

Даний винахід відноситься до застосування сполуки для лікування розладів сну (безсоння та обструктивного апное уві сні).

Сполука R-(+)- $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанол (у даному тексті названа як "Сполука") є 5HT<sub>2a</sub> антагоністом, який застосовується при лікуванні ряду розладів. У патенті США 5169096 заявлені сполуки у загальному обсязі, який охоплює вищезазначену сполуку та розкриває її застосування для лікування нервової анорексії, варіантної стенокардії, феномена Рейно, коронарних вазоспазмів, профілактичного лікування мігрені, кардіоваскулярних захворювань, таких як гіпертонія, захворювання периферичних судин, тромботичні ускладнення, серцево-легеневі критичні стани та аритмії, і має анестезуючі властивості. Див. також [патенти США №4783471; 4912117 та 5021428, які отримані за виділеними заявками з патенту США 5169096. Див. також патенти США 4877798 (фіброміалгія), 4908369 (безсоння); 5106855 (глаукома); європейський патент EP 319962 (тривога); європейський патент EP 337136 (екстрапірамідальні симптоми)]. Всі вищеперелічені патенти включені у даний текст у вигляді посилання.

Потім Сполука була окремо заявлена у патенті США №5134149, в якому розкривається застосування антагоніста 5HT<sub>2</sub>-серотонінових рецепторів, який лікує тривогу, варіантну стенокардію, нервову анорексію, феномен Рейно, переміжну кульгавість, коронарні або периферичні вазоспазми, фіброміалгію, екстрапірамідальні симптоми, аритмії, тромботичні захворювання, скороминущі порушення мозкового кровообігу, зловживання лікарськими засобами та психотичні захворювання, такі як шизофренія та маніакальний синдром. Див. також [патенти США №5561144; 5700812; 5700813; 5721249 - виділені з патенту США №5134149 - і також патенти США №5618824 (обсесивно-компульсивний розлад) та PCTVUS 97/02597 (депресивні розлади, які включають основний депресивний стан та дистимію, і біполярний розлад)].

Сполука є високо виборчою у відношенні її активності до 5HT<sub>2a</sub> рецепторів у порівнянні з іншими рецепторами і, як таке, має значно менше побічних ефектів. Було показано, що вона має кращі характеристики нешкідливої дії на ЦНС відносно стандартних сполук галоперидолу, клозапіну, рисперидону, ритансерину та амперозиду у преклінічному випробуванні. Публікація в [JPET 277:968-981, 1996], включена у даний текст у вигляді посилання. Нещодавно було виявлено, що ця Сполука застосовна для лікування розладів сну, таких як безсоння та обструктивне апное уві сні.

Встановлено, що хронічне безсоння серед дорослого населення у США має місце у 10% дорослої популяції, і річна вартість лікування хронічного безсоння становить 10,9 мільярдів доларів. JAMA 1997; 278: 2170-2177 на 2170. Особи, які страждають хронічним безсонням, скаржаться на загострення стресових станів, тривоги, депресії та медичних захворювань. Самим загальним класом медичних препаратів для лікування безсоння є бензодіазепіни, однак шкідливий вплив бензодіазепінів полягає у седативному ефекті у денний час, уповільненій руховій координації та у зниженні пізнавальної функції. Крім того, на спільній конференції Національних інститутів здоров'я у 1984р., присвяченій снодійним засобам та безсонню, були встановлені методичні рекомендації, які обмежують застосування подібних седативних-снодійних засобів вище 4-6 тижнів через проблеми, виникаючі унаслідок неправильного вживання лікарських засобів, залежності, синдрому відміни та реактивного безсоння. JAMA 1997; 278: 2170-2177, на 2170. Тому, бажано мати фармакологічний агент для лікування безсоння, який був би більш ефективним і/або мав менше побічних ефектів, ніж загальноприйняті агенти.

Поширеність обструктивного апное уві сні становить приблизно 1-10% у дорослій популяції, але може бути і вище у групі немолодих людей. "Діагностичний та статистичний довідник психічних розладів" 4-е вид., Американська психіатрична асоціація, Washington D.C. На основі попередніх даних припускається, що обструктивне апное, яке є уві сні може вносити вклад у підвищення чутливості до кардіоваскулярних ускладнень, таких як гіпертонія, серцеві аритмії, удар та інфаркт міокарда. Надмірна сонливість у денний час також є великим ускладненням.

