептидів. Ця реакція успішно протікає переважно в присутності засобу дегідратації, наприклад, карбодіміду, такого, як дициклогексилкарбодімід або N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодімід, ангідриду пропанфосфонової кислоти (порівн. *Angew. Chem.* 92, 129 (1980)), дифенілфосфорилазиду або 2-етокси-м-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну, в інертному розчиннику, наприклад, у галоїдованому вуглеводні, такому, як дихлорметан, у простому ефірі, такому, як ТГФ або діоксан, в аміді, такому, як ДМФ або диметилацетамід, у нітрилі, такому, як ацетонітрил, при температурах в інтервалі від приблизно -10 до 40°C , переважно від 0 до 30°C .

Однак особливо переважно працювати в зворотному порядку, а саме:

за рахунок відщеплення води, виходячи з амідів, наприклад, за допомогою трихлорацетилхлориду/ Et_3N [див. *Synthesis* (2), 184 (1985)] або POCl_3 [див. *Journ. Org. Chem.* 26, 1003 (1961)], одержувати нітрили.

Отримана основа формули I може бути переведена за допомогою кислоти у відповідну кислотну-адитивну сіль. Для здійснення такого перетворення придатними є кислоти, що утворюють фізіологічно прийнятні солі. Так, для цих цілей можуть використовуватися неорганічні кислоти, наприклад, сірчана кислота, галогеноводневі кислоти, такі, як хлористоводнева кислота або бромистоводнева кислота, фосфорні кислоти, такі, як ортофосфорна кислота, азотна кислота, сульфамінова кислота, а також органічні кислоти, зокрема аліфатичні, ациклічні, араліфатичні, ароматичні або гетероциклічні одно- або багатоосновні карбонові, сульфонові або сірчані кислоти, такі, як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, півалінова кислота, діетилоцтова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, пімелінова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, винна кислота, яблучна кислота, бензойна кислота, саліцилова кислота, 2-фенілпропіонова кислота, лимонна кислота, глюконова кислота, аскорбінова кислота, ніотинова кислота, ізоніотинова кислота, метан- або етансульфо кислота, етандисульфо кислота, 2-гідроксіетансульфо кислота, бензолсульфо кислота, п-толуолсульфо кислота, нафталінмоно- і нафталінди-сульфо кислоти і лаурилсірчана кислота.

Вільні основи формули I при необхідності можуть вивільнятися з їхніх солей шляхом обробки сильними основами, такими, як гідроксид натрію або калію, карбонат натрію або калію, за умови, що в молекулі не представлені інші ацидогрупи. У тих випадках, коли сполуки формули I містять вільні кислотні групи, шляхом обробки основами також можна забезпечити утворення солі. У якості основ для зазначених цілей придатними є гідроксиди лужних металів, гідроксиди лужноземельних металів або органічні основи у вигляді первинних, вторинних або третинних амінів.

Об'єктом винаходу є далі застосування сполук формули I і їх фізіологічно прийнятних солей для виготовлення фармацевтичних композицій, насамперед за "не хімічною" технологією. З цією метою із них разом

з щонайменше одним носієм або допоміжною речовиною, а при необхідності в сполученні з одним або декількома іншими активними речовинами можуть виготовлятися відповідні препаративні форми.

Об'єктом винаходу є далі засоби, насамперед фармацевтичні композиції, що містять щонайменше одну сполуку формули I і/або одну з її фізіологічно прийнятних солей. Ці композиції можуть застосовуватися в якості лікарських засобів у медицині і ветеринарії. У якості носіїв у цих композиціях можуть розглядатися органічні або неорганічні речовини, придатні для ентерального (наприклад, орального), парентерального або місцевого застосування, які не вступають в реакцію з новими сполуками, наприклад, вода, рослинні масла, бензилові спирти, поліетиленгліколи, желатини, вуглеводи, такі, як лактоза або крохмаль, стеарат магнію, тальк, вазеліни. Для ентерального введення придатні насамперед таблетки, драже, капсули, сиропи, мікстури, краплі або супозиторії, для парентерального введення - розчини, переважно масляні або водні розчини, а також суспензії, емульсії або імплантати, для місцевого застосування - мазі, креми або пудра. Нові сполуки можна піддавати ліофілізації й отримані ліофілізати можуть застосовуватися, наприклад, для приготування ін'єкційних препаратів. Вказані композиції можна стерилізувати і/або вводити в їхній склад допоміжні речовини, такі, як антиадгезиви, консерванти, стабілізатори і/або змочувачі, емульгатори, солі для регуляції осмотичного тиску, буферні речовини, барвники, смакові добавки і/або ароматизатори. При необхідності вони можуть містити також одну або декілька інших біологічно активних речовин, наприклад, один або декілька вітамінів.

