

Предпосылки изобретения

Настоящее изобретение относится к новым аралкил- и аралкилиденгетероциклическим лактамам и имидам, к промежуточным соединениям для их получения, к содержащим их фармацевтическим соединениям и к их использованию в медицине. Соединения настоящего изобретения включают селективные агонисты и антагонисты рецепторов серотонина 1 (5-НТ₁), более конкретно, одного или обоих 5-НТ_{1A} и 5-НТ_{1D} рецепторов. Их можно использовать для лечения или профилактики мигрени, депрессии и других заболеваний, для которых показано использование агониста или антагониста 5-НТ₁.

В Европейской патентной публикации 434561, опубликованной 26 июня 1991, указаны 7-алкил-, алкокси- и гидроксизамещенные 1-(4-замещенный-1-пиперазинил)нафталины. Эти соединения, как указано, являются агонистами и антагонистами 5-НТ₁, пригодными для лечения мигрени, депрессии, беспокойства, шизофрении, стресса и боли.

В Европейской патентной публикации 343050, опубликованной 23 ноября 1989, указаны 7-незамещенные, галогенированные и метоксизамещенные 1-(4-замещенный-1-пиперазинил)нафталины, как полезные терапевтические агенты с 5-НТ_{1A} лигандами.

РСТ публикация WO 94/21619, опубликованная 29 сентября 1994, характеризует производные нафталина, как агонисты и антагонисты 5-НТ₁.

РСТ публикация WO 96/00720, опубликованная 11 января 1996, относится к нафтиловым эфирам, как полезным агонистам и антагонистам 5-НТ₁.

Европейская патентная публикация 701819, опубликованная 20 марта 1996, относится к использованию 5-НТ₁ агонистов и антагонистов в сочетании с ингибитором повторного захвата 5-НТ.

Гленнон с сотр. описывают 7-метокси-1-(1-пиперазинил)нафталин как полезный 5-НТ₁ лиганд в своей статье "Рецепторы серотонина 5-НТ_{1D}", *Clinical Drug Res. Dev.*, 22, 25-36 (1991).

Статья Гленнона "Рецепторы серотонина: клинические применения", *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 14, 35-47 (1990) относится к фармакологическим эффектам, связанным с рецепторами серотонина, включая подавление аппетита, терморегуляцию, сердечно-сосудистое/гипотензивное действие, сон, психозы, беспокойство, депрессии, нуазею, рвоту, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона.

Патентная публикация WO 95/31988, опубликованная 30 ноября 1995, относится к использованию 5-НТ_{1D} антагониста в сочетании с 5-НТ_{1A} антагонистом для лечения заболеваний ЦНС, таких как депрессии, общее беспокойство, паника, агорафобия, социальные фобии, обсессивно-компульсивные нарушения, посттравма-

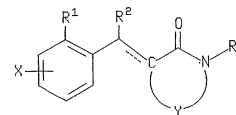
тические стрессовые нарушения, нарушения памяти, анорексические неврозы и неврозы, связанные с булемией, болезнь Паркинсона, старческая дискинезия, эндокринные нарушения, такие как гиперпролактинемия, вазоспазм (особенно в сосудистой системе головного мозга) и гипертензия, нарушения в желудочно-кишечном тракте, в которых участвуют изменения моторики и секреции, а также сексуальные дисфункции.

G. Maura et al., *J. Neurochem*, 66(1), 203-209 (1996) установили, что введение агонистов, селективных по отношению к 5-НТ_{1A} рецепторам или к обоим, как к 5-НТ_{1A}, так и к 5-НТ_{1D} рецепторам, может обеспечить значительный прогресс в лечении мозжечковых атаксий у людей, многоликого синдрома, для которого нет установленного лечения.

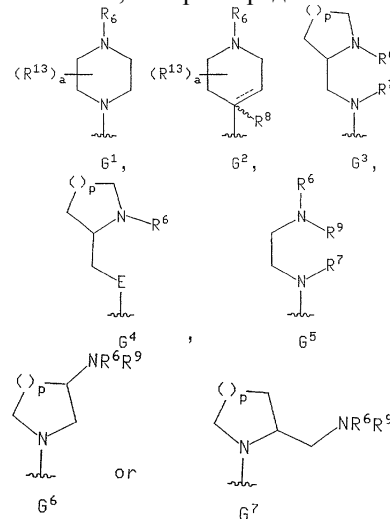
Европейская патентная публикация 666261, опубликованная 9 августа 1995, относится к производным тиазина и тиоморфолина которые, как заявлено, можно использовать для лечения катаракт.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы



где R¹ представляет группу формулы G¹, G², G³, G⁴, G⁵, G⁶ или G⁷, которые представлены далее:



а равно 0-8;

каждый R¹³ представляет независимо (C₁-C₄) алкил или (C₁-C₄) метиленовый мостик от одного из кольцевых углеродов пиперазинового или пиперидинового кольца G¹ или G², соответственно, до такого же или другого кольцевого углерода или кольцевого азота пиперазинового или пиперидинового кольца G¹ или G², соответственно, содержащих доступный для образования связи атом, или до кольцевого углерода R⁶, содержащего доступный для образования связи атом;

Е представляет кислород, серу, SO или SO₂;

Х представляет водород, хлор, фтор, бром, иод, циано, (C₁-C₆) алкил, гидрокси, трифторметил, (C₁-C₆) алкокси, -SO_k(C₁-C₆) алкил, где t принимает значения 0, 1 или 2, -CO₂R¹⁰ или -CONR¹¹R¹²;

У представляет необязательно замещенный (C₁-C₄) гетероалкильный мостик, который, вместе с атомами, к которым он присоединен, образует пяти-семичленный гетероцикл, содержащий два-четыре гетероатома, выбранные из группы, включающей 1,3-оксазолидин-4-он-5-ил, 1,3-оксазолидин-2,4-дион-5-ил, 4,5-дигидро-1,2-оксазолидин-3-он-4-ил, 1,3-тиазолидин-4-он-5-ил, 1,3-тиазолидин-2,4-дион-5-ил, 1,3-пиразолидин-4-он-5-ил, 1,3-имидазолидин-2,4-дион-5-ил, 1,2-пиразолидин-3-он-4-ил, 1,2-тиазолидин-1,1,3-трион-4-ил, 1,2-тиазолидин-3-он-4-ил, тетрагидро-1,2-оксазин-3-он-4-ил, тетрагидро-1,3-оксазин-4-он-5-ил, тетрагидро-1,3-оксазин-2,4-дион-5-ил, морфолин-3-он-2-ил, морфолин-3,5-дион-2-ил, 2,3-дигидро-1,4-оксазин-3-он-2-ил, тетрагидро-1,3-тиазин-4-он-5-ил, тетрагидро-1,3-тиазин-2,4-дион-5-ил, тетрагидро-1,2-тиазин-3-он-4-ил, тиоморфолин-3-он-2-ил, тиоморфолин-3,5-дион-2-ил, 2,3-дигидро-1,4-тиазин-3-он-2-ил, гексагидро-1,2-диазин-3-он-4-ил, 4,5-дигидро-2Н-пиридазин-3-он-4-ил, гексагидро-1,3-диазин-4-он-5-ил, гексагидро-1,3-диазин-2,4-дион-5-ил, пиперазин-2-он-3-ил, пиперазин-2,6-дион-3-ил, тетрагидро-1,3,4-тиадиазин-5-он-6-ил, 5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазин-5-он-6-ил, 1,3,4-оксадиазин-5-он-6-ил, 5,6-дигидро-1,2,4-оксадиазин-5-он-6-ил, тетрагидро-1,2,4-оксадиазин-5-он-6-ил, 1,2,4-триазин-5-он-6-ил, тетрагидро-1,2,4-оксадиазин-5-он-6-ил, 5,6-дигидро-1,2,4-оксадиазин-5-он-6-ил, 1,2,4-оксадиазин-3,5-дион-6-ил, 1,2,4-триазин-6-он-5-ил, гексагидро-1,2-оксазепин-3-он-2-ил, гексагидро-1,3-оксазепин-4-он-5-ил, гексагидро-1,4-оксазепин-3-он-2-ил, гексагидро-1,4-оксазепин-3,5-дион-2-ил, гексагидро-1,4-оксазепин-3,5-дион-6-ил, 2,3,5,6-тетрагидро-1,4-оксазепин-5,7-дион-6-ил, гексагидро-1,4-оксазепин-5-он-6-ил, гексагидро-1,3-оксазепин-2,4-дион-5-ил, гексагидро-1,2-тиазепин-3-он-4-ил, гексагидро-1,4-тиазепин-3-он-2-ил, 2,3,4,5-тетрагидро-1,4-тиазепин-3-он-2-ил, гексагидро-1,4-тиазепин-3,5-дион-2-ил, гексагидро-1,4-тиазепин-3,5-дион-6-ил, 2,3,6,7-тетрагидро-1,4-тиазепин-5-он-6-ил, 6,7-дигидро-1,4-тиазепин-5-он-6-ил, гексагидро-1,3-тиазепин-2,4-дион-5-ил, гексагидро-1,2-диазепин-3-он-4-ил, гексагидро-1,3-диазепин-2,4-дион-5-ил, гексагидро-1,4-диазепин-2-он-3-ил, гексагидро-1,4-диазепин-5-он-6-ил, гексагидро-1,4-диазепин-5,7-дион-6-ил, гексагидро-1,3,5-тиадиазепин-3-он-7-ил, 4,5,6,7-тетрагидро-1,3,5-тиадиазепин-6-он-7-ил и 2,3,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазепин-3,5-дион-7-ил; где заместители у любого из атомов углерода, способного образовать дополнительную связь ука-

занного (C₁-C₄) гетероалкильного мостика, представляют хлор, фтор, (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, трифторметил или циано; где заместители у любого из атомов азота, способного образовать дополнительную связь указанного (C₁-C₄) гетероалкильного мостика, представляют (C₁-C₆) алкил или трифторметил;

R² представляет водород, (C₁-C₄) алкил, фенил или нафтил, где указанный фенил или нафтил может необязательно быть замещен одним или более из заместителей, независимо выбранных из хлора, фтора, брома, иода, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, трифторметила, циано и -SO_k(C₁-C₆) алкила, где k равно 0,1 или 2;

R³ представляет -(CH₂)_mB, где m равно 0,1,2 или 3, и B представляет водород, фенил, нафтил или 5 или 6 членную гетероарильную группу, содержащую от одного до четырех гетероатомов в кольце, и где каждая из вышеуказанных фенильной, нафтильной и гетероарильной групп может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из хлора, фтора, брома, иода, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкокси-(C₁-C₆) алкила, трифторметила, трифторметокси, циано, гидрокси, -COOH и -SO_n(C₁-C₆) алкила, где n равно 0, 1 или 2;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водород, (C₁-C₆) алкила, необязательно замещенного (C₁-C₆) алкокси, или одним-тремя атомами фтора, или [(C₁-C₄) алкил]арила, где арильный фрагмент представляет фенил, нафтил или гетероарил-(CH₂)_q, где гетероарильный фрагмент выбирают из группы, состоящей из пиридила, пиримидила, бензоксазолила, бензотиазолила, бензизоксазолила и бензизотиазолила, а q равно 0, 1, 2, 3 или 4, и где указанные арильный и гетероарильный фрагменты могут быть необязательно замещены одним или более из заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из хлора, фтора, брома, иода, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, трифторметила, циано и -SO_g(C₁-C₆) алкила, где g равно 0,1 или 2;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водород, (C₁-C₆) алкила, [(C₁-C₄) алкил]арила, где арильный фрагмент представляет фенил, нафтил или гетероарил-(CH₂)_r, где гетероарильный фрагмент выбирают из группы, состоящей из пиридила, пиримидила, бензоксазолила, бензотиазолила, бензизоксазолила и бензизотиазолила, а r равно 0,1,2,3 или 4, и где указанные арильный и гетероарильный фрагменты могут быть необязательно замещены одним или более из заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из хлора, фтора, брома, иода, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, трифторметила, -C(=O)-(C₁-C₆) алкила, циано и -SO_j(C₁-C₆) алкила, где j равно 0,1 или 2; или R⁶ и R⁷, взятые вместе, образуют цепочку из 2-4 углеродов;

R⁸ представляет водород или (C₁-C₃) алкил;

R^9 представляет водород или (C_1-C_6) алкил;

или R^6 и R^9 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7 членное гетероалкильное кольцо, которое может содержать от 0 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода;

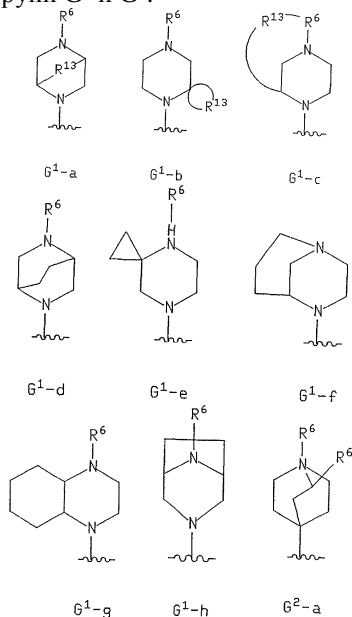
r равно 1,2 или 3;

каждый из R^{10} , R^{11} и R^{12} , независимо, выбран из радикалов, представленных далее в определении R^2 ; или R^{11} и R^{12} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7 членное гетероалкильное кольцо, которое может содержать от 0 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода; и

пунктирные линии обозначают необязательные двойные связи при условии, что, если пунктирная линия в G^2 представляет двойную связь, тогда R^8 отсутствует;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Далее представлены более конкретно варианты групп G^1 и G^2 .



Настоящее изобретение относится также к фармацевтически приемлемым солям присоединения кислот соединений формулы I. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот вышеуказанных основных соединений настоящего изобретения, являются кислотами, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислот, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие, как гидрохлорид, гидробромид, гидроидид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат [т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтаат)].

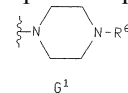
Настоящее изобретение относится также к солям присоединения оснований соединений формулы I. Химические основания, которые можно использовать в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей оснований тех соединений формулы I, которые являются кислотными по своей природе, являются основаниями, которые образуют нетоксичные соли оснований с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают, не ограничиваясь ими, те, которые получены с такими фармакологически приемлемыми катионами, как катионы щелочных металлов (например, катионы калия и натрия), и катионы щелочно-земельных металлов (например, катионы кальция и магния), аммоний, или водорастворимые соли присоединения амина, такие, как N-метилглюкамин-(меглумин), и низший алканоламмоний и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

Соединения настоящего изобретения включают все стереоизомеры (т.е. цис- и транс-изомеры) и оптические изомеры соединений формулы I (т.е. R и S энантиомеры), также как рацемические, диастереоизомерные и другие смеси таких изомеров.

Соединения настоящего изобретения могут содержать олефиновые двойные связи. Если такие связи присутствуют, соединения настоящего изобретения могут существовать как в цис-, так и в транс- конфигурации, и также в виде их смесей.

Если нет других указаний, алкильные и алкенильные группы, указанные здесь, так же как алкильные фрагменты других указанных здесь групп (например, алкокси) могут быть линейными или разветвленными, они также могут быть циклическими (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил), или могут быть линейными или разветвленными и содержащими циклические фрагменты. Если нет других указаний, галогены включают фтор, хлор, бром и иод.

Предпочтительные соединения формулы I включают те, в которых R^1 представляет



R^6 представляет метил, а R^2 представляет водород.

Предпочтительные соединения формулы I включают также те, в которых Y, вместе с атомом, к которому он присоединен, образует 5-7 членный гетероцикл, выбранный из 1,3-тиазолидин-2,4-дион-5-ила, 1,3-имидазолидин-2,4-дион-5-ила, тиоморфолин-3-он-2-ила или морфолин-3-он-2-ила.