У цей час терапії, які застосовуються для лікування обструктивного апное уві сні, включають у себе зменшення ваги хворих, страждаючих ожирінням, інтраназальне безперервне підвищення тиску повітроносних шляхів (лицьова маска, яка використовується вночі, та яка проводить підвищення тиску у верхніх дихальних шляхах), фарингеальну хірургію та введення ряду фармакологічних агентів, для яких не підтверджено, що вони є цілком задовільними. Chest 109 (5): 1346-1358 (травень 1996), огляд під назвою "Лікування обструктивного апное уві сні", який включений у даний текст у вигляді посилання. Ці агенти включають у себе ацетазоламід, медроксипрогестерон, опіюїдні антагоністи, нікотин, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту та психотропні агенти (включаючи ті агенти, які запобігають повторному споживанню біогенних амінів, таких як норепінефрин, допамін та серотонін). Вищезазначене на стор. 1353. Багато з цих фармакологічних агентів, які використовуються, виконують депресивну дію на дихання (такі як бензодіазепіни) або інші побічні ефекти, такі як затримка сечі і/або імпотенція у чоловіків (протриптілін), тому новий агент, який виявляє менше побічних ефектів, потрібний для лікування обструктивного апное уві сні. Навіть хоча серотонін є агентом, який викликає сон, і може надавати стимулюючу дію на дихання (те ж на стор. 1354). Сполука даного винаходу, яка інгібує серотонін у 5HT<sub>2a</sub> рецептора, була знайдена придатною для лікування обструктивного апное уві сні. Див. також [Am.J.Respir Crit. Care. Med. (153) pp.776-786 (1996)], де показано, що антагоністи серотоніну загострювали приступи апное уві сні, викликані у англійських бульдогів. Але порівняйте, [Journal of Physiology (466) pp.367-382 (1993)], де показано, що надлишок серотоніну унаслідок порушення механізмів біосинтезу серотоніну може викликати стани, які сприяють обструктивним апное; burorpean Journal of Phamacology (259): 71-74 (1994), де дослідники працювали на моделі пацюка з 5ht<sub>2</sub> антагоністом.

Безсоння та обструктивне апное уві сні іноді знаходяться у зв'язку з іншими станами, і іноді ці стани лікують за допомогою Сполук, наприклад, хворі, які страждають на фіброміалгію, можуть також мати безсоння і/або апное уві сні. [Am. J.Med. Sei. 1998; 315 (6): 367-376]. Наявність одного фармакологічного агента, за допомогою якого лікують два або більше існуючих або потенційних станів, як це має місце у даному винаході, ймовірно, є більш ефективним за вартістю, сприяє поліпшенню схеми лікування та має менше побічних ефектів, ніж використання двох або більше агентів.

Метою даного винаходу є отримання терапевтичного агента, який можна використати для лікування розладів сну. Іншою метою даного винаходу є отримання одного фармацевтичного агента, який можна

використовувати при лікуванні двох або більше станів, де один з станів являє собою безсоння або апное уві сні, а також і інші стани, які піддаються лікуванню Сполукою.

Суб'єктивні та об'єктивні визначення розладів сну

Існує декілька шляхів визначення того, погіршується або поліпшується початок сну. його тривалість або якість (наприклад, непоновлюючий або поновлюючий сон). Один зі способів являє собою суб'єктивне визначення хворого, наприклад, чи відчуває він себе сонливим або відпочившим при пробудженні. Інші способи включають у себе спостереження за хворим за допомогою іншої особи протягом сну, наприклад, як багато часу потрібно хворому, щоб заснути, як багато раз хворий прокидається протягом ночі, наскільки неспокійним є хворий під час сну та ін. Інший спосіб полягає в об'єктивному вимірюванні стадій сну.

Полісомнографія являє собою моніторинг безлічі електрофізіологічних параметрів під час сну і, в основному, включає у себе вимірювання електроенцефалографічної активності, електроокулографічної активності та електроміографічної активності, а також інші вимірювання. За цими результатами нарівні з дослідними спостереженнями можна оцінити не тільки прихований стан сну (кількість часу, який вимагається, щоб заснути), але також тривалість сну (загальний баланс сну та неспання), який може бути показником якості сну.

Існує п'ять різних стадій сну, які можуть бути оцінені з допомогою полісомнографії: швидкий сон (REM) та чотири стадії нешвидкого сну (NREM) (стадії 1, 2, 3 та 4). Стадія 1 NREM сну є переходом від неспання до сну і займає приблизно 5% часу, витраченого на сон здоровими дорослими особами. Стадія 2 NREM сну, яка визначається специфічним характером хвиль на електроенцефалограмі (веретеноподібний характер хвиль та К комплекси), займає приблизно 50% часу, витраченого на сон. Стадії 3 та 4 NREM сну (також відомі сукупно як повільний сон) являють собою самі глибокі рівні сну і займають приблизно 10-20% часу, витраченого на сон. REM сон, під час якого має місце більшість типових сюжетних сновидінь, займає приблизно 20-25% загального сну.

Ці стадії сну мають характерну тимчасову організацію протягом ночі. NREM стадії 3 та 4 мають тенденцію протікати у першій 1/3 ночі до половини ночі та збільшуються за тривалістю у відповідь на позбавлення сну. REM сон протікає циклічно протягом ночі, чергуючись з NREM сном приблизно кожні 80-100 хвилин. Періоди REM сну збільшуються за тривалістю до ранку. Сон людини також змінюється типовим чином протягом життя. Після відносної стабільності з великими кількостями повільного сну у дитинстві і ранній юності безперервність сну та його глибина погіршуються з віком. Це погіршення відбивається на підвищенні рівня неспання та стадії 1 сну і зменшенні рівня сну на стадіях 3 та 4.