Сполуки формули I і їх фізіологічно прийнятні солі можуть застосовуватися при терапевтичному лікуванні тіла людини і тварин і при боротьбі з хворобами. Вони придатні для лікування захворювань центральної нервової системи, таких, як стани психічної напруги, депресії, стани страху, шизофренія, порушення функцій шлунково-кишкового тракту, нудота, пізня дискінезія, паркінсонізм і/або психози, і побічних дій при лікуванні гіпертонії (наприклад, за допомогою α -метилдофа).

Крім того, запропоновані сполуки можуть знайти застосування в ендокринології і гінекології, наприклад, для терапії акромегалії, гіпогонадізму, вторинної аменореї, предменструального синдрому, небажаної пуерперальної (післяпологової) лактації, далі, для профілактики і терапії церебральних розладів (наприклад, мігрень), насамперед у геріатрії, аналогічно тому, як це має місце при застосуванні деяких ерготалкалоїдів, і для боротьби з наслідками перенесеного інсульту (арорехія cerebri), зокрема апоплексичного удару і мозкової ішемії. При цьому субстанції згідно з винаходом, як правило, призначають для прийому аналогічно відомим, комерційно доступним препаратам (як, наприклад, бромокриптин, дигідроергокорнін і ін.), переважно в дозуваннях від 0,2 до 500мг, насамперед від 0,2 до 50мг на одну разову дозу. Добова доза становить переважно від приблизно 0,001 до 10мг/кг ваги тіла. Низькі дозування становлять від приблизно 0,2 до 500мг, насамперед від 0,2 до 50мг на одну разову дозу. Добова доза становить переважно від приблизно 0,001 до 10мг/кг ваги тіла. Низькі дозування (приблизно 0,2-1мг на одну разову дозу; приблизно 0,001-0,005мг/кг ваги тіла) рекомендується застосовувати при цьому насамперед у якості засобів проти мігрені; стосовно інших показань переважно призначати дозування від 10 до 50мг на один прийом. Однак призначається тому або іншому пацієнту відповідна доза залежить від різних чинників, наприклад, від ефективності застосовуваної сполуки, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, особливостей їжі, часу і специфіки призначення, від швидкості виділення, комбінації лікарських засобів і ступеня важкості відповідного захворювання, що потребує даної терапії. Переважним є оральний прийом.

У нижченаведених прикладах поняття "звичайна переробка" означає, що в разі потреби добавляють воду, екстрагують дихлорметаном, фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують, упарюють і очищають за допомогою хроматографії на силікагелі і/або шляхом кристалізації. Усі температури вказані в °C. R_f-показники одержували за допомогою тонкошарової хроматографії на силікагелі. M⁺+1-характеристики визначали методом MC (FAB) [мас-спектроскопія з бомбардуванням прискореними атомами].

Приклад 1

2,04г 3-хлорметил-5-фенілпіридину ("А") [який одержують, наприклад, радикальним хлоруванням 3-метил-5-фенілпіридину] і 1,62г 1-фенілпіперазину розчиняють у 200мл ацетонітрилу і перемішують протягом шести годин при кімнатній температурі. Після звичайної переробки одержують 1-феніл-4-[(5-феніл-3-піридил)метил]піперазин із t_{пл} 83-85°C.