Предпочтительные соединения формулы I включают также те, в которых R^3 представляет необязательно замещенный фенил или $-(CH_2)$ -необязательно замещенный фенил.

Примеры конкретных предпочтительных соединений формулы I включают

3-(4-хлорфенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]имидазолидин-2,4-дион,
 3-(4-хлорфенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]имидазолидин-2,4-дион,
 3-(4-хлорбензил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиазолидин-2,4-дион,
 4-бензил-2-[2-(4-метилпиперазин-3-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорбензил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 3-(4-хлорфенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиазолидин-2,4-дион,
 3-(4-трифторметилфенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиазолидин-2,4-дион,
 2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(4-трифторметилфенил)тиоморфолин-3-он,
 2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]морфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил]тиоморфолин-3-он,
 4-метил-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-(2-пиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-бензил-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-1,1-диоксотииоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[3-фтор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[5-фтор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-фторметилбензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(4-хлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3-хлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 2-[2-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(3,4-дихлорфенил)тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-трифторметилбензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-1-оксотииоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-(5-фтор-2-пиперазин-1-ил-бензилиден)тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[3,6-дифтор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-фенил-2-[2-(3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 2-[5-фтор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-фенилтиоморфолин-3-он,
 4-бензо[1,3]диоксол-5-ил-2-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 2-[2-(4-трет-бутилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(3,4-дихлорфенил)тиоморфолин-3-он,
 3-(3,4-дихлорфенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиазолидин-4-он,
 3-[4-(3,4-дихлорфенил)-3-оксотииоморфолин-2-илиденметил]-6-диметиламино-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензонитрил,
 5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-2-фенилтиазолидин-4-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 2-[4-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(3,4-дихлорфенил)тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дифторфенил)-2-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(2,4-дифторфенил)-2-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 2-[4-бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(3,4-дихлорфенил)тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(1-метилпирролидин-2-илметокси)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,5-дихлорфенил)-2-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дифторфенил)-2-[2-(3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(октагидропиродо[1,2-а]пиперазин-2-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 2-[2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-пиридин-3-илтиоморфолин-3-он,
 2-[2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(3,4-дифторфенил)тиоморфолин-3-он,
 2-[2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(3,5-дихлорфенил)тиоморфолин-3-он,
 4-(3,4-дифторфенил)-2-[2-(2,5-диметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,
 4-(3,5-дихлорфенил)-2-[2-(2,5-диметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(6-метиламинопирролидин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дифторфенил)-2-[2-(2,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-бензо[1,3]диоксол-5-ил-2-[2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

2-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(4-фторфенил)тиоморфолин-3-он,

4-бензо[1,3]диоксол-5-ил-2-[2-(2,5-диметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

2-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-фенилтиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(3-диметиламинопирролидин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(3-диметиламинопирролидин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метил-[1,4]дiazепин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(2,4,6-триметилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он, и

2-[2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(3,4-дихлорфенил)тиоморфолин-3-он,

и фармацевтически приемлемые соли таких соединений.

Другие соединения формулы I включают следующие:

5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиазолидин-2,4-дион,

2-[2,4-дибром-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(3,4-дихлорфенил)тиоморфолин-3-он,

4-(4-хлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-[1,4]оксазепан-3-он,

4-(4-хлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-[1,4,5]-оксадиазепан-3-он,

4-(4-хлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-[1,4]тиазепан-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-{2-[(2-диметиламиноэтил)метиламино]бензилиден} тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3,5-дион,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(2-диметиламиноэтокси)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(1-метилпирролидин-3-илметил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-{2-[метил(1-метилпирролидин-2-илметил)амино]бензилиден} тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(1-метилпирролидин-2-илметокси)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-{2-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]бензилиден} тиоморфолин-3-он,

1-(3,4-дихлорфенил)-4-метил-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]пиперазин-2-он,

4-метил-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-1-(4-трифтор-метилфенил)пиперазин-2-он,

1-(4-хлорфенил)-4-метил-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]пиперазин-2-он,

2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(4-трифторметилфенил)морфолин-3-он,

2-[4-фтор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(4-трифторметилфенил)тиоморфолин-3-он,

2-[5-фтор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(4-трифторметилфенил)тиоморфолин-3-он,

2-{1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этилиден}-4-(4-трифторметилфенил)тиоморфолин-3-он,

2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил]-4-(4-трифторметилфенил)тиоморфолин-3-он,

4-(4-хлорфенил)-6-метил-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

3-(4-хлорфенил)-2,2-диметил-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиазолидин-4-он,

4-(4-хлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-[1,4]оксазепан-3-он,

4-(4-хлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4Н-[1,4]тиазин-3-он,

1-(4-хлорфенил)-4,6,6-триметил-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]пиперазин-2-он,

1-(4-хлорфенил)-4-метил-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]пиперазин-2-он,

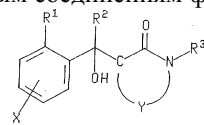
4-(4-хлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]морфолин-3-он,

3-(4-хлорфенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]оксазолидин-4-он,

3-(4-хлорфенил)-2,2-диметил-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]имидазолидин-4-он, и

3-(4-хлорфенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]имидазолидин-4-он.

Настоящее изобретение относится также к промежуточным соединениям формулы



где R^1 - R^3 , R^6 - R^{13} , G^7 - G^5 , X, B, E, Y, Z, g, j, k, m, n, p, q, r и t имеют указанные выше значения.

Примеры конкретных предпочтительных соединений формулы V:

4-бензил-2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорбензил)-2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}тиоморфолин-3-он,

2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}-4-(4-трифторметилфенил)тиоморфолин-3-он,

2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-{[2-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]гидроксиметил}тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]метил}морфолин-3-он,

2-{[2,4-дибром-6-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]гидроксиметил}-4-(3,4-дихлорфенил)тиоморфолин-3-он и

4-(3,4-дихлорфенил)-2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}тиоморфолин-3-он.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям для лечения или профилактики нарушений или состояний, выбранных из гипертензии, депрессии, состояния общего беспокойства, фобий (например, агорафобии, социальной фобии, просто фобии), синдрома посттравматического стресса, нарушения самосознания, преждевременной эякуляции, нарушений приема пищи (например, анорексического невроза и булимического невроза), тучности, зависимости от химических препаратов (например, алкогольной зависимости, зависимости от кокаина, героина, фенотарбата, никотина и бензодиазепинов), тяжелой головной боли, мигрени, боли, болезни Альцгеймера, обсессивно-компульсивных нарушений, паники, нарушений памяти (например, деменции, амнезии и связанного с возрастом нарушения познавательной способности (ARCD)), болезни Паркинсона (например, деменции при болезни Паркинсона, неврологически вызываемого паркинсонизма, и старческой дискенизии), эндокринных нарушений (например, гиперпролактинэмии), спазма сосудов (особенно сосудов головного мозга), атаксии мозга, нарушений в желудочно-кишечном тракте (включая изменения подвижности и секреции), негативных симптомов шизофрении, предменструального синдрома, синдрома фибромиалгии, непроходящего стресса, синдрома Тауретта, трихотилломании, клептомании, мужской импотенции, рака (например, карциномы мелких клеток легких), хронической пароксимальной гемикрании и головной боли (связанной с сосудистыми нарушениями) у млекопитающих, предпочтительно у человека, включающим такое количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое эффективно для ле-

чения или предотвращения такого нарушения или состояния, и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или профилактики нарушений или состояний, которые можно лечить или предотвратить, повышая серотонергическую нейротрансмиссию у млекопитающих, предпочтительно человека, включающей такое количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, которое эффективно для лечения или профилактики такого нарушения или состояния, и фармацевтически приемлемый носитель. Примеры таких нарушений и состояний это те, которые перечислены в предыдущем разделе.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики нарушений или состояний, выбранных из гипертензии, депрессий (например, депрессий у больных раком, депрессий у пациентов с болезнью Паркинсона, депрессий после инфаркта миокарда, субсиндромной симптоматической депрессии, депрессии бесплодных женщин, детских депрессий, основных депрессий, эпизодических депрессий, рекуррентных депрессий, детских депрессий, связанных с токсикоманией, и посттравматических депрессий), общего беспокойства, фобий (например, агорафобии, социальной фобии, просто фобии), синдрома посттравматического стресса, нарушения самосознания, преждевременной эякуляции, нарушений приема пищи (например, анорексического невроза и булимического невроза), тучности, зависимости от химических препаратов (например, алкогольной зависимости, зависимости от кокаина, героина, фенотарбата, никотина и бензодиазепинов), тяжелой головной боли, мигрени, боли, болезни Альцгеймера, обсессивно-компульсивных нарушений, паники, нарушений памяти (например, деменции, амнезии и связанное с возрастом нарушение познавательной способности (ARCD)), болезни Паркинсона (например, деменции при болезни Паркинсона, неврологически вызываемого паркинсонизма и старческой дискенизии), эндокринных нарушений (например, гиперпролактинэмии), спазма сосудов (особенно сосудов головного мозга), атаксии мозга, нарушений в желудочно-кишечном тракте (включая изменения подвижности и секреции), негативных симптомов шизофрении, предменструального синдрома, синдрома фибромиалгии, непроходящего стресса, синдрома Тауретта, трихотилломании, клептомании, мужской импотенции, рака (например, карциномы мелких клеток легких), хронической пароксимальной гемикрании и головной боли (связанной с сосудистыми нарушениями) у млекопитающих, предпочтительно у человека, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, такого количества соединения формулы I или его

фармацевтически приемлемой соли, которое эффективно для лечения или профилактики такого нарушения или состояния.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения или профилактики нарушения или состояния, которые можно лечить или предотвратить, повышая серотонергическую нейротрансмиссию у млекопитающих, предпочтительно у человека, включающему введение нуждающемуся в таком лечении или профилактике млекопитающему, такого количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое эффективно для лечения или профилактики такого нарушения или состояния.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или профилактики нарушения или состояния выбранных из гипертензии, депрессий (например, депрессии раковых пациентов, депрессии пациентов с болезнью Паркинсона, депрессии после инфаркта миокарда, субсиндромальной симптоматической депрессии, депрессии бесплодных женщин, детской депрессии, общей депрессии, эпизодической депрессии, детской депрессии, связанной с токсикоманией, рекуррентной депрессии и посттравматической депрессии, состояния общего беспокойства, фобий (например, агорафобии, социальной фобии, просто фобии), синдрома посттравматического стресса, нарушения самосознания, сексуальной дисфункции (например, преждевременной эякуляции), нарушений приема пищи (например, анорексического невроза и булимического невроза), тучности, зависимости от химических препаратов (например, алкогольной зависимости, зависимости от кокаина, героина, фенотарбита, никотина и бензодиазепинов), тяжелой головной боли, мигрени, боли, болезни Альцгеймера, обсессивно-компульсивных нарушений, паники, нарушений памяти (например, деменции, амнезии и связанного с возрастом нарушения познавательной способности (ARCD)), болезни Паркинсона (например, деменции при болезни Паркинсона, невролептически вызываемого паркинсонизма, и старческой дискенизии), эндокринных нарушений (например, гиперпролактинемии), спазма сосудов (особенно сосудов головного мозга), атаксии мозга, нарушений в желудочно-кишечном тракте (включая изменения подвижности и секреции), негативных симптомов шизофрении, предменструального синдрома, синдрома фибромиалгии, непроходящего стресса, синдрома Тауретта, трихотилломании, клептомании, мужской импотенции, рака (например, карциномы мелких клеток легких), хронической пароксимальной гемикрании и головной боли (связанной с сосудистыми нарушениями) у млекопитающих, предпочтительно у человека, включающей такое количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое эффективно в каче-

стве антагониста или агониста серотонинового рецептора, и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или профилактики нарушения или состояния, которые можно лечить или предотвратить, повышая серотонергическую нейротрансмиссию у млекопитающего, предпочтительно у человека, содержащей такое количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое эффективно в качестве антагониста или агониста серотонинового рецептора, и фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики нарушения или состояния, выбранных из гипертензии, депрессий (например, депрессии раковых пациентов, депрессии пациентов с болезнью Паркинсона, депрессии после инфаркта миокарда, субсиндромальной симптоматической депрессии, депрессии бесплодных женщин, детской депрессии, общей депрессии, эпизодической депрессии, детской депрессии, связанной с токсикоманией, рекуррентной депрессии и посттравматической депрессии, состояния общего беспокойства, фобий (например, агорафобии, социальной фобии, просто фобии), синдрома посттравматического стресса, нарушения самосознания, сексуальной дисфункции (например, преждевременной эякуляции), нарушений приема пищи (например, анорексического невроза и булимического невроза), тучности, зависимости от химических препаратов (например, алкогольной зависимости, зависимости от кокаина, героина, фенотарбита, никотина и бензодиазепинов), тяжелой головной боли, мигрени, боли, болезни Альцгеймера, обсессивно-компульсивных нарушений, паники, нарушений памяти (например, деменции, амнезии и связанного с возрастом нарушения познавательной способности (ARCD)), болезни Паркинсона (например, деменции при болезни Паркинсона, невролептически вызываемого паркинсонизма и старческой дискенизии), эндокринных нарушений (например, гиперпролактинемии), спазма сосудов (особенно сосудов головного мозга), атаксии мозга, нарушений в желудочно-кишечном тракте (включая изменения подвижности и секреции), негативных симптомов шизофрении, предменструального синдрома, синдрома фибромиалгии, непроходящего стресса, синдрома Тауретта, трихотилломании, клептомании, мужской импотенции, рака (например, карциномы мелких клеток легких), хронической пароксимальной гемикрании и головной боли (связанной с сосудистыми нарушениями) у млекопитающих, предпочтительно у человека, который заключается во введении нуждающемуся в таком лечении или профилактике млекопитающему такого количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

которое эффективно в качестве антагониста или агониста серотонинового рецептора.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения или профилактики нарушения или состояния, которые можно лечить или предотвратить, повышая серотонергическую нейротрансмиссию у млекопитающих, предпочтительно у человека, который заключается во введении нуждающемуся в таком лечении или профилактике млекопитающему, такого количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое эффективно в качестве антагониста или агониста серотонинового рецептора.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики состояния или нарушения, которое можно лечить или предотвратить, повышая серотонергическую нейротрансмиссию у млекопитающих, предпочтительно у человека, содержащей:

- a) фармацевтически приемлемый носитель,
- b) соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, и
- c) ингибитор вторичного захвата 5-НТ, предпочтительно сертралин, или его фармацевтически приемлемую соль,

где количество активных соединений (т.е. соединения формулы I и ингибитора вторичного захвата 5-НТ) таково, что такая комбинация эффективна для лечения или профилактики такого нарушения или состояния.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения или профилактики нарушения или состояния, которое можно лечить или предотвратить, повышая серотонергическую нейротрансмиссию у млекопитающего, предпочтительно у человека, который заключается во введении нуждающемуся в таком лечении или профилактике млекопитающему:

- a) соединения формулы I, как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли; и
- b) ингибитора вторичного захвата 5-НТ, предпочтительно сертралина, или его фармацевтически приемлемой соли;

где количество активных соединений (т.е. соединения формулы I и ингибитора вторичного захвата 5-НТ) таково, что эта комбинация эффективна для лечения или предотвращения такого нарушения или состояния.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения или профилактики нарушения или состояния, путем повышения серотонергической нейротрансмиссии у млекопитающего, предпочтительно человека, включающему введение указанному млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или профилактике:

- a) 5-НТ_{1A}антагониста или его фармацевтически приемлемой соли;
- b) 5-НТ_{1D}антагониста формулы I или его фармацевтически приемлемой соли;

где количество каждого активного соединения (т.е. 5-НТ_{1A}антагониста или 5-НТ_{1D}антагониста) таково, что эта комбинация эффективна для лечения или предотвращения такого нарушения или состояния.