Даний винахід відноситься до способу лікування хворого з розладом сну шляхом введення хворому терапевтично ефективної кількості R-(+)- $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу або його фармацевтично прийнятної солі. Розлад сну включає у себе безсоння (первинне безсоння, безсоння, пов'язане з іншим психічним розладом, або індуковане речовиною безсоння) або обструктивне апное уві сні. Даний винахід також включає у себе монотерапію для лікування розладу сну та іншого стану, який лікується введенням R-(+)- $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)-етил]-4-піперидинметанолу або його фармацевтично прийнятної солі. Прикладами інших станів, які лікуються введенням R-(+)- $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу або його фармацевтично прийнятної солі, є шизофренія, фіброміалгія, obsесивно-компульсивний розлад, коронарні вазоспазми, тромботичні захворювання, стенокардія, нервова анорексія, феномен Рейно, екстрапірамідалні симптоми, тривога, аритмія, депресивні розлади та біполярна депресія.

Докладний опис винаходу Наступні терміни, які використовуються у даному тексті, мають вказані значення:

а) термін "пацієнт" відноситься до теплокровних тварин, таких як, наприклад, пацюки, миші, собаки, кішки, морські свинки та примати, такі як людина;

б) термін "лікувати" відноситься або до профілактики, забезпечення симптоматичного полегшення або до лікування захворювання, розладу або стану хворого;

с) термін "введення" включає у себе введення будь-яким відповідним чином, таким як пероральний, під'язиковий, трансбукальний, черезшкірний, інгаляційний, ректальний або ін'єкційний (включаючи внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, підшкірний та ін.) або будь-яким іншим відповідним способом доставки сполуки хворому;

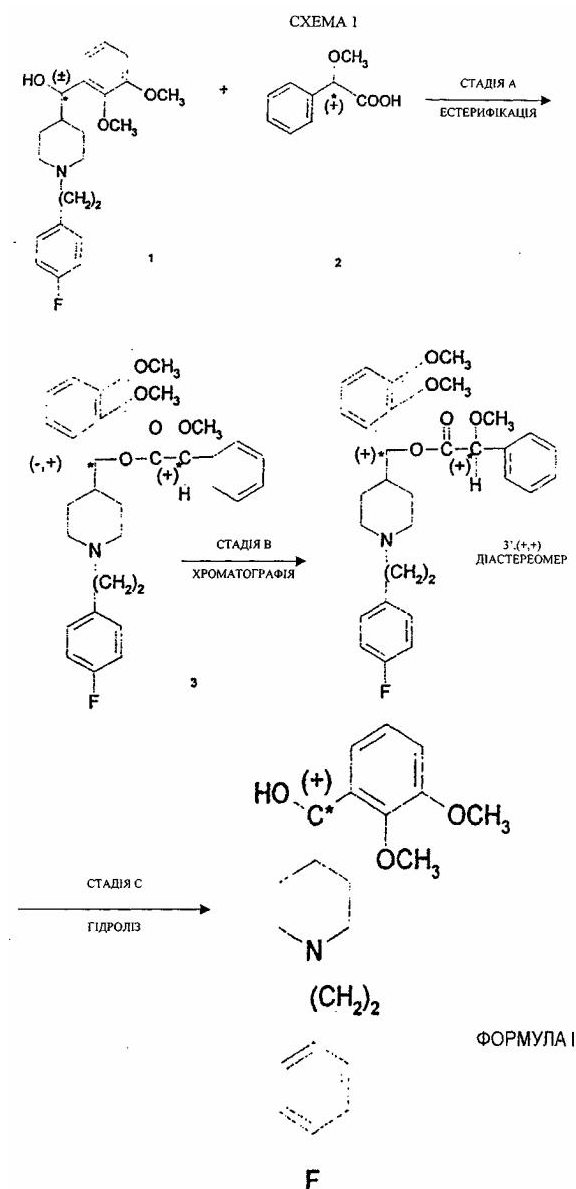
д) термін "терапевтично ефективна кількість" означає достатню кількість сполуки, яка стає біологічно доступною завдяки відповідному способу введення, щоб лікувати хворого від розладу, стану або захворювання;

е) термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає або сіль приєднання кислоти, або сіль приєднання основи, яка сумісна з лікуванням хворих для призначеного застосування. "Фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти" являє собою будь-яку нетоксичну сіль приєднання органічної або неорганічної кислоти до основних сполук, наданих формулою I. Ілюстративні неорганічні кислоти, які утворюють відповідні солі, включають соляну, бромисту-водневу, сірчану та фосфорну кислоту і кислі солі металів, такі як кислий ортофосфорнокислий натрій та кислий сірчанокислий калій. Ілюстративні органічні кислоти, які утворюють відповідні солі, включають у себе моно-, ди- та трикарбонові кислоти. Такими ілюстративними кислотами є, наприклад, оцтова, гліколева, молочна, піровиноградна, малінова, янтарна, глутарова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, гідроксималеїнова, бензойна, гідроксибензойна, фенілоцтова, корична, саліцилова, 2-феноксibenзойна, п-толуолсульфокислота та сульфокислоти, такі як метансульфокислота та 2-гідроксietансульфокислота. Будь-які солі моно- або двоховосновних кислот можуть бути утворені і такі солі можуть існувати у гідратованій, сольватованій або у по суті безводній формі. Загалом, солі приєднання кислот цих сполук є більш розчинними у воді та у різних гідрофільних органічних розчинниках і, у порівнянні з їх основними вільними формами, в основному, демонструють більш високі точки плавлення. "Фармацевтично прийнятні солі приєднання основ" означають нетоксичні солі приєднання органічних та неорганічних основ сполук формули (I), якщо їх можна отримати. Прикладами є гідроокиси лужних металів та лужноземельних металів, такі як гідроокиси натрію, калію, кальцію, магнію або барію; аміак та аліфатичні, аліциклічні або ароматичні органічні аміни, такі як метиламін, триметиламін та піколін.