Аналогічним шляхом взаємодією сполуки "А"

з 1-(2-фторфеніл)піперазином одержують 1-(2-фторфеніл)-4-[(5-феніл-3-піридил)метил]піперазин, тригідрохлорид, t_{пл} 217-219°C;

з 1-(2-метоксифеніл)піперазином одержують 1-(2-метоксифеніл)-4-[(5-феніл-3-піридил)метил]піперазин, дигідрат тригідрохлориду, t_{пл} 235-236°C;

з 1-(2-піридил)піперазином одержують 1-(2-піридил)-4-[(5-феніл-3-піридил)метил]піперазин, t_{пл} 103-105°C;

з 1-(3-трифторметилфеніл)піперазином одержують 1-(3-трифторметил-феніл)-4-[(5-феніл-3-піридил)метил]піперазин, тригідрохлорид, t_{пл} 216-219°C.

Аналогічним шляхом взаємодією 2-хлорметил-4-фенілпіридину

з 1-фенілпіперазином одержують 1-феніл-4-[(4-феніл-2-піридил)метил]піперазин;

з 1-(2-фторфеніл)піперазином одержують 1-(2-фторфеніл)-4-[(4-феніл-2-піридил)метил]піперазин;

з 1-(2-метоксифеніл)піперазином одержують 1-(2-метоксифеніл)-4-[(4-феніл-2-піридил)метил]піперазин;

з 1-(2-піридил)піперазином одержують 1-(2-піридил)-4-[(4-феніл-2-піридил)метил]піперазин;

з 1-(3-трифторметилфеніл)піперазином одержують

1-(3-трифторметилфеніл)-4-[(4-феніл-2-піридил)метил]піперазин;

з 1-(2-піримідиніл)піперазином одержують 1-(2-піримідиніл)-4-[(4-феніл-2-піридил)метил]піперазин.

Аналогічним шляхом взаємодією 2-хлорметил-4-(4-фторфеніл)піридину

- з 1-фенілпіперазином одержують 1-феніл-4-[(4-(4-фторфеніл)-2-піридил)метил]піперазин;
 з 1-(2-фторфеніл)піперазином одержують 1-(2-фторфеніл)-4-[(4-(4-фторфеніл)-2-піридил)метил]піперазин;
 з 1-(2-метоксифеніл)піперазином одержують 1-(2-метоксифеніл)-4-[(4-(4-фторфеніл)-2-піридил)метил]піперазин;
 з 1-(2-піридил)піперазином одержують 1-(2-піридил)-4-[(4-(4-фторфеніл)-2-піридил)метил]піперазин;
 з 1-(3-трифторметилфеніл)піперазином одержують 1-(3-трифторметилфеніл)-4-[(4-(4-фторфеніл)-2-піридил)метил]піперазин;
 з 1-(2-піримідиніл)піперазином одержують 1-(2-піримідиніл)-4-[(4-(4-фторфеніл)-2-піридил)метил]піперазин,
 10 дигідрат тригідрохлориду, $t_{пл}$ 193-195°C;
 з 1-(5-фторпіримідин-2-іл)піперазином одержують 1-(5-фторпіримідин-2-іл)-4-[(4-(4-фторфеніл)-2-піридил)метил]піперазин.

Приклад 2

Аналогічно прикладу 1, виходячи з 1,10г 3-хлорметил-5-(4-фторфеніл)піридину ("Б") [який одержують, наприклад, радикальним хлоруванням 3-метил-5-(4-фторфеніл)піридину], взаємодією з 0,82г 1-(2-піримідиніл)піперазину в 200мл ацетонітрилу при кімнатній температурі після звичайної переробки одержують 1-(2-піримідиніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, $t_{пл}$ 97-98°C.

Аналогічним шляхом взаємодією сполуки "Б"

- з 1-(1,4-бензодіоксан-6-іл)піперазином одержують 1-(1,4-бензодіоксан-6-іл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, тригідрохлорид, $t_{пл}$ 256-259°C;
 з 1-(4-нітрофеніл)піперазином одержують 1-(4-нітрофеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, дигідрохлорид, $t_{пл}$ 264°C;
 з 1-(3,5-дихлор-4-метоксифеніл)піперазином одержують 1-(3,5-дихлор-4-метоксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, дигідрохлорид, $t_{пл}$ 163°C;
 з 1-(4-метоксифеніл)піперазином одержують 1-(4-метоксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, тригідрохлорид, $t_{пл}$ 211°C;
 з 1-(3,4-диметоксифеніл)піперазином одержують 1-(3,4-диметоксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, тригідрохлорид, $t_{пл}$ 244°C;
 з 1-(2-фторфеніл)піперазином одержують 1-(2-фторфеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, дигідрохлорид, $t_{пл}$ 210°C;
 з 1-(3,5-диметил-4-метоксифеніл)піперазином одержують 1-(3,5-диметил-4-метоксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, тригідрохлорид, $t_{пл}$ 251°C;
 з 1-(2-нітрофеніл)піперазином одержують 1-(2-нітрофеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, дигідрохлорид, $t_{пл}$ 247°C;
 з 1-(3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)піперазином одержують 1-(3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, дигідрохлорид, $t_{пл}$ 153°C;
 з 1-(3-метоксифеніл)піперазином одержують 1-(3-метоксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, тригідрохлорид, $t_{пл}$ 232°C;
 з 1-(2-гідроксифеніл)піперазином одержують 1-(2-гідроксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, дигідрохлорид, $t_{пл}$ 239°C;
 з 1-(2-піразиніл)піперазином одержують 1-(2-піразиніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, гідрат дигідрохлориду, $t_{пл}$ 140°C;
 з 1-(4-фторфеніл)піперазином одержують 1-(4-фторфеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, дигідрохлорид, $t_{пл}$ 181°C;
 з 1-(3-трифторметил-4-хлорфеніл)піперазином одержують 1-(3-трифторметил-4-хлорфеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, сесквігідрохлорид, $t_{пл}$ 230°C;
 з 1-(2-метилфеніл)піперазином одержують 1-(2-метилфеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, дигідрохлорид, $t_{пл}$ 258°C;
 з 1-(4-хлорфеніл)піперазином одержують 1-(4-хлорфеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, гідрат дигідрохлориду, $t_{пл}$ 135°C;
 з 1-(2-піридил)піперазином одержують 1-(2-піридил)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, дигідрат тригідрохлориду, $t_{пл}$ 203°C;
 з 1-(2-піримідиніл)піперазином одержують 1-(2-піримідиніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, малеат, $t_{пл}$ 172°C;
 з 1-(3-трифторметилфеніл)піперазином одержують 1-(3-трифторметилфеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, сесквігідрохлорид, $t_{пл}$ 237°C;
 з 1-(4-метилкарбонілфеніл)піперазином одержують 1-(4-метилкарбонілфеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, сесквігідрохлорид, $t_{пл}$ 211°C;
 з 1-фенілпіперазином одержують 1-феніл-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин, гідрат дигідрохлориду, $t_{пл}$ 207°C.

Приклад 3

Аналогічно прикладу 1, виходячи з 3-біфенілілметилхлориду ("В") [який одержують, наприклад, радикальним заміщенням 3-метилбіфенілу], взаємодією з 1-(2-метоксифеніл)піперазином одержують 1-(2-метоксифеніл)-4-(3-біфенілілметил)піперазин, малеат, $t_{пл}$ 158-160°C.

Аналогічним шляхом взаємодією сполуки "В"

з 1-фенілопіперазином одержують 1-феніл-4-(3-біфенілілметил)піперазин, малеат, $t_{пл}$ 181-183°C;

з 1-(4-ціанфеніл)піперазином одержують 1-(4-ціанфеніл)-4-(3-біфенілілметил)піперазин, $t_{пл}$ 139°C;
з 1-(2-метокси-5-амінокарбонілфеніл)піперазином одержують
1-(2-метокси-5-амінокарбонілфеніл)-4-(3-біфенілілметил)піперазин, дигідрохлорид, $t_{пл}$ 193-196°C;
з 1-(2-метокси-5-ціанфеніл)піперазином одержують 1-(2-метокси-5-ціанфеніл)-4-(3-біфенілілметил)піперазин,
гідрохлорид, $t_{пл}$ 227-229°C.

Приклад 4

До суспензії з 200мг NaOH (твердого) у 22мл диметилового ефіру діетиленгліколю при температурі 100°C
добавляють при перемішуванні 1,0г 2-[4-(3-бромбензил)піперазино]піримідину, 0,72г
4-трифторметилбензол-боронової кислоти, 56мг тетракістрифенілфосфінпаладію, суспендовані в 10мл
диметилового ефіру діетиленгліколю. Потім нагрівають до 150°C і продовжують перемішування протягом 1,5
годин. Після охолодження реакційну суміш змішують з 50мл напівконцентрованого водного розчину HCl і двічі
екстрагують порціями по 10мл дихлорметану відповідно, сушать над Na_2SO_4 і видаляють розчинник. Залишок
розчиняють за допомогою невеликої кількості простого ефіру і хроматографують на силікагелі простим
ефіром/петролейним ефіром у співвідношенні 3:2. У результаті одержують
1-(2-піримідиніл)-4-(4'-трифторметил-3-біфенілілметил)піперазин у вигляді масла, $R_f=0,44$ (простий
ефір/петролейний ефір 3:2). Після обробки ефірним розчином HCl одержують гідрохлорид
1-(2-піримідиніл)-4-(4'-трифторметил-3-біфенілілметил)піперазину.

Приклад 5

До розчину з 0,75мл 3-бромтіофену в 1мл простого ефіру при температурі -78°C добавляють краплями 5,2мл
н-бутиллітію, що відповідає 8,3 ммольам, і перемішують протягом 15 хвилин. Потім добавляють 1,8г $ZnBr_2$,
суспендованих у 3мл ТГФ/простого ефіру (у співвідношенні 1:1), і дають нагрітися до кімнатної температури.
Далі перемішують протягом 30 хвилин до утворення двох фаз, повторно охолоджують і добавляють 11,2мг $PdCl_2$
(dppf). Перемішування продовжують ще протягом приблизно 12 годин, даючи при цьому температурі зрости до
кімнатної температури. Для подальшої переробки підкислюють 1-молярним розчином HCl, двічі екстрагують
відповідно порціями по 30мл етилового ефіру оцтової кислоти, сушать над Na_2SO_4 і видаляють розчинник.
Залишок розчиняють за допомогою невеликої кількості простого ефіру і хроматографують на силікагелі простим
ефіром/петролейним ефіром у співвідношенні 1:1. У результаті одержують
1-(2-піримідиніл)-4-(3-(3-тієніл)бензил)піперазин у вигляді маслянистого залишку. Після обробки ефірним
розчином малеїнової кислоти одержують малеат 1-(2-піримідиніл)-4-(3-(3-тієніл)бензил)піперазину, $t_{пл}$ 208°C.

Приклад 6

Аналогічно прикладу 3, виходячи з 4'-трифторметил-3-біфенілілметилхлориду ("Г") [який одержують,
наприклад, радикальним заміщенням 4'-трифторметил-4-метилбіфенілу], взаємодією з
1-(2-метоксифеніл)піперазином одержують 1-(2-метоксифеніл)-4-(4'-трифторметил-3-біфенілілметил)піперазин.

Аналогічним шляхом взаємодією сполуки "Г"

з 1-фенілпіперазином одержують 1-феніл-4-(4'-трифторметил-3-біфенілілметил)піперазин;
з 1-(2-амінокарбонілбензофуран-5-іл)піперазином одержують
1-(2-амінокарбонілбензофуран-5-іл)-4-(4'-фторметил-3-біфенілілметил)піперазин;
з 1-(4-трифторметилфеніл)піперазином одержують
1-(4-трифторметилфеніл)-4-(4'-фторметил-3-біфенілілметил)піперазин;
з 1-(2-метокси-5-амінокарбонілфеніл)піперазином одержують
1-(2-метокси-5-амінокарбонілфеніл)-4-(4'-фторметил-3-біфенілілметил)піперазин;
з 1-(2-метокси-5-трифторметилфеніл)піперазином одержують
1-(2-метокси-5-трифторметилфеніл)-4-(4'-фторметил-3-біфенілілметил)піперазин.

Приклад 7

Розчин з 1,6г 1-піримідин-2-ілпіперазину в 200мл ТГФ змішують із 2,75г
3-хлорметил-4'-трифторметилбіфенілу ("Д") [який одержують, наприклад, радикальним хлоруванням
3-метил-4'-трифторметилбіфенілу], розчиненого у 30мл ТГФ, і перемішують протягом чотирьох годин при
кімнатній температурі. Після звичайної переробки одержують
1-піримідин-2-іл-4-[(4'-трифторметил-3-біфеніліл)метил]піперазин.

Аналогічним шляхом взаємодією сполуки "Д"

з 3-хлорметил-4'-метоксибіфенілом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[(4'-метокси-3-біфеніліл)метил]піперазин,
дигідрохлорид, $t_{пл}$ 227°C;
з 3-хлорметил-2'-фторбіфенілом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[(2'-фтор-3-біфеніліл)метил]піперазин,
малеат, $t_{пл}$ 157°C;
з 3-хлорметил-3'-метоксибіфенілом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[(3'-метокси-3-біфеніліл)метил]піперазин,
малеат, $t_{пл}$ 170°C;
з 3-хлорметил-2'-метоксибіфенілом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[(2'-метокси-3-біфеніліл)метил]піперазин,
малеат, $t_{пл}$ 145°C;
з 3-хлорметил-3'-фторбіфенілом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[(3'-фтор-3-біфеніліл)метил]піперазин,
малеат, $t_{пл}$ 183°C;
з 3-хлорметил-4'-фторбіфенілом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[(4'-фтор-3-біфеніліл)метил]піперазин,
малеат, $t_{пл}$ 198°C;
з 3-(2-тієніл)бензилхлоридом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[3-(2-тієніл)бензил]піперазин, малеат, $t_{пл}$ 181°C;
з 3-(3-тієніл)бензилхлоридом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[3-(3-тієніл)бензил]піперазин, малеат, $t_{пл}$ 208°C;
з 4-(2-тієніл)бензилхлоридом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[4-(2-тієніл)бензил]піперазин;

- з 4-(3-тієніл)бензилхлоридом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[4-(3-тієніл)бензил]піперазин;
 з 2-(2-тієніл)бензилхлоридом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[2-(2-тієніл)бензил]піперазин;
 з 2-(3-тієніл)бензилхлоридом одержують 1-піримідин-2-іл-4-[2-(3-тієніл)бензил]піперазин;
 з 3-(2-тієніл)-5-хлорметилпіридином одержують 1-піримідин-2-іл-4-[3-(2-тієніл)пірид-5-ілметил]піперазин;
 з 3-(3-тієніл)-5-хлорметилпіридином одержують 1-піримідин-2-іл-4-[3-(3-тієніл)пірид-5-ілметил]піперазин.

Приклад 8

Суміш з 0,6г 1-(2-метоксифеніл)-4-[(5-феніл-3-піридил)метил]піперазину [одержання відповідно до приклада 1], 1,8г гідрохлориду піридину і 50мл піридину кип'яють протягом 3 годин. Потім охолоджують, упарюють, здійснюють звичайну переробку й одержують у результаті 1-(2-гідроксифеніл)-4-[(5-феніл-3-піридил)метил]піперазин.

Аналогічним шляхом, розщепленням ефіру

- з 1-(2-метоксифеніл)-4-[(4-феніл-2-піридил)метил]піперазину одержують 1-(2-гідроксифеніл)-4-[(4-феніл-2-піридил)метил] піперазин;
 з 1-(2-метоксифеніл)-4-[(4-(4-фторфеніл)-2-піридил)метил]піперазину одержують 1-(2-гідроксифеніл)-4-[(4-(4-фторфеніл)-2-піридил)метил]піперазин;
 з 1-(3,5-дихлор-4-метоксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазину одержують 1-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин;
 з 1-(4-метоксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазину одержують 1-(4-гідроксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин;
 з 1-(3,4-диметоксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазину одержують 1-(3,4-дигідроксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин;
 з 1-(3,5-диметил-4-метоксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазину одержують 1-(3,5-диметил-4-гідроксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин;
 з 1-(3-метоксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазину одержують 1-(3-гідроксифеніл)-4-[(5-(4-фторфеніл)-3-піридил)метил]піперазин;
 з 1-(2-метоксифеніл)-4-(3-біфенілілметил)піперазину одержують 1-(2-гідроксифеніл)-4-(3-біфенілілметил)піперазин;
 з 1-(2-метокси-5-амінокарбонілфеніл)-4-(3-біфенілілметил)піперазину одержують 1-(2-гідрокси-5-амінокарбонілфеніл)-4-(3-біфенілілметил)піперазин;
 з 1-(2-метокси-5-ціанфеніл)-4-(3-біфенілілметил)піперазину одержують 1-(2-гідрокси-5-ціанфеніл)-4-(3-біфенілілметил)піперазин;
 з 1-(2-метокси-5-амінокарбонілфеніл)-4-(2'-ціан-4-біфенілілметил)піперазину одержують 1-(2-гідрокси-5-амінокарбонілфеніл)-4-(2'-ціан-4-біфенілілметил)піперазин;
 з 1-(2-метокси-5-ціанфеніл)-4-(2'-ціан-4-біфенілілметил)піперазину одержують 1-(2-гідрокси-5-ціанфеніл)-4-(2'-ціан-4-біфенілілметил)піперазин.

Приклад 9

Суміш з 130мг 1-(3-біфеніліл)піперазину, 53мг 3-броманізола, 57мг трет-бутилалкоголяту натрію і 8мг $[PdCl_2\{P(o\text{-толіл})_3\}_2]$ у 10мл толуолу нагрівають протягом 3 годин до 100°C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розчиняють за допомогою 40мл простого ефіру і промивають насиченим розчином NaCl. Органічну фазу відокремлюють, сушать над Na_2SO_4 і видаляють розчинник. Залишок розчиняють за допомогою невеликої кількості простого ефіру і хроматографують на силікагелі. У результаті одержують 1-(3-метоксифеніл)-4-(3-біфеніліл)піперазин у вигляді маслянистого залишку, МС (FAB): $M^+ + 1$: 359.

У нижченаведених прикладах представлені фармацевтичні композиції у відповідних дозованих формах.

Приклад А: Склянки для ін'єкційних розчинів

Розчин з 100г активної речовини формули I і 5г гідрофосфату динатрію в 3л двічі дистильовані води встановлюють 2н соляною кислотою на рН 6,5, стерильно фільтрують, заповнюють склянки, ліофілізують і стерильно закупорюють. У кожній склянці міститься 5мг активної речовини.

Приклад Б: Супозиторії

Суміш з 20мг активної речовини формули I і 100г соєвого лецитину і 1400г масла какао розплавляють, розливають у форми і дають застигти. Кожний супозиторій містить 20мг активної речовини.

Приклад В: Розчин

Виготовляють розчин з 1г активної речовини формули I, 938г $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$, 28,48г $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ і 0,1г хлориду бензалконію в 940мл двічі дистильованої води. Потім встановлюють на рН 6,8, доливають до об'єму 1л і стерилізують опроміненням. Цей розчин може застосовуватися у вигляді очних крапель.

Приклад Г: Мазь

При дотриманні асептичних умов виготовляють суміш із 500мг активної речовини формули I і 99,5г вазеліну.

Приклад Д: Таблетки

Виготовляють суміш із 1кг активної речовини формули I, 4кг лактози, 1,2кг картопляного крохмалю, 0,2кг тальку і 0,1кг стеарату магнію, яку потім таблетують за звичайною технологією таким чином, що кожна таблетка містить 10мг активної речовини.

Приклад Е: Драже

Аналогічно прикладу Д пресують таблетки, на які потім по звичайній технології наносять покриття із сахарози, картопляного крохмалю, тальку, траганту і барвника.

Приклад Ж: Капсули

2кг активної речовини формули I заповнюють за звичайною технологією твердожелатинові капсули таким

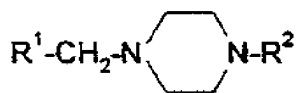
чином, що кожна капсула містить 20мг активної речовини.

Приклад 3: Ампули

Розчин з 1кг активної речовини формули I у 60л двічі дистильованої води розливають в ампули при дотриманні асептичних умов, ліофілізують і стерильно закупорюють. У кожній ампулі міститься 10мг активної речовини.

Формула винаходу

1. Похідні піперазину формули (I)



де

R¹ означає одноразово заміщений Ph або 2-, або 3-тієнілом піридил або феніл,

R² означає Ph' або Het,

Ph і Ph' означають відповідно незалежно один від одного феніл, причому обидва залишки відповідно можуть бути незаміщені або одно-, дво-, або тризаміщені F, Cl, Br, I, OH, OA, A, CF₃, NO₂, CN, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂ або 2-, або 3-тієнілом,

Het являє собою насичений, частково або цілком ненасичений моно-, або біциклічний гетероциклічний залишок із 5-10 членами циклу, де можуть бути представлені 1, або 2 N-атоми та/або 1, або 2 O-атоми, а гетероциклічний залишок може бути одно-, або двічі заміщений F, Cl, Br, I, OA, CF₃, A або NO₂, і

A означає алкіл з 1-6 C-атомами,

а також їх фізіологічно прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, обрана з групи, що включає

(а) 1-(2-піримідиніл)-4-(3-(3-тієніл)бензил)піперазин,

(б) 1-[5-(4-фторфеніл)пірид-3-илметил]-4-(2-піримідил)піперазин,

(в) 4-[4-(3-біфенілметил)-1-піперазиніл]бензонітрил,

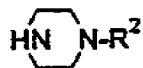
(г) 1-(4-хлорфеніл)-4-(5-(4-фторфеніл)-3-піридилметил)піперазин,

(д) 1-(3'-фтор-3-біфенілметил)-4-(2-піримідиніл)піперазин,

(е) 2-[4-(5-(3-тієніл)-3-піридилметил)-1-піперазиніл]піримідин,

а також їхні солі.

3. Спосіб одержання похідних піперазину формули (I) за п. 1 і їх солей, який відрізняється тим, що сполуку формули (II)



де R² має вказане вище значення, піддають взаємодії зі сполукою формули (III)

R¹-CH₂-L, (III)

де L являє собою Cl, Br, I, OH, O-CO-A, O-CO-Ph, O-SO₂-Ar, де Ar означає феніл або толіл, а A означає алкіл, або іншу реакційноздатну етерифіковану OH-групу, або групу, що легко нуклеофільно заміщається, яка відходить, і в якій R¹ має вказане вище значення і/або отриману основу або кислоту формули (I) шляхом обробки кислотою або основою перетворюють в одну з їхніх солей.

4. Спосіб одержання фармацевтичних композицій, який відрізняється тим, що зі сполуки формули (I) і/або з однієї з її фізіологічно прийнятних солей разом із щонайменше одним твердим, рідким або напіврідким носієм або допоміжною речовиною виготовляють відповідну дозовану форму.

5. Фармацевтична композиція, яка містить у своєму складі активний компонент і принаймні один фармацевтично прийнятний носій або наповнювач, яка відрізняється тим, що як активний компонент вона містить принаймні одну сполуку загальної формули (I) і/або одну з її фізіологічно прийнятних солей.

6. Сполуки формули (I) за п. 1 або їхні фізіологічно прийнятні солі для одержання лікарського засобу.

7. Сполуки формули (I) за п. 1 або їхні фізіологічно прийнятні солі для профілактики і лікування наслідків перенесеного інсульту, зокрема апоплексичного удару і мозкової ішемії.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 7, 15.07.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.