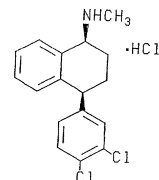
Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или профилактики нарушения или состояния, которое можно вылечить или предотвратить, повышая серотонергическую нейротрансмиссию у млекопитающего, предпочтительно человека, содержащей:

- a) 5-НТ_{1A}антагонист или его фармацевтически приемлемую соль; и
- b) 5-НТ_{1D}антагонист формулы I или его фармацевтически приемлемую соль;

где количество каждого активного соединения (т.е. 5-НТ_{1A}антагониста и 5-НТ_{1D}антагониста) таково, что эта комбинация эффективна для лечения или предотвращения такого нарушения или состояния.

Термин "повышенная серотонергическая нейротрансмиссия" в том смысле, как здесь использован, означает усиление или улучшение нейронного процесса, при котором серотонин выделяется за счет пресинаптической клетки после возбуждения, и пересекает синапс для стимуляции или ингибирования постсинаптической клетки.

"Химическая зависимость" в том смысле, как здесь использован, означает ненормальное стремление или желание наркотика или зависимость от наркотика. Такие лекарства обычно вводят пораженным индивидуумам любым из разных способов введения, включая пероральный, парентаральный, через нос или с помощью ингаляции. Примеры химических зависимостей, которые можно лечить способами настоящего изобретения, представляют зависимости от алкоголя, никотина, кокаина, героина, фенобарбитала и бензодиазепаина (например, валиума (торговая марка)). Термин "лечение химической зависимости" в том смысле, как здесь использован, означает ослабление или избавление от такой зависимости. Сертралин, (1S-цис)-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-N-метил-1-нафталинамин, имеет химическую формулу C₁₇H₁₇NCl₂ и следующую структурную формулу:



Его синтез описан в патенте США 4536518, переданном Pfizer Inc. Сертралингидрохлорид используют в качестве антидепрессанта и аноректического агента, и его также можно использовать при лечении депрессии, химической зависимости, беспокойства, обсессивно-компульсивных нарушений, фобий, пани-

ки, посттравматического стресса и преждевременной эякуляции.

Подробное описание изобретения

Соединения формулы I можно получить в соответствии со следующей схемой реакции и обсуждением. Если нет других указаний, R^1 - R^3 , R^6 - R^{13} , G^1 - G^7 , X, B, E, Y, Z, g, j, k, m, n, p, q, r и t, и структурная формула I в схемах реакции и последующем обсуждении имеют указанные выше значения.

Схема I

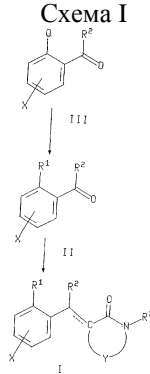


Схема 2

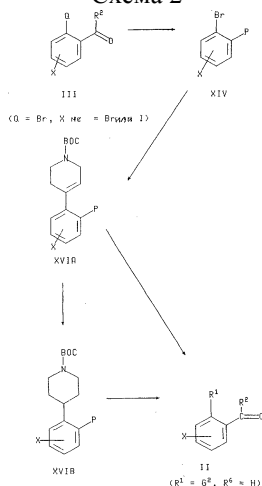


Схема 3

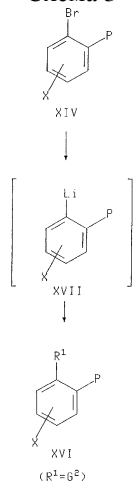
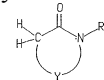


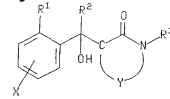
Схема I иллюстрирует способ получения соединений формулы I, где пунктирные линии представляют двойную связь углерод-углерод, а R^1 представляет группу формулы G^1 , G^3 , G^4 , G^5 ,

G^6 или G^7 . На схеме I соединение формулы III, где Q представляет подходящую отщепляемую группу (например, хлор, фтор, бром, мезилат, тозилат и т.д.), подвергают взаимодействию с соединением формулы R^1H , где H представляет атом водорода в группе E, или у атома азота в G^1 , G^3 , G^5 , G^6 или G^7 , а R^1 представляет группу формулы G^1 , G^3 , G^4 , G^5 , G^6 или G^7 , в присутствии основания с образованием соответствующего соединения формулы II. Эту реакцию обычно ведут при температуре от около 0°C до около 140°C , предпочтительно, при температуре кипения с обратным холодильником, в таком полярном растворителе, как диметилсульфоксид (ДМСО), N,N-диметилформамид (ДМФ), N,N-диметилацетамид (ДМА) или N-метил-2-пирролидинон (НМП), предпочтительно, ДМФ. Подходящие основания включают безводный карбонат натрия (Na_2CO_3), карбонат калия (K_2CO_3), гидро-кисл натрия (NaOH) и гидроксид калия, (KOH), а также такие амины, как пирролидин, триэтиламин и пиридин. Предпочтителен безводный карбонат калия.

Соединения формулы II можно преобразовать в соединения формулы I, где R^3 отличен от водорода, осуществляя альдольную конденсацию или осуществляя реакцию Виттига. Например, в случае альдольной конденсации соединение формулы II можно подвергнуть реакции с соединением формулы IV



в присутствии основания с образованием альдольного промежуточного соединения формулы

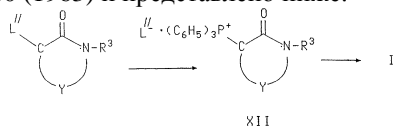


которое можно выделить, или на той же стадии реакции непосредственно превратить в соединение формулы I, удаляя воду. Степень завершения превращения соединений формулы II в альдольный продукт формулы I можно оценить, используя одну или более из аналитических методик, таких как тонкослойная хроматография (ТСХ) или масс-спектрометрия. В некоторых случаях возможно или желательно выделить промежуточное соединение формулы V. В таком случае соединение формулы V можно превратить в соединение формулы I за счет исключения воды способами, известными специалистам, например, нагревая до температуры кипения с обратным холодильником раствор соединения формулы V в таком растворителе, как бензол, толуол или ксилол, в присутствии каталитического количества бензол- или п-толуолсульфоновой кислоты, при условии удаления образующейся воды. Такой способ удаления воды может включать использование молекулярных сит или ловушки Дина-Старка для удаления образующейся воды в виде азеотропа с растворителем.

Альдольную реакцию обычно ведут в полярном растворителе, таком как ДМСО, ДМФ, тетрагидрофуран (ТГФ), метанол или этанол, при температуре от около -78°C до около 80°C . Предпочтительно вести эту реакцию в ТГФ при температуре около 25°C . Подходящие основания для стадии образования альдола включают карбонат калия (K_2CO_3), карбонат натрия (Na_2CO_3), гидрид натрия (NaN), метоксид натрия, трет-бутоксид калия, литийдиизопропиламид, пирролидин и пиперидин. Предпочтителен гидрид натрия. Альдольная конденсация описана в "Modern Synthetic Reactions", Herbert O. House, 2d Edition, W.A. Benjamin, Menlo Park, California, 629-682 (1972) и Tetrahedron, 38 (20), 3059 (1982).

Соединения формулы I, в которых R^3 отличен от водорода, можно также получить из соединений формулы II в реакции с соединением формулы IV, где R^3 представляет водород или $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$, где R^{13} представляет ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкил или трифторметил, с последующим удалением группы $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$, если она присутствует, и осуществлением реакции с соединением формулы $\text{R}^3\text{-L}'$, где L' представляет отщепляемую группу, и определен как Q, значения которого представлены выше. Эти реакции можно осуществить в растворителе, таком как диалкиловый эфир, ТГФ, ДМФ, ДМА или ДМСО, предпочтительно ДМФ, в присутствии основания, такого как карбонат калия, карбонат натрия, гидрид натрия, гидрид калия, гидроксид натрия или гидроксид калия, предпочтительно гидрид натрия. Температуры реакций находятся в интервале от около 0°C до около 150°C , предпочтительно от около 25°C до температуры кипения с обратным холодильником.

В другом варианте, соединение формулы IV можно преобразовать в соединение формулы I с помощью реакции образования олефинов по Виттигу, как описано в Helvetica Chimica Acta, 46, 1580 (1963) и представлено ниже:



IV $\text{L}'=\text{H}$

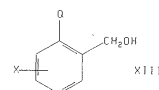
XI $\text{L}'=(\text{например, Br})$

Так, соединение формулы IV можно превратить в соответствующий бромид формулы XI, используя стандартные условия бромирования с последующей обработкой трифенилфосфином в безводном ТГФ, с образованием промежуточного соединения формулы XII. Соединение формулы XII можно затем обработать основанием (например, водным Na_2CO_3) для создания соответствующего фосфониевого ильда, который затем можно подвергнуть взаимодействию с соответствующим промежуточным соединением формулы II, для получения соединений общей формулы I. Такое превращение описано в A. Maercker, Organic Reactions, 14, 270 (1965).

Соединения формулы I, в которых пунктирные линии представляют простую углерод-углеродную связь, можно получить, гидрируя соответствующие соединения, в которых пунктирные линии представляют двойную углерод-углеродную связь, используя стандартные методики, хорошо известные специалистам. Так например, восстановление двойной связи можно осуществить газообразным водородом (H_2), используя такой катализатор, как палладий-на угле (Pd/C), палладий-на-сульфате бария (Pd/BaSO₄), платина-на-угле (Pt/C) или три(трифенилфосфин)родийхлорид (катализатор Уилкинсона), в соответствующем растворителе, таком как метанол, этанол, ТГФ, диоксан или этилацетат, при давлении от около 1 до около 5 атм и при температуре от около 10°C до около 60°C , как описано в Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Paul Rylander, Academic Press Inc., San Diego, 31-63 (1979). Предпочтительны следующие условия: Pd/C, метанол, 25°C и давление газообразного водорода $3,515 \text{ kg/cm}^2$ (50 psi). Этот способ обеспечивает также введение изотопов водорода (т.е. дейтерия, трития) в результате замены $^1\text{H}_2$ на $^2\text{H}_2$ или $^3\text{H}_2$ в описанном выше способе.

Альтернативный способ, использующий такие реагенты, как аммонийформат и Pd/C в метаноле при температуре кипения с обратным холодильником в инертной атмосфере (например, в атмосфере азота или аргона), также позволяет эффективно восстанавливать углерод-углеродную двойную связь в соединениях формулы I. Другие альтернативные способы включают селективное восстановление углерод-углеродной связи. Это можно осуществить, используя самарий и иод или самариййодид (SmI_2) в метаноле или этаноле при температуре около комнатной, как описано R. Yanada et al., Synlett., 443-4(1995).

Исходные материалы соединений формул III и IV либо коммерчески доступны, либо известны специалистам. Так например, соединения формулы III, в которых R^2 представляет водород, легко доступны из коммерческих источников, или их можно получить, используя описанные в химической литературе способы. Соединения формулы III можно также получить из соответствующих карбоновых кислот или сложных эфиров (т.е. формулы III, где $\text{R}^2=\text{OH}$ или O-алкил), которые коммерчески доступны. Эти кислоты или сложные эфиры можно восстановить до соответствующих спиртов формулы XIII, представленной далее, где Q имеет значения, указанные для формулы III, используя различные восстанавливающие агенты и условия, в зависимости от характера заместителей Q и X.

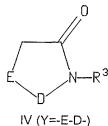


Такие восстанавливающие агенты включают боргидрид натрия (NaBH_4), цианоборгидрид натрия (NaCNBH_3), литийалюминийгидрид (LiAlH_4) и боран в ТГФ ($\text{BH}_3\cdot\text{TNF}$) в растворителях, таких как метанол, этанол, ТГФ, диэтиловый эфир и диоксан. Окисление спирта формулы XIII до соответствующего альдегида формулы II можно осуществить, используя такой селективный окисляющий агент, как реагент Джонса (кислый хромат (H_2CrO_4)), пиридиний-

хлорхромат (PCC) или диоксид марганца (MnO_2). Ссылки на такие преобразования легко доступны (например, K.W. Wiberg, *Oxidation in Organic Chemistry, Part A*, Academic Press Inc, N.Y., 69-72 (1965).

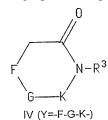
Соединения формулы IV также коммерчески доступны, или их можно получить хорошо известными специалистам способами. Примеры способов получения различных соединений формулы IV представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1. 5-членные гетероциклы



Название	D	E	Ссылка
1,3-Оксазолидин-4-он	CH_2	O	DE 2,339,185; <i>Synthesis</i> , 5, 426-428 (1982); US 2,762,815; <i>Arzneim. Forsch.</i> , 27, 766-770 (1977)
1,3-Осазолидин-2,4-он	$\text{C}=\text{O}$	O	Parravicini et al., <i>Farmaco Ed.Sci.</i> , 31, 49-57 (1976); Kricheldorf, <i>Makromol. Chem.</i> , 176, 57-74 (1975)
4,5-Дигидро-1,2-оксазолидин-3-он	O	CH_2	<i>J.Korean Chem. Soc.</i> , 36(3), 453-459 (1992)
1,3-Тиазолидин-4-он	CH_2	S	EP 626,377; Hansen, <i>Tet. Lett.</i> , 35, (38), 6971-6974(1994)
1,3-Тиазолидин-2,4-дион	$\text{C}=\text{O}$	S	Markley, <i>J.A.C.S.</i> , 52, 2137-2140 (1930); Dains, <i>J.A.C.S.</i> , 43, 615 (1921); Barbry et al., <i>J.Chem.Soc.Perkin Trans.2</i> , (1), 133-140 (1990); Hansen et al., <i>Tetrahedron Lett.</i> , 35, (38), 6971-6974 (1994)
1,3-Имидазолидин-4-он	CH_2	NH	Fitzi, <i>Angew. Chem. Int. Ed. Eng.</i> , 25, 345 (1986); <i>J.Het.Chem.</i> , 18(5), 963 (1981); <i>Heterocycles</i> , 20(8), 1615 (1983)
1,3-Имидазолидин-2,4-дион	$\text{C}=\text{O}$	NH	Ware, <i>Chem. Rev.</i> , 46, 403-470 (1950); Freter et al., <i>Justus Liebigs Ann. Chem.</i> , 607, 174-184 (1957)
1,2-Пиразолидин-3-он	NH	CH_2	Japanese Pat. 1,056,161; <i>J.O.C.</i> , 40, 3510 (1975); <i>Org.Synth.</i> , 48, 8 (1968)
1,2-Тиазолидин-1,1,3-трион	SO_2	CH_2	Rasmussen, et al., <i>Chem. Reviews</i> , 76, 389 (1976)
1,2-Тиазолидин-3-трион	S	CH_2	Luettringhaus et al., <i>Justus Liebigs Annal. Chem.</i> , 679, 123-135 (1964); <i>Ibib, Angew. Chem.</i> , 76, 51 (1964)

Таблица 2. 6-членные гетероциклы

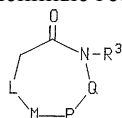


Название	F	G	K	Ссылка
Тетрагидро-1,2-оксазин-3-он	CH_2	CH_2	O	Khomutov et al., <i>Bull.Acad.Sci. USSR Div.Chem.Sci.</i> , 1006-1008 (1962); Nally et al., <i>Tet. Lett.</i> , 26, 4107 (1985)
Тетрагидро-1,3-оксазин-4-он	CH_2	O	CH_2	Kalyuskii et al., <i>J.Org. Chem.</i> , 25, (10), 1989-1991 (1989); Linde et al., <i>Arzneim. Forsch.</i> , 28, 937-939 (1978)
Тетрагидро-1,3-оксазин-2,4-дион	CH_2	O	$\text{C}=\text{O}$	Back et al., <i>Tet. Lett.</i> , 2651-4 (1977)
Морфолин-3-он	O	CH_2	CH_2	U.S.3,092,630; Australian Patent 9,063,019; Tulyaganov et al., <i>J.O.C.U.S.S.R.</i> , (Eng Tran) 6,1311-1314 (1970); <i>J.A.C.S.</i> , 58, 2338 (1936)
Морфолин-3,5-дион	O	CH_2	$\text{C}=\text{O}$	Hadley, et al., <i>Tet.Lett.</i> , 24 (1), 91 (1983)
2,3-Дигидро-1,4-оксазин-3-он	O	CH'	CH'	Vliet et al., <i>Tetrahedron</i> , 41 (10), 2007-2014 (1985)
Тетрагидро-1,3-тиазин-4-он	CH_2	S	CH_2	Krus et al., <i>Zh.Org.Khim.</i> , 24 (8), 1576, (1988); Bergmann et al., <i>Recl. Trav. Chim.Pays-Bas</i> , 78, 327-330 (1959); Nagakura et al., <i>Heterocycles</i> , 3, 453 (1975)
Тетрагидро-1,3-тиазин-2,4-дион	CH_2	S	$\text{C}=\text{O}$	Hendry et al., <i>JACS</i> , 80, 973 (1958); Sohda et al., <i>Chem.Pharm.Bull.</i> , 30, 3563 (1982); <i>U.S.4,352,929</i>
Тетрагидро-1,2-тиазин-3-он	CH_2	CH_2	S	Kharasch, <i>J.O.C.</i> , 28, 1901-1902 (1963)
Тиоморфолин-3-он	S	CH_2	CH_2	Davies, <i>J.Chem.Soc.</i> , 117, 298-306 (1920)
Тиоморфолин-3,5-дион	S	CH_2	$\text{C}=\text{O}$	Schulze, <i>Zeitschrift Fur Chem.</i> , 182 (1866); Wolfe et al., <i>J.O.C.</i> , 35, 3600-7 (1970)
2,3-Дигидро-1,4-тиазин-3-он	S	CH'	CH'	Hojo et al., <i>Synthesis</i> , 272 (1979); Masuda et al., <i>Tet. Lett.</i> , 32(6) 1195 (1991)
Гексагидро-1,2-диазин-3-он	CH_2	CH_2	NH	Hwang et al., <i>Heterocycles</i> , 36(2), 219 (1993); Taylor et al., <i>J.O.C.</i> , 52, 4107 (1987)
4,5-Дигидро-2Н-пиридазин-3-он	CH_2	CH'	N'	Reichett et al., <i>Synthesis</i> , 9, 786-787 (1984); Amorosa, <i>Ann.Chim. (Rome)</i> , 49, 322-329 (1959)
Гексагидро-1,3-диазин-4-он	CH_2	NH	CH_2	Yamamoto et al., <i>Synthesis</i> , 6, 686, 1985; Skaric et al., <i>Croat. Chem. Acta.</i> , 38, 1-4 (1966)
Гексагидро-1,3-диазин-2,4-дион	CH_2	NH	$\text{C}=\text{O}$	Yamamoto et al., <i>Synthesis</i> , 6, 686, 1985; Zee-Cheng et al., <i>J.Org. Chem.</i> , 26, 1877 (1961); Beckwith et al., <i>J.Chem.Soc., C</i> , 2756 (1968)

Пиперазин-2-он	NH	CH ₂	CH ₂	E.P.264,261; J.A.C.S., 51, 3074 (1929); Rees. J.Het.Chem., 24, 1297 (1987); US 3,037,023
Пиперазин-2,6-дион	NH	CH ₂	C=O	J.A.C.S., 51, 3074 (1929); US 3,037,023
Тетрагидро-1,3,4-тиадиазин-5-он	S	CH ₂	NH	Japanese Pat. 3,083,972 (1991); Matsubara et al., Chem.Pharm.Bull., 32(4), 1590 (1984)
5,6-Дигидро-1,3,4-тиадиазин-5-он	S	CH'	N'	Matsubara et al., Chem.Pharm.Bull., 32(4) 1590 (1984)
1,3,4-Оксадиазин-5-он	O	CH ₂	NH	Bennouna, et al., J.Hetero. Chem, 16, 161 (1979)
5,6-Дигидро-1,2,4-оксадиазин-5-он	O	N'	CH'	Japonese Pat. 3,148,267
Тетрагидро-1,2,4-оксадиазин-5-он	O	NH	CH ₂	Japanese Pat. 3,148,267
1,2,4-Триазин-5-он	NH	NH	CH ₂	Anderson et al., Tet., 39, 3419 (1983); Schulz et al., Chem. Ber., 122, 1983 (1989)
Тетрагидро-1,2,4-оксадиазин-5-он	O	NH	CH ₂	Hussien, Heterocycles, 26, 163 (1987)
5,6-Дигидро-1,2,4-оксадиазин-5-он	O	N'	CH'	Hussien, Heterocycles, 26, 163 (1987)
1,2,4-Оксадиазин-3,5-дион	O	NH	C=O	Rajagopalan et al., J.C.S. Chem. Commun., 167 (1970)
1,2,4-Триазин-6-он	NH	CH ₂	NH	Anderson et al., Tetrahedron, 39(20), 3419 (1983); Schulz et al., Chem. Ber., 122, 1983 (1989)

¹ Атом кольца sp² гибридизован

Таблица 3. 7-членные гетероциклы

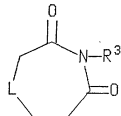


IV (Y=L-M-P-Q-)

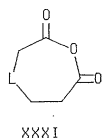
Название	L	M	P	Q	Ссылка
Гексагидро-1,2-оксазепин-3-он	CH ₂	CH ₂	CH ₂	O	Amiaiky et al., Synthesis, 5, 426-428 (1982)
Гексагидро-1,3-оксазепин-4-он	CH ₂	CH ₂	O	CH ₂	Bergmann et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 78, 327-330(1959)
Гексагидро-1,4-оксазепин-3-он	O	CH ₂	CH ₂	CH ₂	Brown et al., J.Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 557 (1987); Farberow et al., Zh.Obshch. Khim., 25, 133-135 (1955); Grouiller et al., J.Heterocycl. Chem., 13, 853-859 (1976)
Гексагидро-1,4-оксазепин-3,5-дион	O	CH ₂	CH ₂	C=O	See "Detailed Description"
2,3,5,6-Тетрагидро-1,4-оксазепин-5,7-дион	C=O	O	CH ₂	CH ₂	Brown et al., Synth.Comm., 18, 1801 (1988)
Гексагидро-1,4-оксазепин-5-он	CH ₂	O	CH ₂	CH ₂	Farberow et al., Zh.Obshch. Khim., 25, 133-135 (1955); Kato et al., Chem.Ph.Bull., 17(12), 2405-2410(1969)
Гексагидро-1,3-оксазепин-2,4-дион	CH ₂	CH ₂	O	C=O	See "Detailed Description"
Гексагидро-1,2-тиазепин-3-он	CH ₂	CH ₂	CH ₂	S	Black, J.Chem.Soc.C, 1708-1710 (1966); Can.J.Chem., 49, 2612-2616 (1971); J.Org.Chem., 46, 7, 1239-1243 (1981); and J.Org.Chem., 25, 1953-1956 (1960); DE 1,195,317
Гексагидро-1,4-тиазепин-3-он	S	CH ₂	CH ₂	CH ₂	Hill et al., JACS, 95(9), 2923-2927 (1973)
2,3,4,5-Тетрагидро-1,4-тиазепин-3-он	S	CH'	CH'	CH ₂	Defoin et al., Helv.Chim.Acta., 68, 1998 (1985)
Гексагидро-1,4-тиазепин-3,5-дион	S	CH ₂	CH ₂	C=O	See "Detailed Description"
Гексагидро-1,4-тиазепин-3,5-дион	CH ₂	S	CH ₂	C=O	See "Detailed Description"
2,3,6,7-Тетрагидро-1,4-тиазепин-5-он	CH ₂	S	CH ₂	CH ₂	Jakob et al., Ber.Deutsch Chem. Ges., 96, 88 (1963)
6,7-Дигидро-1,4-тиазепин-5-он	CH ₂	S	CH'	CH'	Yamamoto et al., Ang.Chem-Int. Ed.Engl., 25(7), 635 (1986)
Гексагидро-1,3-тиазепин-2,4-дион	CH ₂	CH ₂	S	C=O	Hanefield et al., Liebigs Ann. Chem., 4, 337-344 (1992)
Гексагидро-1,2-дiazепин-3-он	CH ₂	CH ₂	CH ₂	N	Rutjes et al., Tetrahedron Lett., 32, 45, 6629-6632 (1991); and Fritsch et al., Helv. Chem. Acta., 74, 8, 2024-2034 (1991)
Гексагидро-1,3-дiazепин-2,4-дион	CH ₂	CH ₂	NH	C=O	Breckenridge, J.Chem. Res., Miniprint, 6, 166 (1982); Gunawardane, Indian J.Chem. Sect. A, 27, 5, 380-386 (1988)
Гексагидро-1,4-дiazепин-2-он	NH	CH ₂	CH ₂	CH ₂	U.S.4,814,443; Poppelsdorf et al., J.Org.Chem, 26, 131-134 (1961); Ziegler et al., J.Med. Chem., 33, 1, 142-146 (1990)
Гексагидро-1,4-дiazепин-5-он	CH ₂	NH	CH ₂	CH ₂	Crombie et al., J.Chem.Soc. Chem.Comm., 959 (1983); Groves et al., J.A.C.S., 106(3), 630 (1984)
Гексагидро-1,4-дiazепин-5,7-дион	C=O	N	CH ₂	CH ₂	Kappe et al., Angew.Chem. Int. Ed.Engl., 13, 491 (1974); Bonsignore et al., Heterocycles, 26(6), 1619 (1987)
Гексагидро-1,3,5-тиадиазепин-2,6-дион	S	C=O	NH	CH ₂	Vass, Synthesis, 10, 817 (1986)
4,5,6,7-Тетрагидро-1,3,5-тиадиазепин-6-он	S	CH'	N'	CH ₂	Vass et al., Synthesis, 10, 817 (1986)
2,3,5,6-Тетрагидро-1,2,4-триазепин-3,5-дион	CH'	N'	NH	C=O	Hasnaoui et al., Rec.Trav-Chim. P.-Bas,99, 301 (1980)

¹ Атом кольца sp² гибридизован

Соединения формулы IV, где Y представляет-L-M-P-Q, а L представляет атом серы или кислорода, M и P представляют-CH₂-, а Q представляет-(C=O)-, можно получить в соответствии со следующим способом. Соединение формулы IV изображено ниже:

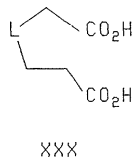


IV (Y=L-M-P-Q, L представляет серу или кислород, M=P=-CH₂-Q=-(C=O)-), где L представляет серу или кислород, получают, осуществляя взаимодействие ангидрида формулы



где L представляет серу или кислород, с амином формулы R³NH₂, в соответствии со способом, подробно описанным Meyers (JOC, 54 (17) 4243 (1989)), Fickenscher (Arch. Pharm., 307, 520 1976) или Cole et al., (J. Med. Chem., 13, 565 (1970)).

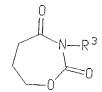
Ангидрид формулы XXXI можно получить, осуществляя взаимодействие двухосновной кислоты формулы



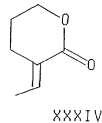
где L представляет атом серы или кислорода, с уксусным ангидридом в соответствии со способами, раскрытыми в Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 499-501 (4th Ed., Longman House, London UK, 1970).

Соединения формулы XXX коммерчески доступны, или их можно получить в соответствии со способом Woodward and Eastman, J.A.C.S., 68, 2229 (1946).

Соединения формулы IV, где Y представляет-L-M-P-Q, а L и M представляют углерод, P представляет кислород, а Q представляет -(C=O)-, можно получить следующим способом. Указанное соединение формулы IV, изображенное далее:



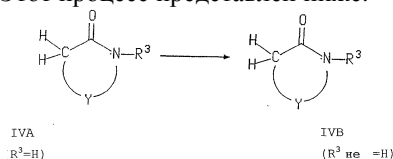
IV (Y=L-M-P-Q, L=M=CH₂, P=кислород, Q=(C=O)-) получают из соединения формулы



в соответствии со способом, раскрытым Back et al., Tet.lett. 2651-2654 (1977). Соединения формулы XXXIV можно получить по способу Ksander, et al., JOC, 42, (7), 1180-1185 (1977).

Соединения формулы IV, где R³ представляет водород (соединения формулы IVA), мож-

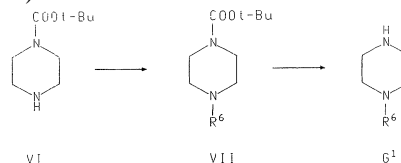
но алкилировать до получения соответствующих соединений, в которых R³ не является водородом, используя стандартные способы, известные специалистам, например, (а) создавая анион целевого соединения формулы IVA, используя систему сильное основание/полярный растворитель, такую как NaNH/ТГФ, NaN/DMФ или n-бутиллитий/ТГФ (n-buLi/THF) при температуре от около-30°C до около температуры кипения с обратным холодильником растворителя, в течение от около 5 мин до около 24 ч, и (б) обрабатывая анион алкилирующим агентом формулы R³L', где L' представляет отщепляемую группу, такую как хлор, бром, иод или мезилат. Этот процесс представлен ниже:



Описанное выше превращение соединений формулы IVA в соединения формулы IVB можно также осуществить, используя условия катализа с переносом фазы, как раскрыто у Takanata et al., Heterocycles, 1979, 12(11), pp.1449-1451.

Соединения формулы IVB, в которых R³ представляет арил или гетероарил, можно получить из соединений формулы IVA, осуществляя его взаимодействие с арильным или гетероарильным реагентом формулы R³L', где L' представляет отщепляемую группу, такую как хлор, бром или иод, в присутствии катализатора, такого как медь (0) или медь (1) (такого как медь, медь-бронза или бромид меди), и основания, такого как гидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия. Реакцию можно вести без растворителя или в полярном растворителе, таком как диметилформамид или диметилсульфоксид. Эта реакция носит название конденсации Ульманна (Ullmann) и описана Yamamoto & Kurata, Chem. and Industry, 737-738 (1981).

Соединения формулы R¹H, используемые при получении промежуточных соединений формулы II, легко доступны, или их можно получить, используя стандартные способы органического синтеза, известные специалистам, и адаптируя способы, известные из химической литературы. Так например, получение соединений формулы R¹H, где R¹ представляет G¹, можно осуществить, используя следующую последовательность реакций, начиная с коммерчески доступного N-трет-бутоксикарбонилпиперазина (VI):

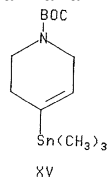


Алкилирование соединения формулы VI соединением формулы R⁶L', где L' представляет отщепляемую группу, и определено как Q, как

определено выше, а R^6 представляет (C_1-C_6) алкил, арил (C_1-C_4) алкил, где арильный фрагмент представляет фенил или нафтил, или гетероарил- $(CH_2)_q$, где q равен 0,1,2,3 или 4, и где гетероарильный фрагмент выбирают из пиридила, пиримидила, бензоксазолила, бензотиазолила, бензизоксазолила и бензизотиазолила, в присутствии акцептора кислоты (например, бикарбоната натрия ($NaHCO_3$), бикарбоната калия ($KHCO_3$), карбоната натрия (Na_2CO_3) или карбоната калия (K_2CO_3)), в полярном растворителе, таком как ацетон, при температуре от около $10^\circ C$ до около температуры кипения с обратным холодильником растворителя, приводит к получению промежуточного соединения формулы VII. Трет-бутоксикарбонильную группу можно удалить, используя кислотные условия, например, HBr в уксусной кислоте или трифторуксусной кислоте, до тех пор, пока реакция не завершится.

Соединения формулы II, где R^1 представляет тетрагидропиридин или пиперидин (т.е. соединения формулы G^2), а R^2 представляет водород, можно получить из 2-бромбензальдегида формулы III, причем многие из этих соединений коммерчески доступны, как представлено на схеме 2. На схеме 2 соединения формулы III вначале превращают в защищенный альдегид формулы XIV, где R представляет весь защищенный альдегид или кетонный фрагмент, используя хорошо известные специалистам способы. Так например, 1,3-диоксолановое производное альдегида можно получить способом, описанным J.E.Cole et al., J.Chem.Soc., 244 (1962), в результате кипячения с обратным холодильником раствора альдегида формулы III и 1,3-пропандиола в безводном бензоле с каталитическим количеством p -толуолсульфоновой кислоты. Если R^2 формулы III не является водородом, кетон можно защитить, используя соответствующую защитную группу. Подходящие защитные группы можно выбрать из многих таких групп, учитывая присутствие и характер заместителя X . Примеры подходящих защитных групп можно найти в T.W.Green and P.Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2nd Edition, New York, 1991. Наиболее предпочтительными защитными группами являются те, которые устойчивы в условиях каталитического гидрирования (например, 1,3-диоксолан), что обеспечит возможность последующего восстановления, при необходимости, углерод-углеродной двойной связи тетрагидропиридинов формулы XVIA.

Соединения формулы XIV можно затем обработать винилстанными формулы



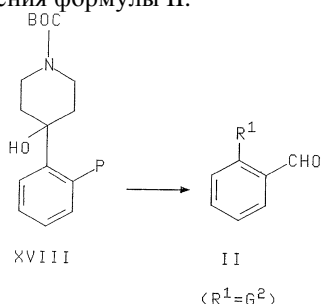
например, 1-BOC-4-триметилстанил-1,2,5,6-тетрагидропиридином (где BOC относится к трет-бутоксикарбонилу), в присутствии катализатора, с образованием соответствующего соединения формулы XVIA. Предпочтительным катализатором является палладий (например $(C_6H_5)_3P)_4Pd$ или $Pd_2(dba)_3$, где dba означает дибензилиденацетон. Вышеуказанную реакцию можно вести без растворителя или в растворителях, включая ацетонитрил, диметилформамид, N -метил-2-пирролидинон, предпочтительно, диметилформамид. Обычно эту реакцию ведут при температуре от около $20^\circ C$ до около $160^\circ C$, предпочтительно от около $60^\circ C$ до около $130^\circ C$. Эту реакцию можно проводить так, как описано в "Palladium-catalyzed Vinilation of Organic Halides" в Organic Reactions, 27, 345-390, (W.G. Dauben, Ed., John Wiley & Sons, Inc. New York, 1982).

Соединения формулы XVIA можно преобразовать в соединения формулы II, где R^1 представляет тетрагидропиридин, удаляя альдегид или кетон защищающую группу. Защищающую альдегид или кетон группу R можно превратить в кетон или альдегид формулы $-C(=O)R^2$, используя один или несколько способов, описанных у Грина. Например, перемешивая раствор соединения формулы XVI в ТГФ и 5% хлороводородной кислоте при комнатной температуре в течение 20 ч.

В другом варианте соединения формулы XVIA можно преобразовать в соединения формулы II, где R^1 представляет пиперидин (G^2), в результате каталитического гидрирования тетрагидропиридина формулы XVIA, из предыдущего раздела, используя стандартные способы, известные специалистам, обычно используя в качестве катализатора палладий-наугле, с образованием соответствующих соединений формулы XVIB. Эту реакцию обычно ведут в инертном растворителе, таком как этанол или этилацетат, либо с протонной кислотой, такой как уксусная кислота или хлороводородная кислота (HCl), либо без кислоты. Уксусная кислота предпочтительна. Защитные группы у G^2 (т.е. BOC) можно удалить, используя один или более из способов, описанных у Грина (см. ранее), например, перемешивая соединение формулы XVI в этилацетате с 3M хлороводородной кислотой при температуре около комнатной примерно в течение 30 мин. Защитную группу для альдегида или кетона, R , можно превратить в незащищенный кетон или альдегид, как указано ранее.

Соединения формулы XIV в схеме реакции 2 можно также обработать реагентами алкиллития, например, n -бутиллитием, втор-бутиллитием или трет-бутиллитием, предпочтительно n -бутиллитием в инертном растворителе, как представлено на схеме 3, с образованием промежуточного аниона лития формулы XVII. Подходящие для этой реакции растворители

включают, например, эфир или тетрагидрофуран, причем тетрагидрофуран предпочтителен. Температура реакции может меняться от около -110°C до около 0°C . Затем можно осуществить реакцию промежуточных анионов лития формулы XVII с подходящим электрофилом, выбор которого зависит от присутствия и характера заместителя. Подходящие электрофилы для использования при получении соединений формулы II, где R^1 представляет группу формулы G^2 , включают, например, производные карбонила или алкилирующие агенты (например 1-BOC-4-пиперидон). В тех случаях, когда в качестве электрофила используют альдегид или кетон, гидроксигруппу следует удалить из промежуточного соединения формулы XVIII, как представлено далее, для получения соответствующего соединения формулы II.



Эту стадию можно осуществить одним из нескольких стандартных способов, известных специалистам. Так например, тиокарбонильное производное, такое как ксантат, можно получить и удалить в свободнорадикальных процессах, причем оба они известны специалистам. В другом варианте гидроксильную группу можно удалить, восстанавливая источником гидрида, таким как триэтилсилан, в кислотных условиях, используя, например, трифторуксусную кислоту или трехфтористый бор. Реакцию восстановления можно вести без растворителя или в растворителе, таком как метилхлорид. В еще одном варианте можно вначале превратить гидроксильную группу в подходящую отщепляемую группу, такую как тозилат или хлорид, используя стандартные способы, известные специалистам, а затем удалить отщепляемую группу с помощью нуклеофильного гидрида, такого, как например, литийалюминийгидрид. Последнюю реакцию обычно осуществляют в инертном растворителе, таком как эфир или тетрагидрофуран. Кроме того, можно использовать восстанавливающий агент для восстановительного удаления бензильного заместителя. Подходящие восстанавливающие агенты включают, например, никель Ренея в этаноле и натрий или литий в жидком аммиаке. Другим альтернативным способом удаления гидроксильной группы является способ, по которому вначале дегидратируют спирт формулы XVIII до олефина формулы XVIIA (см. схему 2) таким реагентом, как соль Бурджеса (Burgess salt: J. Org. Chem. 38, 26 (1973)), а затем осуществляют каталитическое

гидрирование двойной связи в стандартных условиях, используя такой катализатор, как палладий-на-угле. Спирт можно также дегидратировать до олефина, обрабатывая его такой кислотой, как *p*-толуолсульфоновая кислота.

Соединения формулы II, где R^1 представляет G^2 , а R^6 представляет водород, можно превратить в соединения формулы II, где R^1 представляет G^2 , а R^6 отличается от водорода, осуществляя его взаимодействие с соединением формулы R^6L' , как представлено в схеме 1, для получения соединений формулы VII.

Если нет других указаний, давление в каждой из вышеуказанных реакций не является величиной критической. Обычно реакции проводят при давлении от около одной до около трех атмосфер, предпочтительно при атмосферном давлении (около 1 атм).

Соединения формулы I, которые являются основными по своей природе, способны образовывать широкий круг различных солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, часто на практике оказывается желательным выделить соединение формулы I из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, а затем просто преобразовать последнюю опять в свободное основание, обрабатывая ее щелочным агентом, с последующим преобразованием свободного основания в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислот основных соединений настоящего изобретения легко получить, обрабатывая основное соединение практически эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в водном растворителе, или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После тщательного выпаривания растворителя получают целевую соль в виде твердого вещества.

Кислоты, которые используют для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот основных соединений настоящего изобретения, являются такими кислотами, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислот, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроидид, нитрат, сульфат или бисульфат, фосфат или кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат или кислый цитрат, тартрат или битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат и памоат [т.е. 1,1'-метиленис-(2-гидроксипропан-3-нафтоат)].

Те соединения формулы I, которые также кислотны по своей природе, например те, в которых R^3 включает COOH или тетразольный фрагмент, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей

включают соли щелочных металлов и щелочно-земельных металлов, и особенно соли натрия и калия. Все эти соли получают обычными способами. Химическими основаниями, которые используют для получения фармацевтически приемлемых основных солей настоящего изобретения, являются те, которые образуют нетоксичные основные соли с указанными здесь кислотными соединениями формулы I. Эти нетоксичные основные соли включают соли, полученные с использованием таких фармакологически приемлемых катионов, как натрий, калий, кальций и магний, и т.д. Эти соли можно легко получить, обрабатывая соответствующие кислотные соединения водным раствором, содержащим целевые фармакологически приемлемые катионы, а затем выпаривая полученный раствор досуха, предпочтительно при пониженном давлении. В другом варианте их можно также получить, смешивая вместе растворы кислотных соединений в низших алканолах и нужные алкоксиды щелочных металлов, а затем выпаривая полученный раствор досуха тем же способом, что и ранее. В любом случае предпочтительно использовать стехиометрические количества реагентов для того, чтобы обеспечить полноту реакции и максимальные выходы продукта.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли (здесь и далее именуемые вместе как "активные соединения") являются полезными психотерапевтическими агентами и эффективными агонистами и/или антагонистами рецепторов серотонина 1A (5-HT_{1A}) и/или серотонина 1D (5-HT_{1D}). Активные соединения можно использовать для лечения гипертензии, депрессии, состояния общего беспокойства, фобий (например, агорафобии, социальной фобии, просто фобии), синдрома посттравматического стресса, нарушения самосознания, ускоренной эякуляции, нарушений приема пищи (например, анорексического невроза и булимического невроза), тучности, зависимости от химических препаратов (например, алкогольной зависимости, зависимости от кокаина, героина, фенотарбитала, никотина и бензодиазепинов), тяжелой головной боли, мигрени, боли, болезни Альцгеймера, обсессивно-компульсивных нарушений, паники, нарушений памяти (например, деменции, амнезии и связанной с возрастом нарушением познавательной способности (ARCD)), болезни Паркинсона (например, деменции при болезни Паркинсона, невролептически вызываемого паркинсонизма, и старческой дискенизии), эндокринных нарушений (например, гиперпролактинемии), спазма сосудов (особенно сосудов головного мозга), атаксии мозга, нарушений в желудочно-кишечном тракте (включая изменения подвижности и секреции), негативных симптомов шизофрении, предменструального синдрома, синдрома фибромиалгии, непроходящего стресса, синдрома Тауретта, трихотилломании, клептоматии, муж-

ской импотенции, рака (например, карциномы мелких клеток легких), хронической пароксизмальной гемикрании и головной боли (связанной с сосудистыми нарушениями). Степень сродства соединений настоящего изобретения с различными рецепторами серотонина-1 можно определить, используя стандартный анализ связывания радиолиганда, как описано в литературе. 5-HT_{1A} сродство можно определить, используя способ Hoyer et al. (Brain Res., 376.85 (1986)). 5-HT_{1D} сродство можно определить, используя способ Neuring and Peroutka (J.Neurosci., 7,894 (1987)).

In vitro активность соединений настоящего изобретения по 5-HT_{1D} сайту связывания можно определить следующим образом. Ткань бычьего хвоста гомогенизируют и суспендируют в 20 объемах буфера, содержащего 50 мМ TRIS-гидрохлорида (трис-[гидроксиметил]аминометангидрохлорида) при pH 7,7. Затем гомогенат центрифугируют при 45000G в течение 10 мин. Надосадочную жидкость сливают, и полученный осадок снова суспендируют примерно в 20 объемах 50 мМ TRIS* гидрохлоридного буфера при pH 7,7. Затем эту суспензию проинкубируют в течение 15 мин при 37°C, после чего эту суспензию снова центрифугируют при 45000G в течение 10 мин, и надосадочную жидкость сливают. Полученный осадок (примерно 1 г) снова суспендируют в 150 мл буфера 15 мМ TRIS-гидрохлорид, содержащего 0,01% аскорбиновой кислоты с конечным значением pH 7,7, и содержащего также 10 мкМ паргиллина и 4 мМ кальцийхлорида (CaCl₂). Эту суспензию хранят на льду в течение, по крайней мере, 30 мин перед использованием.

Ингибитор, контроль или носитель инкубируют затем следующим образом. К 50 мкл раствора 20% ДМСО/80% дистиллированной воды добавляют 200 мкл меченого тритием 5-гидрокситриптамина (2 нМ) в буфере 50 мМ TRIS*гидрохлорид, содержащем 0,01% аскорбиновой кислоты при pH 7,7, 10 мкМ паргиллина и 4 мкМ кальцийхлорида, плюс 100 нМ 8-гидрокси-DPAT (дипропиламинотетралина) и 100 нМ мезулергина. К этой смеси добавляют 750 мкл ткани бычьего хвоста, и полученную суспензию центрифугируют, обеспечивая получение гомогенной суспензии. Затем эту суспензию инкубируют в водяной бане при встряхивании в течение 30 мин при 25°C. После завершения инкубирования суспензию фильтруют, используя фильтры из фибер-гласса (например, Whatman GF/B™ фильтры). Осадок трижды промывают 4 мл буфера 50 мМ TRIS- гидрохлорид при pH 7,7. Затем осадок помещают в ампулу для регистрирования сцинтилляции с 5 мл сцинтилляционной жидкости (aquasol 2™), и оставляют на ночь. Процент ингибирования можно затем рассчитать для каждой дозы со-

единения. Величины IK_{50} рассчитывают на основании величин процента ингибирования.

Активность соединений настоящего изобретения для 5-НТ_{1A} связывающей активности можно определить следующим образом. Ткань коры головного мозга крысы гомогенизируют, разделяют на образцы по 1 г и разбавляют 10 объемами 0,32М раствора сахарозы. Затем суспензию центрифугируют при 900G в течение 10 мин. Надосадочную жидкость отделяют и повторно центрифугируют при 70000G в течение 15 мин. Надосадочную жидкость сливают, и осадок снова суспендируют в 10 объемах 15 мМ TRIS-гидрохлорида при pH 7,5. Эту суспензию инкубируют в течение 15 мин при 37°C. После завершения преинкубирования суспензию центрифугируют при 70000G в течение 15 мин, и надосадочную жидкость сливают. Полученный осадок ткани снова суспендируют в буфере 50 мМ TRIS-гидрохлорид при pH 7,7, содержащем 4 мМ кальцийхлорида и 0,01% аскорбиновой кислоты. Ткань хранят при -70°C до того момента, когда подготовка к эксперименту будет закончена. Ткань можно оттаивать непосредственно перед использованием, разбавить 10 мкл паргилина и хранить на льду.

Затем ткань инкубируют следующим образом. 50 мкл контроля, ингибитора или носителя (1% ДМСО конечная концентрация) приготавливают в различных дозах. К этому раствору добавляют 200 мкл меченого тритием DPAT в концентрации 1,5 нМ в буфере 50 мМ TRIS-гидрохлорид при pH 7,7, содержащем 4 мМ кальцийхлорида, 0,01% аскорбиновой кислоты и паргиллин. К этому раствору добавляют затем 750 мкл ткани, и полученную суспензию центрифугируют для обеспечения гомогенности. Затем суспензию инкубируют в качающейся бане в течение 30 мин при 37°C. Затем раствор фильтруют, дважды промывают 4 мл 10 мМ TRIS*гидрохлорид при pH 7,5, содержащего 154 мМ натрийхлорида. Процент ингибирования рассчитывают для каждой дозы соединения, контроля или носителя. Величины IK_{50} рассчитывают на основании величин процентов ингибирования.

Соединения формулы I настоящего изобретения, описанные в последующих примерах, анализируют на 5-НТ_{1A} и 5-НТ_{1D} средство, используя вышеописанные процедуры. Все такие соединения настоящего изобретения, которые были протестированы, демонстрируют значения IK_{50} менее 0,60 мкМ для 5-НТ_{1D} средства, и менее чем 1,0 мкМ для 5-НТ_{1A} средства.

Агонистические и антагонистические активности соединений настоящего изобретения по 5-НТ_{1A} и 5-НТ_{1D} рецепторам можно определить, используя одну насыщающую концентрацию, в соответствии со следующей процедурой. Самцов морских свинок штамма Hartley обезглавливают, и 5-НТ_{1A} рецепторы иссекают из

гиппокампа, тогда как 5-НТ_{1D}) рецепторы получают, нарезаая кусочки по 350 мМ с помощью приспособления McIlwain для получения срезов, и вырезая из соответствующих кусочков черное вещество. Отдельные ткани гомогенизируют в 5 мМ HEPES буфере, содержащем 1 мМ EGTA (pH 7,5), используя ручной стекляннотфелонный гомогенизатор, и центрифугируя при 35000 G в течение 10 мин при 4°C. Осадки повторно суспендируют в 100 мМ HEPES буфера, содержащего 1 мМ EGTA (pH 7,5) до конечной концентрации 20 мг (гиппокампа) или 5 мг (черного вещества) протеина в ампуле. Добавляют следующие агенты так, чтобы реакционная смесь в каждой ампуле содержала 2,0 мМ MgCl₂, 0,5 мМ АТР, 1,0 мМ сАМР, 0,5 мМ IBMX, 10 мМ фосфокреатина, 0,31 мг/мл креатинфосфокиназы, 100 мкМ GTP и 0,5-1 мкКи [³²P]-АТР (30 Ки/ммоль: NEG-003-new England nuclear). Инкубирование начинают, добавляя ткань в силиконизированные микроцентрифужные ампулы (по три) при 30°C в течение 15 мин. В каждую ампулу помещают 20 мкл ткани, 10 мкг лекарства или буфера (при 10 x конечной концентрации), 10 мкл 32 нМ агониста или буфера (при 10 x конечной концентрации), 20 мкл форсколина (3 мкМ конечная концентрация) и 40 мкл предыдущей реакционной смеси. Инкубирование заканчивают, добавляя 100 мкл 2% SDS, 1,3 мМ сАМР, 45 мМ раствора АТР, содержащего 40000 dpm [³H]-сАМР (30 Кюри/ммоль: NET-275-New England Nuclear) для контроля за выделением сАМР из колонок. Разделение [³²P]-АТР и [³²P]-сАМР осуществляют, используя способ Salomon et al., Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548. Радиоактивность количественно определяют с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика. Максимальное ингибирование определяют как 10 мкМ (R)-8-ОН-DPAT для 5-НТ_{1A}-рецепторов. И как 320 нМ 5-НТ для 5-НТ_{1D} рецепторов. Проценты ингибирования тестируемыми соединениями рассчитывают затем по отношению к ингибирующему эффекту (R)-8-ОН-DPAT для 5-НТ_{1A} рецепторов или 5-НТ для 5-НТ_{1D} рецепторов. Обратная величина от ингибирования, вызванного агонистом для активности аденилатциклазы, стимулированной форсколином, рассчитывается по отношению к эффекту за счет 32 нМ агониста.

Соединения настоящего изобретения можно тестировать по *in vivo* активности в отношении антагонизма 5-НТ_{1D} агонистом индуцированной гипотермии у морских свинок следующим способом.

В качестве подопытных используют самцов морских свинок штамма Hartley, полученных из Charles River, вес которых по прибытии был 250-270 г, и 300-600 г при тестировании. Морских свинок содержат в стандартных лабораторных условиях при освещении с 7 утра до 7 вечера в течение, по крайней мере, 7 дней до

эксперимента. Вода и пища были доступны по желанию до времени тестирования.

Соединения настоящего изобретения можно вводить в виде растворов в объеме 1 мл/кг. Используемый носитель меняется в зависимости от растворимости соединения. Тестируемые соединения обычно вводят либо за 60 мин перорально, либо за 0 мин подкожно до введения 5-HT_{1D} агониста, такого как [3-(1-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол-5-ил]-(3-нитропиридин-3-ил)амин, который можно получить как раскрыто в РСТ публикации WO 93/11106, опубликованной 10 июня 1993, который вводят в дозе 5,6 мг/кг подкожно. Перед первым измерением температуры каждую морскую свинку помещают в прозрачную пластиковую обувную коробку с деревянными стружками и дном в виде металлической решетки, и дают возможность привыкнуть к окружению в течение 30 мин. Затем животных после каждого измерения температуры возвращают в ту же коробку. Перед каждым измерением температуры каждое животное твердо удерживают одной рукой в течение 30 с. Для измерения температуры используют цифровой термометр с зондом для мелких животных. Этот зонд представляет собой полугибкий нейлон с эпоксидным кончиком. Температурный зонд вводят на 6 см в ректум и выдерживают в течение 30 с, или до получения стабильного значения. Затем температуру регистрируют.

При проведении экспериментов с пероральным введением базовое значение температуры определяют до введения лекарства в момент - 90 мин, тестовое соединение вводят в момент - 60 мин, и снимают дополнительно значение в момент - 30 мин. Затем в момент 0 мин вводят 5-HT_{1D} агонист, и температуру измеряют в моменты 30, 60, 120 и 240 мин после этого.

В экспериментах с подкожным введением базовое значение температуры до введения лекарства измеряют в момент - 30 мин. Тестируемое соединение и 5-HT_{1D} агонисты вводят одновременно, и температуру измеряют в моменты 30, 60, 120 и 240 мин после этого.

Результаты обрабатывают с помощью двухфакторного анализа вариантов с повторными измерениями в анализах Newman-Keuls post hoc.

Активные соединения настоящего изобретения можно оценить как агенты против мигрени, изучая степень, до которой они имитируют суматриптан при сокращении полоски подкожной вены ноги собаки [P.P.A. Humphrey et al., *Dn.J.Pharmacol.*, 94, 1128 (1988)]. Этот эффект можно блокировать метиоптепином, известным антагонистом серотонина. Известно, что суматриптан можно использовать при лечении мигрени, и он вызывает селективное повышение сопротивления каротидных сосудов у анестезированной собаки. Фармакологические основы эф-

фективности суматриптана обсуждались W.Fenwick et al., *Br.J.Pharmacol.*, 96, 83 (1989).

Активность серотонинового 5-HT₁ агониста можно определить в *in vitro* анализе связывания рецептора, как раскрыто для 5-HT_{1A} рецептора. Используя в качестве источника рецепторов кору головного мозга крысы и [³H]-8-OH-DPTA в качестве радиолиганда (D.Hoyer et al., *Eur.J.Pharm.*, 118,13 (1985), и как описано для 5-HT_{1D} рецептора, используя в качестве источника рецепторов ткань бычьего хвоста и [³H] серотонин в качестве радиолиганда [R.E.Heuring and S.J.Peroutka, *J.Neuroscience*, 7,894 (1987)]. Из тестированных активных соединений все продемонстрировали величину ИК₅₀ в каждом анализе порядка 1 мкМ или меньше.

Соединения формулы I можно с успехом использовать вместе с одним или более из других терапевтических агентов, например, различных антидепрессантов, таких как трициклические антидепрессанты (например, amitриптилин, дотиэпин, доксерин, тримипрамин, бутрипидин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин, иприндол, лофепрамин, нортриптилин или протриптилин), ингибиторы моноаминоксидазы (например, изокарбосазид, фенелзин или транилциклопрамин) или ингибиторы вторичного захвата 5-HT (например, флувоксамин, сертралин, флуоксетин или пароксетин), и/или с антипаркинсоновыми агентами, такими как допаминэргические антипаркинсоновые агенты (например, леводопа, предпочтительно в сочетании с ингибитором периферической декарбоксилазы, например, бензеразидом или карбидопа, или с агонистами допамина, например, бромокриптином, лизуридом или перголидом). Следует учитывать, что настоящее изобретение охватывает использование соединений общей формулы (I) или их физиологически приемлемых солей или сольватов в сочетании с двумя или более из других терапевтических агентов.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли в сочетании с ингибитором вторичного захвата 5-HT (например, флувоксамин, сертралином, флуоксетином или пароксетином), предпочтительно сертралином, или их фармацевтически приемлемые соли или полиморфы (здесь комбинация соединения формулы I с ингибитором вторичного захвата 5-HT носит название "активной комбинации"), являются полезными психотерапевтическими агентами, и их можно использовать для лечения или профилактики нарушений, лечение или профилактика которых облегчается в результате повышения серотонергической нейротрансмиссии (например, гипертензия, депрессия, состояния общего беспокойства, фобии, синдром посттравматического стресса, нарушения самосознания, сексуальная дисфункция, нарушения приема пищи, тучность, зависимость от химических препаратов, тяжелые головные боли, мигрени, боль, болезнь Альцгеймера, обсессивно-

компульсивные нарушения, паника, нарушения памяти (например, деменция, амнезия и связанное с возрастом нарушение познавательной способности), болезнь Паркинсона (например, деменция при болезни Паркинсона, невролептически вызываемый паркинсонизм, и старческая дискенизия), эндокринные нарушения (например, гиперпролактинемия), спазм сосудов (особенно сосудов головного мозга), атаксия мозга, нарушения в желудочно-кишечном тракте (включая изменения подвижности и секреции), хроническая пароксимальная гемикрания и головная боль (связанная с сосудистыми нарушениями).

Ингибиторы вторичного захвата (5-HT), предпочтительно сертралин, демонстрируют позитивную активность против депрессии, зависимости от химических агентов, беспокойств, включая панику, общего беспокойства, агорафобии, простых фобий, социальной фобии и посттравматических стрессов, обсессивно-компульсивных нарушений, нарушений самосознания и преждевременной эякуляции у млекопитающих, включая человека, связанную частично с их способностью блокировать синапсоматальный захват серотонина.

В патенте США 4536518 раскрыт синтез, фармацевтическая композиция и использование сертралина в случае депрессий, и он включен сюда для ссылки.

Активность активной комбинации в качестве антидепрессанта и родственные фармакологические свойства можно определить способами (1)-(4) далее, которые описаны Кое, В. et al.. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 226 (3), 686-700 (1983). Более конкретно, активность можно определить, изучая (1) их способность влиять на попытки мышей освободиться из "бассейна" (тест Порсолта "поведение отчаяния" мышей), (2) их способность потенцировать поведенческие симптомы у мышей, вызванные 5-гидрокситриптофаном *in vivo*, (3) их антагонистическую способность в отношении серотонин-истощающей активности п-хлорамфетамингидрохлорида в мозге крыс *in vivo*, и (4) их способность блокировать захват серотонина, норэпинефрина и допамина синапсоматальными клетками мозга крыс *in vivo*. Способность активной комбинации противодействовать вызванной резерпином гипотермии мышей *in vivo* можно определить способами, раскрытыми в патенте США № 4029731.

Композиции настоящего изобретения можно приготовить обычным способом, используя один или более из фармацевтически приемлемых носителей. Так, активные соединения настоящего изобретения можно приготовить для перорального, за щеку, через нос парентерального (например внутривенного, внутримышечного или подкожного) или ректального введения, или в форме, пригодной для введения в виде ингаляции или инсуффляции.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, таблеток или капсул, приготовленных обычными способами, с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связующие агенты (например, прежелатинированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или кальцийфосфат); скользящие (например, стеарат магния, тальк или двуокись кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натрийкрахмалгликолат); или смазывающие агенты (например, натрийлаурилсульфат). На таблетки можно нанести покрытие способами, хорошо известными специалистам. Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, растворов, сиропов или суспензий, и они могут иметь форму сухих веществ, которые нужно разводить в воде или других подходящих носителях перед использованием. Такие жидкие препараты можно приготовить обычными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, метилцеллюлоза или гидрированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или смола акации); неводные носители (например, миндальное масло, сложные эфиры масел или этиловый спирт) и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота).

Для введения за щеку композиция может быть в форме таблеток или пастилок, приготовленных обычными способами.

Активные соединения настоящего изобретения можно приготовить для парентерального введения путем инъекций, включая обычный способ катетризации или вливаний. Композиции для инъекций могут быть в форме единичных доз, например, в ампулах или в контейнерах с множеством доз, с добавленными консервантами. Композиции могут быть в форме суспензий, растворов или эмульсий в водных носителях или маслах, и могут включать такие агенты композиций, как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В другом варианте активный ингредиент может быть в форме порошка для воссоздания с помощью подходящего носителя, например стерильной, не содержащей пирогена воды, непосредственно перед использованием.

Активные соединения настоящего изобретения можно также приготовить в форме композиций для ректального введения, таких как суппозитории или удерживаемые клизмы, например, содержащие такие обычные основы для суппозиторий, как масло какао или другие глицериды.

Для введения через нос или с помощью ингаляций активные соединения настоящего изобретения обычно поставляют в форме рас-

твора или суспензии из контейнера с распылителем, который сжимается или подкачивается пациентом, или в форме аэрозольного спрея в контейнере под давлением, или небулайзера, с использованием подходящего пропелланта, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, двуокиси углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозолей под давлением единичную дозу можно определить, обеспечив мерный клапан поставки.

Контейнер под давлением или небулайзер может содержать раствор или суспензию активного соединения. Капсулы и картриджи (выполненные, например из желатина) для использования в ингаляторах или инсуффляторах могут содержать порошкообразную смесь соединения настоящего изобретения и подходящего основания порошка, такого как лактоза или крахмал.

Предполагаемая доза активных соединений настоящего изобретения для перорального, парентерального или за щеку введения среднему взрослому пациенту для лечения состояний, указанных выше (например, депрессий), составляет от 0,1 до 200 мг активного ингредиента в единичной дозе, которую можно вводить, например 1-4 раза в день.

Аэрозольные композиции для лечения указанных выше состояний (например, мигреней) для среднего взрослого пациента предпочтительно создавать таким образом, чтобы каждая отмеряемая доза или "вспрыск" аэрозоля содержали от 20 мкг до 1000 мкг соединения настоящего изобретения. Полная дневная доза для аэрозолей находится в интервале значений 100 мкг - 10 мг. Введение можно осуществлять несколько раз в день, например 2, 3, 4 или 8 раз, причем каждый раз можно использовать 1, 2 или 3 дозы.

Что касается использования активного соединения настоящего изобретения с ингибитором повторного захвата 5-НТ, предпочтительно, сертралина, для лечения пациентов с любым из вышеуказанных состояний, следует заметить, что эти соединения можно вводить либо отдельно, либо в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями, любым из вышеуказанных способов, и само введение можно осуществить как в единичной дозе, так и во множестве доз. Более конкретно, активную комбинацию можно вводить в разнообразных дозовых формах, т.е. ее можно комбинировать с различными фармацевтически приемлемыми инертными носителями в форме таблеток, капсул, пастилок, облаток, твердых леденцов, порошков, спреев, водных суспензий, растворов для инъекций, эликсиров, сиропов и т.п. Такие носители включают твердые разбавители или наполнители, стерильные водные среды и различные нетоксичные органические растворители и т.д. Более того, такие фармацевтические композиции для перорального введения можно соответствующим образом подсластить и/или ввести

отдушки с помощью различных агентов, обычно используемых для этих целей. Обычно соединения формулы I присутствуют в таких дозовых формах в концентрациях на уровнях в интервале от около 0,5% до около 90% от веса полной композиции, т.е. в количестве, которого достаточно для обеспечения нужной единичной дозы, и ингибитор вторичного захвата 5-НТ, предпочтительно сертралин, присутствует в таких дозовых формах в концентрациях на уровнях от около 0,5% до около 90% от веса всей композиции, т.е. в количествах, которых достаточно для получения нужной единичной дозы.

Предлагаемая дневная доза активного соединения настоящего изобретения в комбинированных композициях (в композициях, содержащих активное соединение настоящего изобретения и ингибитор вторичного захвата 5-НТ) в случае перорального, парентерального, ректального или за щеку введения среднему взрослому пациенту для лечения указанных выше состояний составляет от около 0,01 мг до около 2000 мг, предпочтительно от около 0,1 мг до около 200 мг активного ингредиента формулы I в единичной дозе, которую можно вводить, например, от 1 до 4 раз в день.

Предлагаемая дневная доза ингибитора вторичного захвата 5-НТ, предпочтительно сертралина, в комбинированной композиции для перорального, парентерального или за щеку введения среднему взрослому пациенту для лечения указанных выше состояний составляет от около 0,1 мг до около 2000 мг, предпочтительно, от около 1 мг до около 200 мг ингибитора вторичного захвата 5-НТ в единичной дозе, которую можно вводить от 1 до 4 раз в день.

Предпочтительное дозовое отношение сертралина к активному соединению настоящего изобретения в комбинированной композиции для перорального, парентерального или за щеку введения среднему взрослому пациенту для лечения указанных выше состояний составляет от около 0,00005 до около 20000, предпочтительно от около 0,25 до около 2000.

Аэрозольные комбинированные композиции для лечения состояний, указанных выше, для среднего взрослого пациента, предпочтительно, создают таким образом, чтобы каждая отмеряемая доза или "вспрыск" аэрозоля содержали бы от около 0,01 мкг до около 100 мг активного соединения настоящего изобретения, предпочтительно, от около 1 мкг до около 10 мг такого соединения. Введение можно осуществлять несколько раз в день, например, 2,3,4 или 8 раз, используя каждый раз, например, 1, 2 или 3 дозы.

Аэрозольные композиции для лечения состояний, указанных выше, для среднего взрослого пациента, предпочтительно, создают таким образом, чтобы каждая отмеряемая доза или "вспрыск" аэрозоля содержали бы от около 0,01 мг до около 2000 мг ингибитора вторичного

захвата 5-НТ, предпочтительно сертралина, предпочтительно от около 1 мг до около 200 мг сертралина. Введение можно осуществлять несколько раз в день, например, 2,3,4 или 8 раз в день, используя каждый раз, например, 1,2 или 3 дозы.

Как было указано ранее, ингибитор вторичного захвата 5-НТ, предпочтительно сертралин, в комбинации с соединениями формулы I легко адаптировать для терапевтического использования в качестве антидепрессанта. Обычно эти антидепрессанты, содержащие ингибитор вторичного захвата 5-НТ, предпочтительно сертралин, и соединение формулы I, вводят в дозах в интервале от около 0,01 мг до около 100 мг/кг веса тела в день ингибитора вторичного захвата 5-НТ, предпочтительно сертралина, предпочтительно от около 0,1 мг до около 10 мг/кг веса тела в день сертралина, и от около 0,001 мг до около 100 мг/кг веса тела в день соединения формулы I, предпочтительно, от около 0,01 мг до около 10 мг/кг веса тела в день соединения формулы I, хотя возможны варианты в зависимости от состояния, подлежащего лечению пациента и конкретного выбранного способа введения.

Нижеследующие примеры иллюстрируют получение соединений настоящего изобретения. Температуры плавления указаны без поправок. Данные ЯМР выражены в единицах части на миллион (5), и отнесены к сигналу дейтерия образца растворителя (если нет других указаний, то это дейтерохлороформ). Удельное вращение измеряли при комнатной температуре, используя линию натрия D (589 нм). Коммерческие реагенты использовали без дополнительной очистки. ТГФ означает тетрагидрофуран, ДМФ означает N,N-диметилформамид. Термин "хроматография" относится к хроматографии на колонке, осуществляемой с использованием 32-63 мкм силикагеля и проводимой под давлением азота (флэш-хроматография). Термины "комнатная температура" и "температура окружающей среды" относятся к 20-25°C. Все реакции в неводной среде проводят в атмосфере азота для удобства и увеличения выходов. Фраза "концентрирование при пониженном давлении" означает, что используют ротаторный испаритель.

Пример 1. 3-(4-Хлорбензил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]имидазолидин-2,4-дион.

В атмосфере азота в высушенной на пламени колбе, гидрид натрия (43 мг, 1,07 ммоль, 60% дисперсия в масле) промывают гексанами, а затем обрабатывают тетрагидрофураном (ТГФ) (8 мл), затем 3-(4-хлорбензил)имидазолидин-2,4-дионом (235 мг, 1,04 ммоль) и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензальдегидом (209 мг, 1,02 ммоль), и дополнительно 2 мл ТГФ. После кипячения с обратным холодильником в течение ночи растворитель удаляют, а остаток обрабатывают водным аммонийхлоридом и водным

бикарбонатом натрия до pH 8, а затем экстрагируют метилхлоридом. Органические экстракты промывают водным раствором хлорида натрия, сушат и концентрируют в вакууме до получения пены желтого цвета. Эту пену кристаллизуют из горячей смеси этилацетат: гексаны, получая твердое вещество, 240 мг (57%).

Т. плавления 185-187°C. Масс-спектр: 411 (M⁺). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,45 (1H, c), 7,37-7,24 (4H, m), 7,16-7,09 (2H, m), 6,72 (1H, c), 4,72 (2H, c), 3,02 (4H, шир.с), 2,34 (3H, 2).

Элементный анализ:

рассчитано для C₂₂H₂₃N₄O₂Cl·0,5H₂O: C 62,93, H 5,76, N 13,34;

найдено: C 63,33, H 5,58, N 13,58.

Соединения следующих примеров получают аналогично способу примера 1, если нет других указаний.

Пример 2. 3-(4-Хлорфенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]имидазолидин-2,4-дион.

Т.плавления 193-193,5°C. Масс-спектр 397 (M⁺).

Элементный анализ:

рассчитано для C₂₁H₂₁N₄O₂Cl·0,5CH₃CN: C 63,31, H 5,43, N 15,10;

найдено: C 62,93, H 5,50, N 15,10.

Пример 3. Гидрат {3-(4-хлорбензил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиазолидин-2,4-дион} гидрохлорида.

Т.плавления 240-242°C.

Масс-спектр 428 (M⁺).

Элементный анализ:

рассчитано для C₂₂H₂₂N₃O₂SCl·HCl·0,25H₂O: C 56,35, H 5,05, N 8,9;

найдено: C 56,18, H 5,03, N 8,70.

Пример 4. 4-Бензил-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он.

Т.плавления 106-108°C. Масс-спектр 394 (M⁺).

Элементный анализ: рассчитано для C₂₃H₂₇N₃OS: C 70,20, H 6,91, N 10,68;

найдено: C 70,19, H 6,99, N 10,72.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,10 (1H, c), 7,64 (1H, дд), 7,53-7,26 (6H, m), 7,08-6,97 (2H, м), 4,80 (2H, c), 3,69 (2H, симм.м), 3,01 (4H, т), 2,88 (2H, симм.м), 2,63 (4H, шир.м), 2,38 (3H, c).

Пример 5. Дигидрат {4-(3,4-дихлорбензил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он} гидрохлорида.

Т.плавления 90-115°C. Масс-спектр 462 (M⁺).

Элементный анализ:

рассчитано для C₂₃H₂₅N₃OSCl₂·HCl·2H₂O: C 51,64, H 5,65, N 7,86;

найдено: C 51,83, H 5,76, N 7,64.

Пример 6. Полугидрат 5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиазолидин-2,4-дионона.

Желтое твердое вещество. Т.плавления 105°C (с разложением). Масс-спектр 304 (M⁺).

Элементный анализ:

для $C_{15}H_{17}N_3O_2S \cdot 0,5H_2O$:
 рассчитано С 57,67, Н 5,81, N 13,45;
 найдено: С 57,81, Н 6,48, N 13,20.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц), δ 8,05 (1H, с),
 7,68 (1H, д), 7,36 (1H, дт), 7,12-7,03 (2H, м),
 3,12-3,02 (5H, м), 2,71 (4H, шир.с), 2,41 (3H, с).

Пример 7. Полугидрат {3-(4-хлорфенил)-5-
 {2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден}тиазо-
 лидин-2,4-дион}гидрохлорида.

В атмосфере азота в высушенной на пла-
 мени колбе смесь 3-(4-хлорфенил)тиазолидин-
 2,4-диона (158 мг, 0,694 ммоль), 2-(4-метил-
 пиперазин-1-ил)бензальдегида (142 мг, 0,694
 ммоль) и ацетата натрия (171 мг, 2,08 ммоль) в 1
 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с обрат-
 ным холодильником около 6 ч, и охлаждают до
 комнатной температуры. Насыщенный водный
 раствор карбоната натрия (Na_2CO_3) добавляют
 до тех пор, пока pH не принимает значение око-
 ло 10, и полученную смесь экстрагируют не-
 сколько раз метиленхлоридом. Органический
 слой промывают рассолом, насыщенным рас-
 твором натрийхлорида, сушат и выпаривают,
 получая твердое вещество коричневого цвета,
 которое перекристаллизовывают из этилаце-
 тата.

Т.плавления 187-189°C.

Элементный анализ:

рассчитано для $C_{21}H_{20}N_3O_2ClS$: С 60,94, Н
 4,87, N 10,15;

найденно: С 60,57, Н 4,95, N 10,00.

Полученное выше соединение (56 мг) об-
 рабатывают диэтиловым эфиром, насыщенным
 газообразным хлористым водородом, и полу-
 ченный продукт перекристаллизовывают из го-
 рячего этанола, получая полугидрат {3-(4-
 хлорфенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил) бен-
 зилиден]тиазолидин-2,4-дион}гидрохлорида в
 виде твердого вещества, 54 мг; т.плавления 254-
 258°C.

Элементный анализ:

рассчитано для $C_{21}H_{20}N_3O_2ClS \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:
 С 54,90, Н 4,83, N 9,15;

найденно: С 55,07, Н 5,01, N 8,78.

1H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 10,84 (1H, шир.с),
 7,60 (2H, д), 7,52-7,45 (4H, м), 7,24 (2H, т), 3,53-
 3,05 (8H, м), 2,80 (3H, с).

Соединения следующих примеров полу-
 чают аналогично способу примера 7, если нет
 других указаний.

Пример 8. Дигидрат {3-(4-[трифторметил]
 фенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензили-
 ден]тиазолидин-2,4-дион} гидрохлорида.

Т. плавления 159-177°C. Масс-спектр 448
 (M^{+1}).

Элементный анализ:

рассчитано для $C_{22}H_{20}N_3O_2SF_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: С
 50,82, Н 4,85, N 8,08;

найденно: С 51,04, Н 4,66, N 8,01.

Пример 9. Тригидрат {2-[2-(4-метилпи-
 перазин-1-ил)бензилиден]-4-(4-трифторметил-
 фенил)тиоморфолин-3-он}гидрохлорида.

Т.плавления 128-134°C. Масс-спектр 448
 (M^{+1}).

1H ЯМР ($DMCO-d_6$, 400 МГц) δ 10,66 (1H,
 шир.с), 7,79 (1H, с), 7,76 (2H, д), 7,66 (1H, д),
 7,61 (2H, д), 7,34 (1H, т), 7,15-7,10 (2H, м), 4,14
 (2H, м), 3,43 (2H, шир.с), 3,22 (2H, м), 3,21-3,00
 (6H, м), 2,78 (3H, с).

Пример 10. 2-[2-(4-Метилпиперазин-1-
 ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он.

Гидрид натрия (930 мг, 23,3 ммоль, 60%
 дисперсия в масле) промывают гексанами в ат-
 мосфере азота, и суспендируют в 100 мл без-
 водного ТГФ. Добавляют тиоморфолин-3-он
 (1,0 г, 8,55 ммоль), затем сразу же 2-(4-
 метилпиперазин-1-ил)бензальдегид (1,58 г, 7,75
 ммоль). Затем реакцию смесь кипятят с
 обратным холодильником в течение ночи, ох-
 лаждают до комнатной температуры и концен-
 трируют в вакууме. Остаток растворяют в мети-
 ленхлориде и промывают водным аммонийхло-
 ридом (NH_4Cl) и насыщенным рассолом, а затем
 сушат над ($MgSO_4$). В результате очистки с по-
 мощью флэш-хроматографии получают 2-
 {гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]
 метил}тиоморфолин-3-он в виде твердого веще-
 ства белого цвета, т. плавления 137-139°C.
 Масс-спектр 322 (M^{+1}). Смесь 190 мг (0,6 ммоль)
 предыдущего промежуточного соединения в
 25 мл толуола обрабатывают 135 мг (0,71 ммоль)
 п-толуолсульфоновой кислоты, и кипятят с
 обратным холодильником в течение ночи, ис-
 пользуя ловушку Дина-Старка для сбора воды,
 образующейся в результате азеотропной пере-
 гонки. После охлаждения растворитель удаля-
 ют, а остаток растворяют в метиленхлориде,
 промывают насыщенным водным раствором
 карбоната натрия (Na_2CO_3) и насыщенным рас-
 солом, сушат над сульфатом магния и концен-
 трируют в вакууме, получая пену коричневого
 цвета. Свободное основание кристаллизуют из
 смеси этилацетат/гексаны, получая кристалли-
 ческое твердое вещество.

Т.плавления 133-135°C. Масс-спектр 304
 (M^{+1}).

Элементный анализ:

рассчитано для $C_{16}H_{21}N_3OS$: С 63,34, Н
 6,98, N 13,85;

найденно: С 63,17, Н 7,12, N 13,67.

Соединения следующих примеров получе-
 ны аналогично способу примера 10, если нет
 других указаний.

Пример 11. 4-(3,4-Дихлорфенил)-2-[2-
 фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]
 тиоморфолин-3-он.

Т.плавления 146-147°C. Масс-спектр 466
 (M^{+1}), 468.

Пример 12. 4-(3,4-Дихлорфенил)-2-[2-(4-
 метилпиперазин-1-ил)бензилиден]морфолин-3-
 он.

Т.плавления 169-171°C (с разложением). Масс-спектр 432 (M^{+1}) 434, 436.

Пример 13. 2-[2,4-Дибром-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(3,4-дихлорфенил)тиоморфолин-3-он.

Т.плавления 166-168°C. Масс-спектр 607 (M^{+1}).

Элементный анализ:

рассчитано для $C_{22}H_{21}N_3OSBr_2$: С 43,59, Н 3,49, N 6,93;

найдено С 43,56, Н 3,25, N 6,89.

Пример 14. 4-(3,4-Дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он.

Т.плавления 171-173°C. Масс-спектр 448 (M^{+1}). В результате превращения гидрохлоридной соли с использованием 1,0М HCl в эфире, с последующей перекристаллизацией из изопропанола получают кристаллы бледно-желтого цвета.

Т.плавления 155-157°C.

Элементный анализ:

рассчитано для $C_{22}H_{23}N_3OSCl_2 \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$: С 51,62, Н 5,32, N 8,21;

найдено С 51,81, Н 5,02, N 8,45.

Пример 15. Тригидрат {4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил-тиоморфолин-3-он]} гидрохлорида.

Суспензию 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-она (201 мг, 0,5 ммоль) в 3 мл безводного метанола (3 мл) обрабатывают самариййодидом (SmI_2) (15 мл 0,1М) в ТГФ (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляют дополнительно 5 мл раствора SmI_2 и, спустя еще час, растворитель удаляют в вакууме, а остаток обрабатывают с помощью флэш-хроматографии, используя в качестве элюента смесь этилацетат/метанол, и получая продукт в виде свободного основания. Затем получают гидрохлорид, используя 1,0М HCl в эфире. В результате получают твердое вещество светло-желто-коричневого цвета.

Т.плавления 105-110°C (пена). Элементный анализ: рассчитано для $C_{22}H_{25}N_3OSCl_2 \cdot HCl \cdot 3H_2O$: С 48,85, Н 5,96, N 7,77, найдено: С 48,95, Н 5,58, N 7,51. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц, свободное основание) δ 7,45-7,41 (2H, м), 7,17-7,13 (2H, м), 7,06 (1H, т), 4,16 (1H, м), 4,00-3,86 (2H, м), 3,53 (1H, дд), 3,10-2,95 (7H, м), 2,61 (4H, шир.с), 2,37 (3H, с).

Пример 16. Полуидрат {4-метил-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он} гидрохлорида.

В атмосфере азота гидрид натрия (49 мг, 1,24 ммоль, 60% дисперсия в масле) промывают гексанами и покрывают слоем 6 мл безводного ТГФ. После охлаждения до 0°C добавляют 2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он (250 мг, 0,825 ммоль), и реакцион-

ную смесь перемешивают в течение 30 мин. К перемешиваемому раствору добавляют иодометан (62 мкл, 0,99 ммоль), и через 15 мин дополнительно 10 мкл иодометана. Спустя 30 мин растворитель удаляют в вакууме, а остаток растворяют в метиленхлориде, промывают водным аммонийхлоридом и водным рассолом. После сушки растворитель удаляют в вакууме, а остаток очищают с помощью флэш-хроматографии. Свободное основание превращают в гидрохлоридную соль по способу примера 15, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Т.плавления 236-238°C. Масс-спектр 318 (M^{+1}). 1H ЯМР ($DMCO-d_6 + D_2O$, 400 МГц) δ 7,70 (1H, с), 7,48 (1H, д), 7,30 (1H, т), 7,11-7,04 (2H, м), 3,69 (2H, шир.с), 3,55-3,30 (2H, шир.с), 3,29-3,02 (4H, м), 2,97 (3H, с), 2,90 (4H, шир.с), 2,79 (3H, с).

Элементный анализ: рассчитано для $C_{17}H_{23}N_3OS \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$: С 56,26, Н 6,94, N 11,58, найдено С 56,22, Н 7,11, N 11,37.

Пример 17. 4-(3,4-Дихлорфенил)-2-(2-пиперазин-1-илбензилиден)тиоморфолин-3-он.

В атмосфере азота смесь 4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-она (338 мг, 0,756 ммоль) в 9 мл безводного 1,2-дихлорэтана обрабатывают α -хлорэтилхлорформиадом (98 мкл, 0,907 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Затем растворитель удаляют в вакууме, добавляют 10 мл метанола и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. После удаления растворителя остаток экстрагируют метиленхлоридом и промывают насыщенным водным раствором карбоната натрия (Na_2CO_3) и насыщенным рассолом, сушат над сульфатом магния и концентрируют до пены. После обработки с помощью флэш-хроматографии, используя смесь триэтиламин/метанол/этилацетат (1:2:97), получают указанное в заголовке соединение в виде свободного основания.

Т.плавления 198-200°C. Масс-спектр 434 (M^{+1}), 436. Элементный анализ: рассчитано для $C_{21}H_{21}N_3OSCl_2$: С 58,07, Н 4,87, N 9,67, найдено С 57,93, Н 4,71, N 9,43.

В результате превращения в гидрохлорид с использованием 1М HCl в CH_3OH и последующей перекристаллизацией из изопропанола, получают твердое кристаллическое вещество с т. плавления 154-155°C.

Пример получения 1. 2-(4-Метилпиперазин-1-ил)бензальдегид.

Это соединение получают по способу W.Nijhuis et al. Synthesis, 641-645 (1987) или Watthey et al, Journal of Medicinal Chemistry, 26, 1116-1122 (1983).

Тем же способом, которым получают 2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензальдегид, получают

также следующие аналоги: 4,6-дибром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензальдегид.

Выход 72%. Т.плавления 92-93°C. Масс-спектр 362.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц) δ 10,12 (1H, с), 7,44 (1H, д), 7,16 (1H, д), 3,10 (4H, шир.с), 2,61 (4H, с), 2,36 (3H, с).

6-Фтор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензальдегид.

Выход 69%. Масло светло-коричневого цвета. Масс-спектр 223 (M^+).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц) δ 10,27 (1H, с), 7,45 (1H, м), 7,86 (1H, д), 6,75 (1H, дд), 3,14 (4H, т), 2,62 (4H, т), 2,37 (3H, с).

Пример получения 2. 2,4-Дибром-6-фтор-бензальдегид.

В высушенной на пламени 250 мл круглодонной колбе, снабженной капельной воронкой и магнитной мешалкой, смесь диизопропиламина (4,82 мл, 34,66 ммоль) в 100 мл безводного ТГФ охлаждают до -78°C и обрабатывают 2,5н. н-бутиллитием (13,86 мл, 34,66 ммоль) в ТГФ, добавляя по каплям. После перемешивания в течение 10 мин, по каплям добавляют смесь 3,5-дибром-1-фторбензола (8,0 г, 31,51 ммоль) в 16 мл ТГФ, и перемешивание продолжают в течение еще 30 мин. В этот момент по каплям добавляют N,N-диметилформамид (2,68 мл, 34,66 ммоль), и перемешивание продолжают еще 10 мин при -78°C. Реакцию гасят насыщенным водным раствором аммонийхлорида, и растворитель удаляют в роторном испарителе. Остаток растворяют в эфире, промывают насыщенным рассолом и сушат над сульфатом кальция, фильтруют и концентрируют до получения масла, 7,36 г. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии с использованием смеси этилацетат/гексаны (1:99), получают указанный в заголовке продукт в виде твердого вещества белого цвета.

Т.плавления 57-58°C. Масс-спектр 281 (M^+), 283.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 10,29 (1H, с), 7,66 (1H, т), 7,33 (1H, дд).

Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_3\text{Br}_2\text{FO}$: С 29,82, Н 1,07, найдено: С 30,25, Н 1,03.

Пример получения 3. 3-(4-Хлорбензил)имидазолидин-2,4-дион.

В атмосфере азота в высушенной на пламени колбе с магнитной мешалкой, калиевую соль имидазолидин-2,4-диона (1,382 г, 10 ммоль) и 4-хлорбензилбромид (2,055 г, 10 ммоль) объединяют с 15 мл безводного N,N-диметилформамида, и нагревают до 170-175°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 50 мл воды, получая воскообразный белый осадок. В результате перекристаллизации из смеси этилацетат/гексаны получают указанный в заголовке

продукт в виде белого кристаллического вещества, 0,775 г (34,5%).

Т.плавления 162-163,5°C (с разложением). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,17 (1H, с), 7,34 (4H, кв), 4,51 (2H, с), 3,98 (2H, с), 3,35 (HOD, с).

Тем же способом калиевую соль тиазолидин-2,4-диона (1,0 г, 6,45 ммоль) превращают в 3-(4-хлорбензил)тиазолидин-2,4-дион, 0,97 г (62%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц) δ 7,32 (4H, симм.м), 4,73 (2H, 2), 3,95 (2H, с).

Пример получения 4. 4-(3,4-Дихлорфенил)тиоморфолин-3-он.

В атмосфере азота в высушенной на пламени колбе, гидрид натрия (72 мг, 1,79 ммоль, 60% дисперсия в масле) промывают гексанами, а затем обрабатывают 6 мл безводного ДМФ и охлаждают до 0°C. При перемешивании добавляют тиоморфолин-3-он (200 мг, 1,71 ммоль) сразу всю порцию. После прекращения выделения газа (примерно 30 мин) добавляют 4-иод-1,2-дихлорбензол (700 мг, 2,56 ммоль), и через 5 минут добавляют бромид меди (I) (490 мг, 3,42 ммоль). После нагревания при 75°C в течение ночи полученную смесь разделяют между этилацетатом и 1н. литийхлоридом, фильтруют через диатомовую землю и объединяют с дополнительными этилацетатными промывками фильтровальной лепешки диатомовой земли. Органический слой промывают дополнительным 1н. литийхлоридом, рассолом (насыщенным раствором натрийхлорида) и сушат над сульфатом кальция (CaSO_4). После концентрирования в вакууме получают 363 мг светло-коричневого масла, которое обрабатывают с помощью флэш-хроматографии (30-50% этилацетат в гексанах), получая твердое вещество белого цвета, 108 мг.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,44 (1H, д), 7,37 (1H, с), 7,12 (1H, дд), 3,93 (2H, т), 3,43 (2H, с), 3,01 (2H, т).

Пример получения 5. 4-(4-Трифторметилфенил)тиоморфолин-3-он.

Смесь тиоморфолин-3-она (500 мг, 4,27 ммоль), 4-трифторметил-1-иодобензола (1,25 мл, 8,5 ммоль) и металлической меди (814 мг, 12,8 ммоль) нагревают в запаянной стеклянной ампуле при 185-200°C в течение 18 ч. Остаток затем очищают с помощью флэш-хроматографии, получая 260 мг указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества белого цвета.

Т.плавления 85-87°C. Масс-спектр 262 (M^+). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,62 (2H, д), 7,37 (2H, д), 3,97 (2H, т), 3,43 (2H, с), 3,01 (2H, т).

Тем же способом получают 4-(3,4-дихлорфенил)тиоморфолин-3-он, используя медь-бронзу (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) и нагревая в круглодонной колбе в атмосфере азо-

та при 170°C. Выход 37-46%. Т.плавления 79-80°C.

Пример получения б. 4-Бензилтиоморфолин-3-он.

В атмосфере азота в высушенной на пламени колбе гидрид натрия (4,65 г, 0,105 моля, 54% дисперсия в масле) добавляют к 150 мл безводного диметилформамида, и полученную суспензию охлаждают до 0°C. Порциями за 30 мин при перемешивании добавляют тиоморфолин-3-он (11,7 г, 0,1 моля). После прекращения выделения газа (примерно 30 мин) добавляют бензилхлорид (12,1 г, 0,105 моля) в ДМФ (50 мл), и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 15 мин, и охлаждают. Добавляют воду (250 мл), и полученную смесь экстрагируют хлороформом, который сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме до масла. Это масло тщательно растирают с этиловым эфиром (Et₂O) и охлаждают сухим льдом, получая продукт 12,75 г в виде твердого вещества. Т.плавления 60-62°C.

В результате перекристаллизации 5 г из 100 мл Et₂O получают 3,5 г продукта, т.плавления 62-63°C, наряду со второй порцией 0,75 г с т.плавления 62-63°C.

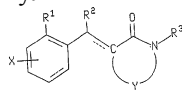
Тем же способом получают 4-(3,4-дихлорбензил)тиоморфолин-3-он с выходом 89% из 3,4-дихлорбензилбромида и тиоморфолин-3-она в виде твердого вещества белого цвета.

Т.плавления 86-87°C.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ 7,38 (1H, д), 7,33 (1H, д), 7,10 (1H, дд), 4,56 (2H, с), 3,55-3,51 (2H, м), 3,37 (2H, с), 2,81-2,76 (2H, м).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пиперазинил-бензилиденил лактамовые соединения формулы



где R¹ представляет пиперазин-1-ил или пиперазин-1-ил, замещенный в положении 4 (C₁-C₄) алкилом;

R² представляет водород;

R представляет -(CH₂)_mV, где m равно 0 или 1 и V представляет водород, фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₆)алкила или трифторметила;

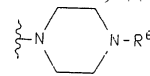
X представляет водород или галоген;

Y представляет гетероалкильный мостик, который, вместе с атомами, к которым он присоединен, образует пяти- или шестичленный гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранный из группы, включающей 1,3-тиазолидин-2,4-дион-5-ил, 1,3-имидазолидин-

2,4-дион-5-ил, морфолин-3-ил и тиоморфолин-3-он-2-ил,

или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет



где R⁶ представляет метил.

3. Соединение по п.2, где Y вместе с атомами, к которым он присоединен, образует тиоморфолин-3-он-2-ил.

4. Соединение по п.1, где R³ представляет необязательно замещенный фенил или -(CH₂)-необязательно замещенный фенил.

5. Соединение по п.2, где R³ представляет необязательно замещенный фенил или -(CH₂)-необязательно замещенный фенил.

6. Соединение по п.3, где R³ представляет необязательно замещенный фенил или -(CH₂)-необязательно замещенный фенил.

7. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из группы, включающей

3-(4-хлорбензил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]имидазолидин-2,4-дион,

3-(4-хлорфенил)-5-[(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]имидазолидин-2,4-дион,

3-(4-хлорбензил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиазолидин-2,4-дион,

4-бензил-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорбензил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

3-(4-хлорфенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиазолидин-2,4-дион,

3-(4-трифторметилфенил)-5-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиазолидин-

2,4-дион,

2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]-4-(4-трифторметилфенил)тиоморфолин-3-он,

2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]морфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

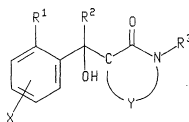
4-(3,4-дихлорфенил)-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил]тиоморфолин-3-он,

4-метил-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он, и

4-(3,4-дихлорфенил)-2-[(2-пиперазин-1-ил)бензилиден]тиоморфолин-3-он,

и фармацевтически приемлемых солей этих соединений.

8. Соединение формулы



где R^1 , R^2 , R^3 , X и Y имеют значения, указанные в п.1.

9. Соединение по п.8, где указанное соединение выбрано из группы, включающей

4-бензил-2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорбензил)-2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}тиоморфолин-3-он,

2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}-4-(4-трифторметилфенил)тиоморфолин-3-он,

2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-{2-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)гидроксиметил}тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}морфолин-3-он,

2-{[2,4-дибром-6-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]гидроксиметил}4-(3,4-дихлорфенил)тиоморфолин-3-он,

4-(3,4-дихлорфенил)-2-{гидрокси-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}тиоморфолин-3-он.

10. Фармацевтическая композиция, проявляющая связывающую по отношению к серотонин-1 (5-HT_1) рецепторам активность, включающая в качестве активного ингредиента эффективное количество соединения формулы I по п.1 в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

11. Композиция по п.10, дополнительно включающая ингибитор вторичного захвата 5-НТ или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что ингибитором вторичного захвата 5-НТ является сертралин или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Способ лечения или профилактики нарушения или состояния, связанных с недостаточной серотонергической нейротрансмиссией у млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в таком лечении или профилактике млекопитающему эффективного для лечения или профилактики такого нарушения или состояния соединения по п.1 или композицию по любому из пп.10-12.

14. Способ по п.13, для лечения или профилактики нарушений или состояния, выбранного из гипертензии, депрессии, состояния общего беспокойства, фобий, синдрома посттравматического стресса, нарушения самосознания, преждевременной эякуляции, нарушений приема пищи, тучности, зависимости от химических препаратов, охватывающей головной боли, мигрени, боли, болезни Альцгеймера, обсессивно-компульсивных нарушений, паники, нарушений памяти, болезни Паркинсона, эндокринных нарушений, спазма сосудов, атаксии мозга, нарушений в желудочно-кишечном тракте, негативных симптомов шизофрении, предменструального синдрома, синдрома фибромиалгии, непроходящего стресса, синдрома Тауретта, трихотилломании, клептомании, мужской импотенции, рака, хронической пароксимальной гемикрании и головной боли.