Вибір відповідної солі може бути важливим, оскільки складний ефір не гідролізується. Критерії вибору для відповідної солі відомі фахівцям у даній області.

- f) термін "відновний сон" означає сон, який створює стан спокою при пробудженні;
- g) термін "розлад сну" означає безсоння та обструктивне апное уві сні;
- h) термін "безсоння" означає первинне безсоння, безсоння, пов'язане з іншим психічним розладом, та безсоння, викликане речовиною;
- i) термін "первинне безсоння" означає труднощі при засинанні, у підтримці сну або в отриманні повноцінного відновного сну, при цьому воно не є наслідком психічного розладу або наслідком фізіологічного впливу від прийняття певних речовин або від їх скасування (викликана речовиною). Цей термін, який використовується у даному тексті також включає у себе безсоння циркадних ритмів, яке являє собою безсоння унаслідок зміни нормального режиму сну-пробудження (зміни часових поясів, пов'язані з перельотом зміни та ін.);
- j) термін "безсоння, пов'язане з іншим психічним розладом" означає ускладнення при засинанні, у підтримці сну або в отриманні повноцінного відновного сну, при цьому воно є наслідком психічного розладу, такого як, наприклад, депресія, тривога або шизофренія;
- к) термін "безсоння, викликане речовиною" означає ускладнення при засинанні, у продовженні сну або в отриманні повноцінного відновного сну, при цьому вона є наслідком фізіологічної дії від прийняття певних речовин або від їх скасування, таких як кофеїн, алкоголь, амфетамін, опіюїди, седативні засоби, снодійні засоби та транквілізатор; і
- 1) термін "обструктивне апное уві сні" означає повторні приступи обструкції верхніх дихальних шляхів під час сну та звичайно характеризується гучним хрипінням або коротким задусінням, які чергуються з періодами латентності.

Сполука може бути синтезована способами, відомими у даній області, один з яких раніше описаний у [патенті США №5134149], включеному у даний текст у вигляді посилання.



На стадії А реакційної схеми I реакція естерифікації протікає між рацемічним  $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолом (структура 1) та (+)-ізомером  $\alpha$ -метоксифенілоцтової кислоти (структура 2). Унаслідок реакції естерифікації утворюється діастереомерна суміш, ідентифікована як

структура 3. Ці діастереомери піддають хроматографії на силікагелі, за допомогою якої розділяють два діастереомера, тим самим виділяють (+,+) діастереомер, як вказано у стадії В. У стадії С (+,+) діастереомер гідролізується, унаслідок чого утворюється (+)-ізомер  $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу.

Реакцію естерифікації можна виконати, використовуючи відому у даній області техніку. Звичайно приблизно еквівалентні кількості рацемічного  $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу та (+)-ізомеру  $\alpha$ -метоксифенілоцтової кислоти взаємодіють в органічному розчиннику, такому як метиленхлорид, тетрагідрофуран, хлороформ, толуол і кип'яють із зворотним холодильником протягом періоду часу, коливного від 5 до 24 годин. Реакцію естерифікації звичайно виконують у присутності еквівалентної кількості дициклогексилкарбодіміду та каталітичної кількості 4-диметиламінопіридину. Отримані діастереомери можна виділити шляхом фільтрації дициклогексилсечовини та упарювання фільтрату.

Потім діастереомери піддають хроматографії на силікагелі, за допомогою якої розділяють (+,+) та (-,+) діастереомери. Це хроматографічне розділення можна виконати способами, відомими у даній області. Одним з відповідних елюентів є суміш гексану та етилацетату у відношенні 1:1.

Отриманий (+,+) діастереомер потім піддають реакції гідролізу, внаслідок якої утворюється (+)-ізомер  $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу. Гідроліз проводять шляхом взаємодії діастереомера з надлишком основи, такої як карбонат калію, у водному спиртовому розчині. Гідроліз проводять при температурі приблизно від 15 до 30°C протягом періоду часу в інтервалі від 2 до 24 годин. Отриманий (+)-ізомер  $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу потім може бути відновлений шляхом розбавлення водою та екстракції метиленхлоридом. Потім його очищають за допомогою перекристалізації з системи розчинників, такої як циклогексан/гексан або етилацетат/гексан.

Способи отримання вихідних матеріалів для реакційної схеми І відомі у даній області. Наприклад, [патент США №4783471] описує, як отримати рацемічний  $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанол. Цей патент включений у даний текст у вигляді посилання. Приклади №1 та 2 цієї заявки описують відповідні способи. Як альтернатива, рацемічний  $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанол може бути отриманий таким чином. Спочатку 4-гідроксипіперидин піддають реакції N-алкілювання за допомогою п-фторфенілетилброміду, унаслідок якої утворюється 4-гідрокси-1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин. Цю сполуку бромують за допомогою  $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{Br}_2$ , внаслідок чого утворюється 4-бром-1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин. Ця сполука взаємодіє з магнієм з утворенням реагенту Грін'єра, який потім взаємодіє з 2,3-диметоксифенілоцтовою кислотою, внаслідок чого утворюється бажаний продукт ( $\pm$ )- $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанол. (+)- Ізомер  $\alpha$ -метоксифенілоцтової кислоти відомий у даній області.

У прикладах 1, 2 та 3 наведений один з способів отримання Сполуки. У прикладах 4 та 5 наведені дані, які стосуються способу застосування Сполуки.

#### Приклад 1

Приклад 1, стадії A-D демонструють отримання вихідного матеріалу ( $\pm$ )- $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу, структура 1.

##### A) 1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинкарбоксамід

Розчин ізоніпектоаміду (10,9г, 85,0ммоль), 2-(4-фторфеніл)етилброміду (15,7г, 77,3ммоль), та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,3г, 167ммоль) у диметилформаміді (280мл) перемішували під аргоном при 90-95°C протягом ночі. Охолоджений розчин концентрували до отримання твердого маслянистого продукту білого кольору. Цей твердий продукт розподіляли між водою та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{O}_2$ . Об'єднані органічні шари промивали 2 рази водою, висушували над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали до отримання твердого маслянистого продукту. Цей твердий продукт перекристалізовували з  $\text{EtOAc}$  з утворенням 1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинкарбоксаміду у вигляді білого порошку, т.пл. 177-178°C (з розкладанням). Елементний аналіз, розрахований для  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$ : С, 67,18; Н, 7,65; N, 11,19. Знайдений: С, 67,25; Н, 7,67; N, 11,13.

##### В) 4-Ціано-1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин

До оксихлориду фосфору (25мл, 41,12г, 268ммоль) та хлориду натрію (5,1г, 87,3ммоль) при перемішуванні додавали 1-[2-(4-фторфеніл)етил]-1-піперидинкарбоксамід (8,9г, 35,6ммоль) порціями. Після повного додання розчин нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 годин. Охолоджений розчин виливали у розбавлений розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$  для руйнування  $\text{POCl}_3$ . Водний розчин охолоджували до 0°C, потім екстрагували 2 рази за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали з отриманням 8,1г твердого маслянистого продукту. Цей твердий продукт переганяли (т.кип. 150°C, 0,1мм Hg) з отриманням чистого безбарвного масла, яке затвердівало. Цей матеріал кристалізували з гексану з отриманням 4-ціано-1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидину у вигляді голок білого кольору, т.пл. 47-48°C. Елементний аналіз, розрахований для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_2$ : С, 72,39; Н, 7,38; N, 12,06. Знайдений: С, 72,62; Н, 7,49; N, 12,12.

##### С) 1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинкарбоксальдегід

До розчину 4-ціано-1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидину (1,00г, 4,3ммоль) у тетрагідрофурані (20мл) при перемішуванні під аргоном при 0°C додавали DIBAL-H (4,6мл 1,0М розчину у тетрагідрофурані, 4,6ммоль) за допомогою шприца. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали 10% водний розчин  $\text{HCl}$  (25мл) та розчин перемішували протягом 3 годин. Всю суміш потім виливали у 10% водний розчин  $\text{NaOH}$  (50мл), екстрагували 2 рази за допомогою ефіру. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали з отриманням масла блідо-жовтого кольору. Масло піддавали хроматографії на силікагелю, елюючи за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Відповідні фракції об'єднували та упарювали з отриманням масла. Це масло переганяли (т.кип. 166°C, 0,05мм Hg) з отриманням 1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинкарбоксальдегіду у погляді безбарвного масла. Елементний аналіз, розрахований для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FNO}$ : С, 71,46; Н, 7,71; N, 5,95. Знайдений: С, 71,08; Н, 7,81; N, 5,86.

##### D) ( $\pm$ )- $\alpha$ -(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанол

До розчину вератролу

(0,93г, 6,7ммоль) у тетрагідрофурані (20мл) при перемішуванні під аргоном при 0°C додавали n-BuLi (2,7мл 2,5 М розчини у гексані, 6,75ммоль). Після перемішування протягом 2,5 годин розчин охолоджували до -78°C та обробляли за допомогою 1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинкарбоксальдегіду (1,30г, 5,5ммоль) у тетрагідрофурані (25мл) через додаткову лійку. Баню для охолодження видаляли і розчин перемішували протягом 2 годин. Потім додавали воду, шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над MgSO<sub>2</sub>, фільтрували та хроматографували на силікагелю, елюючи ацетоном. Відповідні фракції об'єднували та упарювали з отриманням твердого продукту білого кольору. Цей твердий продукт перекристалізовували з гексану з отриманням рацемічного α-(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу у вигляді блискучих голок білого кольору, т.пл. 126-127°C. Елементний аналіз, розрахований для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: С, 70,75; Н, 7,56; N, 3,75. Знайдений: С, 70,87; Н, 7,65; N, 3,68.

#### Приклад 2

Приклад 2, стадії А-Г демонструють альтернативний спосіб отримання (±)-α-(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу, структура 1.

##### А) 1-(1,1-Диметилетил)-1,4-піперидиндикарбонова кислота

До ізоніпекотової кислоти (107,5г, 832ммоль) у IN NaOH (40г NaOH у 900мл H<sub>2</sub>O) та трет-бутанолі (1800мл) при перемішуванні додавали ди-трет-бутиловий ефір дикарбонової кислоти (200г, 916ммоль) порціями. Після перемішування протягом ночі розчин концентрували і отриманий водний шар екстрагували 3 рази ефіром. Об'єднані органічні шари промивали водою, розсолон, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали з отриманням твердого продукту білого кольору, який перекристалізовували з EtOAc/гексану (300мл/200мл) з отриманням 1-(1,1-диметилетил)-1,4-піперидиндикарбонової кислоти у вигляді голок білого кольору, т.пл. 147-149°C.

##### В) 1,1-диметилетилловий ефір 4-(N-метокси-N-метилкарбоксамідо)-1-піперидинкарбонової кислоти

До розчину 1-(1,1-диметилетил)-1,4-піперидиндикарбонової кислоти (50,0г, 218ммоль) у безводному CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500мл) у 2-літровій колбі при перемішуванні під N<sub>2</sub> додавали 1,1'-карбонілдімідазол (38,9г, 240ммоль) порціями. Після перемішування протягом 1 години додавали гідрохлорид N,O-диметилгідроксиаміну (23,4 г, 240ммоль) однією порцією. Після перемішування протягом ночі розчин промивали двічі за допомогою 1N HCl, двічі насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, один раз розсолон, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали з отриманням масла. Перегонка цього масла призвела до отримання 1,1-диметилетилового ефіру 4-(N-метокси-N-метилкарбоксамідо)-1-піперидинкарбонової кислоти у вигляді прозорого масла, т.кип. 120-140°C, 0,8мм.

##### С) 1,1-Диметилетилловий ефір 4-(2,3-диметоксифеніл)-1-піперидинкарбонової кислоти

n-Бутиллітій (14,5мл 2,5М розчини у гексані, 36,3ммоль) додавали за допомогою шприца до розчину вератролу (5,00г, 36,2ммоль) у тетрагідрофурані (50мл, безводний) при перемішуванні під аргоном при 0°C. Баню з льодом видаляли та суміш залишали перемішуватися протягом 90 хвилин. Суміш охолоджували до -78°C та обробляли за допомогою 1,1-диметилетилового ефіру 4-(N-метокси-N-метилкарбоксамідо)-1-піперидинкарбонової кислоти (9,20г, 33,8ммоль) у тетрагідрофурані (50мл, безводний) через шприц. Баню з охолоджуючою сумішшю сухого льоду з ацетоном видаляли і реакційну суміш залишали при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 3 годин додавали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl і суміш залишали при перемішуванні на ніч. Шари розділяли і водний шар екстрагували ефіром. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали з отриманням масла янтарного кольору. Це масло хроматографували на силікагелі, елюючи за допомогою 20% EtOAc у гексані. Відповідні фракції об'єднували та упарювали з отриманням масла янтарного кольору. Масло переганяли з отриманням 1,1-диметилетилового ефіру 4-(2,3-диметоксифеніл)-1-піперидинкарбонової кислоти у вигляді безбарвного масла. (Т.кип. 225-250°C, 0,05мм). Елементний аналіз, розрахований для C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>: С, 65,31; Н, 7,79; N, 4,01. Знайдений: С, 65,04; Н, 7,92; N, 4,11.

##### Д) 4-(2,3-Диметоксифеніл)-4-піперидинілметанон

1,1-Диметилетилловий ефір 4-(2,3-диметоксифеніл)-1-піперидинкарбонової кислоти (7,75г, 22,2ммоль) розчиняли у трифтороцтовій кислоті (50мл, 650ммоль) та перемішували протягом 45 хвилин. Весь розчин виливали в ефір (900мл) та залишали на ніч. Фільтрація призвела до отримання трифторацетату 4-(2,3-диметоксифеніл)-4-піперидинілметанону у вигляді тонких голок білого кольору, т.пл. 123°C. Елементний аналіз, розрахований для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>\*CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H: С, 52,89; Н, 5,55; N, 3,86. Знайдений: С, 52,77; Н, 5,62; N, 3,82.

Отриманий трифторацетат 4-(2,3-диметоксифеніл)-4-піперидинілметанону розчиняли у воді, обробляли за допомогою NaOH (10% водний розчин) до лужного середовища та екстрагували три рази дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали з отриманням 4-(2,3-диметоксифеніл)-4-піперидинілметанону у вигляді масла.

##### Е) Моногідрохлорид (2,3-диметоксифеніл)[1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидиніл]метанону

Розчин 4-(2,3-диметоксифеніл)-4-піперидинілметанону (8,00г, 32,1ммоль) та 2-(4-фторфеніл)етилбромідом (6,52г, 32,1ммоль) у DMF (90мл), оброблений за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,0г, 50,7ммоль), перемішували та нагрівали при 80°C під аргоном протягом ночі. Охолоджений розчин виливали у суміш розчинників 2/1 EtOAc/толуол та води. Шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc/толуол у відношенні 2/1. Об'єднані органічні шари промивали 2 рази водою, 1 раз розсолон, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали з отриманням 11,0г масла. Це масло хроматографували на силікагелі, елюючи за допомогою EtOAc. Відповідні фракції об'єднували, концентрували, розчиняли в етилацетаті та обробляли за допомогою HCl/етилацетату. Монохлоргідрат (2,3-диметоксифеніл)[1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидиніл]метанону був отриманий у вигляді осаду, т.пл. 225-227°C (з розкладанням). Елементний аналіз, розрахований для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>\*HCl: С, 64,78; Н, 6,67; N, 3,43. Знайдений: С, 64,44; Н, 6,73; N, 3,41.

##### Г) (±)-α-(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанол

До розчину (2,3-диметоксифеніл)[1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидиніл]метанону (6,0г, 16,2ммоль) у MeOH (100мл) при перемішуванні при 0°C додавали NaBH<sub>4</sub> (1240мг, 32,8ммоль) у дві порції протягом понад

1 години. Після перемішування протягом ночі розчин концентрували з отриманням твердого продукту. Цей твердий продукт розподіляли між водою та ефіром. Шари розділяли і водний шар екстрагували ефіром. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали з отриманням твердого продукту. Твердий продукт хроматографували на силікагелі, елюючи ацетоном. Відповідні фракції об'єднували та упарювали з отриманням твердого продукту білого кольору. Твердий продукт перекристалізовували з циклогексану з отриманням  $(\pm)\text{-}\alpha\text{-(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу}$  у вигляді голок білого кольору, т.пл. 126-127°C. Елементний аналіз, розрахований для  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNO}_3$ : С, 70,75; Н, 7,56; N, 3,75. Знайдений: С, 70,86; Н, 7,72; N, 3,93.

#### Приклад 3

Цей приклад демонструє отримання сполуки формули I.

Отримання  $(+)\text{-}\alpha\text{-(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу}$

А) Отримання діастереомерів

Розчин 3,90г (10,4ммоль)  $(\pm)\text{-}\alpha\text{-(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу}$ , 1,74г (10,4ммоль S- $(+)\text{-}\alpha\text{-метоксифенілоцтової}$  кислоти, 2,15г (10,4ммоль) 1,3-дициклогексилкарбодіміду та 0,1г 4-диметиламінопіридину у хлороформі (75мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 17 годин, залишали охолоджуватися до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат концентрували та хроматографували на колоні з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетату з гексаном (1:1) з отриманням двох діастереомерів,  $R_f=0,1$  та 0,2 (ТСХ  $\text{EtOAc/гексан}$ , 1:1). Проміжні фракції знову хроматографували з отриманням додаткового матеріалу. Ці фракції з  $R_f=0,2$  об'єднували з отриманням одного діастереомерного ефіру,  $(+)\text{-}\alpha\text{-(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинілметил-}\alpha\text{-метоксибензолацетату}$ .

В) Отримання  $(+)\text{-}\alpha\text{-(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу}$

До розчину 0,97г (1,9ммоль) вищезгаданого діастереомерного ефіру,  $R_f=0,2$ , у 25мл метанолу при перемішуванні додавали 0,5г (3,6ммоль) карбонату калію та 5,0мл води. Після перемішування протягом 17 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували двічі метиленхлоридом. Об'єднані екстракти промивали водою, розсолем та сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Після фільтрування фільтрат концентрували з отриманням масла та кристалізували з 40мл циклогексану/гексану (1:1) з отриманням  $(+)\text{-}\alpha\text{-(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-піперидинметанолу}$ , т.пл. 112-113°C,  $[\alpha]_D^{20}=+13,9^\circ$ .

Сполука може бути приготована у вигляді фармацевтичних дозованих форм, з використанням техніки, добре відомої у даній області. Для перорального введення сполука може бути отримана у вигляді твердих або рідких препаратів, таких як капсули, пілюлі, таблетки, розплави, порошок, суспензії або емульсії. Тверді стандартні лікарські форми можуть бути у вигляді капсул звичайного желатинового типу, які містять, наприклад, поверхово-активні речовини, змащувальні речовини та інертні наповнювачі, такі як лактоза, сахароза та кукурудзяний крохмаль, або вони можуть являти собою препарати з пролонгованим вивільненням. У іншому варіанті втілення Сполука може бути отримана у вигляді таблеток з відповідними для таблеток основами, такими як лактоза, сахароза та кукурудзяний крохмаль у поєднанні зі зв'язувальними речовинами, такими як аравійська камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин, з дезинтегруючими агентами, такими як картопляний крохмаль або альгінова кислота, і зі змащувальними речовинами, такими як стеаринова кислота або стеарат магнію. Рідкі препарати отримують шляхом розчинення активного інгредієнту у водному або неводному фармацевтично прийнятному розчиннику, який також може містити суспензуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори та консерванти, які відомі у даній області.

Для парентерального введення Сполука або її солі можуть бути розчинені у фізіологічно прийнятному фармацевтичному носії і введені у вигляді розчину або у вигляді суспензії. Прикладами відповідних фармацевтичних носіїв є вода, сольовий розчин, розчини декстрози, розчини фруктози, етанол або масла тваринного, рослинного або синтетичного походження. Фармацевтичний носій також може містити консерванти, буфери та ін., які відомі у даній області.

Діапазон дозування, при якому Сполука виявляє свою здатність лікувати розлади сну, включаючи будь-який окремих тип розладу сну, може змінюватися у залежності від специфіки розладу, його тяжкості, від індивідуальних особливостей хворого, від прихованих хворобливих станів, від яких страждає хворий, та інших лікарських препаратів, які можуть бути одночасно введені хворому. Звичайно ця Сполука буде виявляти здатність лікувати розлади сну у діапазоні від 0,001мг/кг/день до приблизно 100мг/кг/день. Вона може бути доставлена будь-яким відповідним способом, таким як перорально, під'язиково, трансбукально, черезшкірно, ректально за допомогою суппозиторію, інгаляційним або ін'єкційним способами.

#### Приклад 4

А) П'ять здорових суб'єктів отримували одиничну дозу Сполуки 10мг та сім суб'єктів отримували одиничну дозу Сполуки 20мг, введені перорально. Сорок відсотків суб'єктів, одержуючих дозу 20мг (2 з 5) та шістьдесят відсотків суб'єктів, одержуючих дозу 10мг (3 з 3), відчували седативний ефект від слабого до середнього рівня.

В) Сорок дев'ять хворих з діагнозом шизофренія отримували або 10мг Сполуки (5мг двічі у день), 20мг Сполуки (10мг двічі у день), 40мг Сполуки (20мг двічі у день) або плацебо перорально двічі у день. Наступні результати були отримані:

	Плацебо	10мг	20мг	40мг	Підсумок
Безсоння	N=1; 14,3%	N=0; 0%	N=3; 21,4%	N=3; 23,1%	N=7; 14,3%
Сонливість	N=0; 0%	N=3; 20%	N=1; 15,4%	N=2; 15,4%	N=6; 12,2%

Міліграмові (мг) кількості означають кількість Сполуки, введеної суб'єкту перорально та "n" означає число суб'єктів, які відчували ефект. Ця таблиця показує, що хоча деякі суб'єкти, які страждають на шизофренію, скаржилися на безсоння, деякі суб'єкти також скаржилися на сонливість.

С) Дози 36мг, 72мг, 108мг та 138мг. Сполуки та плацебо вводили здоровим суб'єктам перорально. Наступні дані були отримані:

	Плацебо n=6	9мг n=4	18мг n=4	36мг n=4	72мг n=4	108мг n=4	138мг n=4
Сонливість	33%	50%	100%	100%	75%	100%	100%
	n=3	n=2	n=4	n=4	n=3	n=4	n=4

Сонливість була оцінена як слабка або помірна при дозах нижче за 72мг або від помірної до сильної при дозах 72мг та вище.

Д) Здоровим суб'єктам Сполуку вводили у дозах 3мг (n=4), 9мг (n=4), 18мг (n=4), 36мг (n=4), 72мг (n=4) поряд з плацебо (n=5), де "n" означає число суб'єктів. Тільки група, яка одержувала дозу 72мг, скаржилася на сонливість (n=3).

Приклад 5

Внутрішньочеревинне введення L-триптофану (10мг/кг) та паргиліну (50мг/кг) анестезованим новонародженим пацієнтам знижувало амплітуду дихальних рухів підборідно-язикового м'яза та викликало обструктивне апное (ОА). Дані показали, що Сполука є ефективною для запобігання цим ефектам та порівняна за ефективністю з теофіліном.

Досліди проводили на новонароджених пацієнтах Sprague Dawley з центра Iffa Credo по розведенню тварин. Тварин наркотизували шляхом внутрішньочеревинної ін'єкції низьких доз пентобарбітону натрію (7-10мг/кг), залишали лежачими (дорсально із закріпленими кінцівками) на підігрітій шерстяній ковдрі, при довільному диханні.

Досліджувані за допомогою електроміографії (ЕМГ) біоелектричні потенціали, які виникають у підборідно-язикових м'язах та діафрагмі, записували за допомогою добре ізольованих проводів (біполярні записи), введених у м'язи, фільтрували (100-3000 герц), посилювали (від 5 до 10000 разів) та інтегрували (константа часу 50мс). Рухи грудної клітки записували за допомогою легких захоплюючих дотиків нижніх ребер і/або черевної стінки. Зміни потоку повітря, які є результатом руху грудної клітки, записували за допомогою лицьової маски та високо чутливого до тиску реєстратора.

Дія Сполуки на зниження амплітуди біоелектричних потенціалів при ЕМГ, що виникають при підборідних м'язах, яке викликане L-триптофаном та паргиліном

Через 10-15 хвилин після застосування анестезії тваринам спочатку робили внутрішньочеревинні ін'єкції Сполуки і проводили контрольний запис, щоб визначити середню амплітуду інтегрованих біоелектричних потенціалів при ЕМГ. Потім тваринам робили внутрішньочеревинну ін'єкцію L-триптофану плюс паргиліну ("L-Trp+Parg") 10мг/кг та 50мг/кг, відповідно, і зміни амплітуди коливань потенціалу при ЕМГ реєстрували кожні 10 хвилин та виражали у відсотках від контрольних величин.

У десяти тварин попередня обробка за допомогою MDL 100907 при концентрації 0,1мг/кг не запобігла зниженню амплітуди коливань потенціалу у підборідно-язиковому м'язі (GG), яке спричинене ін'єкцією L-Trp+Parg. Ін'єкція L-Trp+Parg знижувала на 30-50% середню амплітуду коливань потенціалу у GG протягом приблизно 30 хвилин. