



(51)5 C 07 D 295/08, 403/10,
A 61 K 31/495

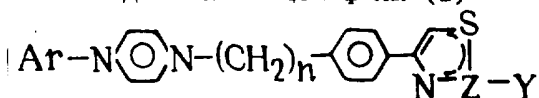
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

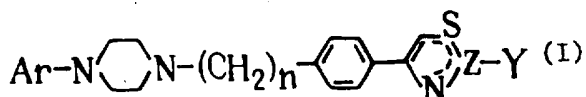
К ПАТЕНТУ

**ВСЕСОЮЗНАЯ
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА**

- (21) 4355194/04
(22) 16.02.88
(31) PCT/US 87/00340
(32) 17.02.87
(33) US
(46) 07.03.91. Бюл. № 9.
(71) Пфайзер Инк. (US)
(72) Джон Эдамс Лоу III (US)
(53) 547.861.3:615.3 (088.8)
(56) Патент США № 4619929,
кл. 514-252, опублик. 1986.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АРИЛПИПЕРАЗИ-
НИЛАЛКИЛЕНФЕНИЛГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ
ПРИЕМЛЕМЫХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ
СОЛЕЙ
(57) Изобретение касается гетероцик-
лических веществ, в частности получе-
ния соединений общей ф-лы (I)

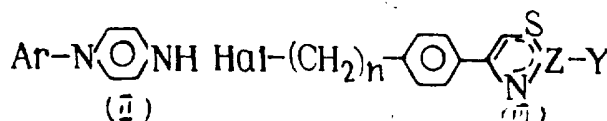


Изобретение относится к органической химии, в частности к способу получения арилпиперазинилалкенилфенилгетероциклических соединений общей формулы



где Ar - фенил, 1-нафтил, 1-(6-фторнафтил), 1-(6-хлорнафтил), 3-бензизотиазолил;
n = 2-4;
Z-Y - C-OH, C-NH₂, C-(C₁-C₃)-алкил, или азот,

где Ar - фенил, 1-нафтил, 1-(6-фторнафтил), 1-(6-хлорнафтил), 3-бензизотиазолил; n = 2-4; (Z-Y - C-OH, C-NH₂, C-(C₁-C₃)-алкил или азот, или их фармацевтически приемлемых солей (кислотно-аддитивных), обладающих нейрорептической активностью, что может быть использовано для лечения психических заболеваний. Цель - создание новых более активных веществ указанного класса. Синтез ведут реакцией соединений ф-л II и III,

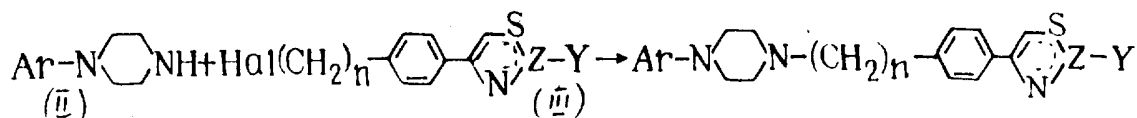


где Hal - галоид, Ar и (Z-Y) см. выше. Новые соединения активны, например, в дозе ЭД₅₀ = 2,5-2 мг/кг против 20,5 мг/кг для известного аналога и малотоксичны. 1 табл.

которые могут применяться в качестве основных компонентов фармацевтических композиций, предназначенных для лечения психических заболеваний.

Целью изобретения является разработка способа получения новых производных ароматических гетероциклических соединений, обладающих повышенной нейрорептической активностью.

В соответствии с предлагаемым способом соединения формулы (I) получают по реакции пиперазинов формулы (II) с соединениями формулы (III)



где Ar - фенил, нафтил, 1-(6-фторнафтил), 1-(6-хлорнафтил), 3-бензизотиазолил;

n = 2-4;

Z-Y - C-OH, C-NH₂, C-(C₁-C₃)-алкил или азот,

или затем получают их фармацевтически приемлемые соли.

Указанную реакцию сочетания проводят в полярном растворителе, например этанол, диметилформамид или метилизобутилкетон, и в присутствии слабого основания - третичного амина, например триэтиламина или диизопропилэтиламина. Реакцию проводят также в присутствии каталитического количества йодида натрия и нейтрализующего агента для хлоргидрата, такого как карбонат натрия или бикарбонат натрия. Реакцию проводят при температуре кипения с обратным холодильником.

Фармацевтически приемлемые соли - аддукты кислот соединений формулы (I) - получают стандартными способами путем обработки раствора при суспензии свободного основания (I) примерно одним химическим эквивалентом фармацевтически приемлемой кислоты. Для отделения солей применяют стандартные способы концентрирования и перекристаллизации.

Пример 1. 4-(4-{2-[4-(3-Бензизотиазолил)пиперазинил]этил}-фенил)-2-аминотиазол.

В 50 мл круглодонную колбу, снабженную холодильником и вводом азота, загружают 2,4 г (7,53 ммоль) 4-[4-(2-хлорэтил)-фенил]-2-аминотиазола бромгидрата, 1,65 г (7,53 ммоль) N-(3-бензизотиазолил)пиперазина (приготовленного по известному способу), 1,3 мл (7,53 ммоль) диизопропилэтиламина, 1,6 г (15,1 ммоль) карбоната натрия, 2 мг йодида натрия и 25 мл метилизобутилкетона. Реакционную массу нагревают с обратным холодильником пять дней, охлаждают, упаривают и растворяют в смеси этилацетата и воды. Этилацетатный слой отделяют, промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Остаток пропускают через колонку с силикагелем, используя этилацетат в ка-

честве элюирующего растворителя, и получают твердое вещество. Это вещество растворяют в горячем этилацетате, осаждают добавлением газообразного HCl, осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат, получая бежевое твердое вещество. 1,536 г (380 с т.пл. выше 300°C (разложение)).

Спектр ЯМР¹H (в дейтерированном диметилсульфоксиде-d₆): δ, м.д.: 3,2-3,8 (м., 10H); 4,1 (м., 2H); 7,25 (с., 1H); 7,4-8,2 (м., 8H); 11,5 (ш.с., 2H).

Пример 2. 4-(4-{4-[4-(3-Бензизотиазолил)пиперазинил]бутил}-фенил)-2-аминотиазол.

В 100 мл круглодонную колбу, снабженную холодильником и вводом азота, загружают 1,22 г (3,52 ммоль) 4-[4-(4-хлорбутил)-фенил]-2-аминотиазола, 0,90 г (3,52 ммоль) 3-пиперазинил-бензизотиазола, 1,84 мл (10,57 ммоль) диизопропилэтиламина, 0,75 г (7,04 ммоль) карбоната натрия, 2 мг йодида натрия и 35 мл метилизобутилкетона. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 6 дней, охлаждают и упаривают. Остаток пропускают через хроматографическую колонку с силикагелем, используя в качестве элюирующего носителя метиленхлорид-этилацетат, и порции продукта растворяют в дихлорметане/метаноле и осаждают добавлением дихлорметана, насыщенного HCl. Осадок отфильтровывают, сушат и получают 242 мг (13% выход) твердого продукта с т.пл. 258-261°C.

Спектр ЯМР¹H (в дейтерированном диметилсульфоксиде-d₆): δ, м.д.: 1,6-1,8 (м., 4H); 2,7 (т., 2H); 3,2-3,6 (м., 8H); 4,1 (м., 2H); 7,20 (с., 1H); 7,3-8,2 (м., 8H).

Пример 3. 4-(4-{2-[4-(3-Бензизотриазолил)пиперазинил]этил}-тиазолон-2).

В 100 мл круглодонную колбу, снабженную холодильником и вводом азота, загружают 1,0 г (4,57 ммоль) 3-пиперазинил-бензизотриазола, 1,46 г (4,57 ммоль) 4-[4-(2-хлорэтил)фенил]-тиазолона-2 бромгидрата, 970 мг (9,13 ммоль) карбоната натрия, 600 мг

(4,57 ммоль) диизопропилэтиламина, 2 мг иодида натрия и 35 мл метилизобутилкетона. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником 24 ч, охлаждают и упаривают. Остаток смешивают с этилацетатом, промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Вновь полученный остаток пропускают через хроматографическую колонку с силикагелем, используя в качестве элюирующего носителя дихлорметан-этилацетат. Порции продукта растворяют в дихлорметане/этилацетате и осаждают с помощью газообразного хлористого водорода. Осадок отфильтровывают и получают твердое вещество с т.пл. 190°С.

Выход продукта 455 мг (21,9%).

Пример 4. 4-[4-(4-Хлорбутил)фенил]-1,2,3-триадиазол.

В 125 мл круглодонную колбу, снабженную холодильником и вводом азота, загружают 6,25 г (29,65 ммоль) пара-(4-хлорбутил)-ацетофенона, 5,57 г (29,65 ммоль) тозилгидразина и 50 мл этанола. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником 3,5 ч, охлаждают и упаривают. Остаток смешивают с 23,4 мл (326 ммоль) тионилхлорида и перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают, и остаток пропускают через хроматографическую колонку с силикагелем, используя в качестве элюирующего носителя гексан-дихлорметан. Получают масло.

Выход 6,1 г (81,5%).

Спектр ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1,84 (м., 4H); 2,73 (м., 2H); 3,58 (м., 2H); 7,3 и 7,95 (м., 4H); 8,59 (с., 1H).

4-(4-[4-(4-(3-Бензизотиазоллил)пиперазинил]бутил)-фенил)-1,2,3-триадиазол.

В 65 мл круглодонную колбочку, снабженную холодильником и вводом азота, загружают 1,43 г (5,66 ммоль) 4-[4-(4-хлорбутил)фенил]-1,2,3-триадиазола, 0,90 г (4,11 ммоль) N-бензизотиазоллилпиперазина, 1,43 г (8,22 ммоль) диизопропилэтиламина, 0,87 г (8,22 ммоль) карбоната натрия, 2 мг иодида натрия и 30 мл метилизобутилкетона. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником 24 ч, охлаждают, фильтруют, и фильтрат упаривают. Остаток пропускают через силикагельную колонку, используя в качестве элюирующего носителя

этилацетат-дихлорметан, и получают масло, которое смешивают с этилацетатом и осаждают добавлением этилацетата, насыщенного хлористым водородом.

Твердый продукт отфильтровывают, промывают этилацетатом и сушат, получая 1,70 г (87,6%) белого продукта с т.пл. 246-247°С.

Пример 5. 4-Хлорбутилацетофенон.

В 250 мл круглодонную колбу загружают 5,0 г (29,65 ммоль) 4-хлорфенилбутана и 10 мл 1,2-дихлорэтана. К перемешиваемому раствору добавляют раствор 4,35 г (32,62 ммоль) алюминийхлорида и 4,22 мл (59,31 ммоль) хлористого ацетила в 50 мл 1,2-дихлорэтана. Раствор перемешивают при комнатной температуре 1 ч, при этом происходит выделение хлористого водорода. Реакционную массу вливают в воду, слои разделяют, и органический слой промывают 1н. соляной кислотой, водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат над сульфатом натрия и упаривают до получения масла, выход 6,7 г (>100 г).

Спектр ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1,76 (м., 4H); 2,54 (м., 3H); 2,66 (м., 2H); 3,50 (м., 2H); 7,2 и 7,85 (м., 4H).

ИК-спектр ν , cm^{-1} : 1678 (C=O).

4-(4-Хлорбутил)фенил-2-метилтриадиазол бромгидрат.

Полученное выше масло загружают в 100 мл круглодонную колбу, снабженную вводом азота, вместе с 15 мл уксусной кислоты и по каплям добавляют бром (1,53 мл, 29,65 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре 15 мин (обеспечивание происходит в течение примерно 7 мин). Раствор осторожно вносят в этилацетат, промывают водой, водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат над сульфатом натрия и упаривают до получения масла, выход 8,9 г (примерно 100% выход).

Масло растворяют в 70 мл ацетона, обрабатывают 2,23 г (29,65 ммоль) тиоацетамида и кипятят с обратным холодильником 15 ч. Реакционную массу охлаждают, упаривают до объема 10 мл для получения осадка. После фильтрования осадок промывают 10 мл ацетона, затем тщательно промывают серным эфиром и сушат, получая 6,8 г

(66,2% выход) белого твердого продукта с т.пл. 128-129°C.

4-(4-{4-[4-(3-Бензизотиазолил)пиперазинил]бутил}-фенил)-2-метилтиазол.

В 100 мл круглодонную колбу, снабженную холодильником и вводом азота, загружают 1,43 г (4,11 ммоль) 4-(4-хлорбутил)фенил)-2-метилтиазола бромгидрата, 0,90 г (4,11 ммоль) N-бензизотиазолилпиперазина, 0,72 г (4,11 ммоль) диизопропилэтиламина, 0,87 г (8,22 ммоль) карбоната натрия, 2 мг иодида натрия и 40 мл метилизобутилкетона. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником 31 ч, охлаждают, фильтруют, и фильтрат упаривают. Получаемый осадок пропускают через колонку с силикагелем, используя в качестве элюирующего носителя этилацетат-дихлорметан. В результате получают масло, которое смешивают с дихлорметаном и добавлением серного эфира, насыщенного HCl, осаждают твердое вещество. Это вещество отфильтровывают, промывают эфиром, сушат кратковременно, затем промывают минимальным количеством ацетона и вновь сушат, получая белый твердый продукт с т.пл. 207-212°C.

Выход 1,87 г (87,2%).

Спектр ЯМР (DMSO-d₆) δ, м.д.:

1,6-1,8 (м., 4H); 2,64 (т., 2H); 2,72 (с., 3H); 3,1 - 3,3 (м., 4H); 3,4-3,6 (м., 4H); 4,0 (д., 2H); 7,2-8,1 (м., 3H); 7,85 (с., 1H).

Пример 6. 6-Фтор-1-нафтойная кислота.

В круглодонную колбу объемом 1 л, снабженную холодильником и вводом для азота, загружают 345 мл (3,68 ммоль) фторбензола и 48 г (0,428 ммоль) фуранкарбоновой кислоты. К перемешиваемой суспензии добавляют отдельными порциями 120 г (0,899 ммоль) алюминийхлорида. Реакционную смесь перемешивают при 95°C в течение 16 ч, и затем прерывают реакцию добавлением льда/воды/1н. соляной кислоты. После 1ч перемешивания водный слой декантируют и добавляют бензол и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. После перемешивания в течение 1 ч слои разделяют, водный слой промывают бензолом, подкисляют и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом нат-

рия и упаривают досуха. Твердый остаток растирают с изопропиловым эфиром, получая 5,0 г (6,1%) белого твердого продукта.

Спектр ЯМР (DMSO-d₆) δ, м.д.: 7,0-8,0 (м., 5H); 8,6 (м., 1H).

6-Фтор-1-амино-нафталин.

В 125 мл круглодонную колбу, снабженную холодильником, вводом для азота и дополнительной воронкой, загружают 5,0 г (26,3 ммоль) 6-фтор-1-нафтойной кислоты и 50 мл ацетона. К перемешиваемой суспензии по каплям добавляют 6,25 мл (28,9 ммоль) дифенилфосфорилазида и 4 мл (28,9 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу кипятят 1 ч, вливают в воду/этилацетат и фильтруют. Фильтрат промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Остаток дополнительно обрабатывают HCl с получением хлоргидратной соли и затем едким натром с получением маслянистого свободного основания.

Выход продукта 1,0 г (24%).

1-Бензил-4-(6-фторнафтил)-пиперазин.

В 125 мл круглодонную колбу, снабженную холодильником и вводом азота, добавляют 1,0 г (6,21 ммоль) 6-фтор-1-амино-нафталина, 1,8 г (7,76 ммоль) N-бензил-бис(2-хлорэтил)амин, 3,3 мл (19,2 ммоль) диизопропилэтиламина и 50 мл изопропанола. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником 24 ч, охлаждают и упаривают до получения масла. Масло смешивают с этилацетатом, промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и упаривают до получения масла. Это масло пропускают через хроматографическую колонку с силикагелем, используя дихлорметан в качестве элюирующего растворителя.

Выход масла 1,5 г (75,5%).

N-(1-6-Фтор)нафтил)пиперазин.

В 125 мл круглодонную колбу, снабженную вводом для подачи азота, загружают 1,5 г (4,69 ммоль) 1-бензил-4-(6-фторнафтил)-пиперазина, 1,2 мл (31,3 ммоль) муравьиной кислоты, 3,0 г 5%-ного палладия на угле и 50 мл этанола. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 16 ч, катализатор отфильтровывают в атмосфере азота и растворитель выпаривают. Масло используют непосредственно в следующей стадии.

Выход продукта 0,420 г (39%).

4-(4-[2-[4-(6-фторнафтил-1)пиперазинил]этил]-фенил)-2-аминотиазол.

В 100 мл круглодонную колбу, снабженную холодильником и вводом для подачи азота, загружают 500 мг (2,17 ммоль) N-[1-(6-фтор)нафтил]пиперазина, 700 мг (2,17 ммоль) 4-[4-(2-хлор-этил)фенил]-2-аминотиазол бромгидрата, 460 мг (4,35 ммоль) карбоната натрия, 0,37 мл (2,17 ммоль) диизопропилэтиламина и 25 мл метилзобутилкетона. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником 24 ч, охлаждают и упаривают. Остаток смешивают с этилацетатом, промывают водой и рассолом, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Новый остаток пропускают через силикагель, используя в качестве элюирующего носителя дихлорметан-этилацетат. Фракции продукта объединяют, растворяют в дихлорметане/метаноле, обрабатывают этилацетатом, насыщенным HCl, и осадок собирают и сушат. Получают белый твердый продукт с т.пл. 220-225°C.

Выход 297 г (25,3%).

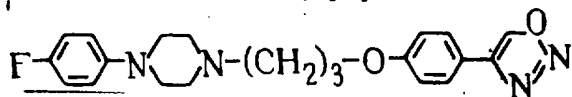
Спектр ЯМР (DMSO-d₆) δ, м.д.: 3,3-3,6 (м., 10H); 3,7-3,8 (м., 2H); 7,2-8,3 (м., 11H); 11,6 (ш.с., 2H).

Нейролептическая активность настоящих соединений может быть проиллюстрирована методами, основанными на стандартных процедурах. В соответствии с одним из методов взрослым самцам крыс Спрагью-Доули предварительно подкожно вводили соответствующие дозы испытуемого соединения. Через 30 мин всем крысам внутрибрюшинно вводили 1 мг/кг солянокислого апоморфина, растворенного в 0,1%-ном растворе аскорбата. Состояние крыс оценивали по эффективной дозе (ED₅₀), при которой наблюдается 50% блокада гипермобильности, вызванной амфетаминном.

Нейролептическая активность предлагаемых соединений приведена в таблице.

Соединения относятся к категории низкотоксичных.

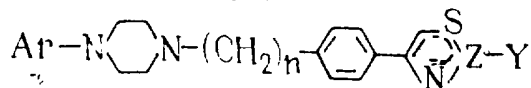
Сравнение нейролептической активности соединений, полученных по предлагаемому способу, проводили с известным соединением формулы



Эффективная доза (ED₅₀), при которой наблюдается 50% снижение ориентационной гипермобильности животных, обработанных плацебо по известному примеру 13 составляет 20,5 мг/кг.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения арилпиперазинил-алкиленфенилгетероциклических соединений общей формулы

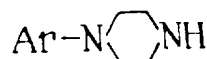


где Ar - фенил, 1-нафтил, 1-(6-фторнафтил), 1-(6-хлорнафтил), 3-бензизотиазолил;

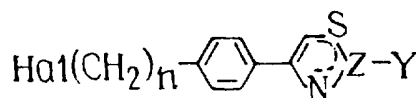
n = 2 - 4;

Z-Y - C-OH, C-NH₂, C-(C₁-C₃)алкил или азот,

или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что пиперазин общей формулы



где Ar имеет указанное значение, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где Hal - галоид;

Ar и Z-Y имеют указанные значения.

Т а б л и ц а

Ar-N(piperazine)-(CH ₂) _n -phenyl-Het				
Опыт	Ar	n	Het	ED ₅₀ , мг/кг
1	3-Бензизотиазолил	2	2-Амино-тиазолил	2,5
2	"	4	"	2,0
3	"	2	Тиазолил-2-он	2,5
4	"	4	Тиадизолил	10
5	"	4	2-Метил-тиазолил	2,0
6	6-Фторнафтил	2	2-Амино-тиазолил	10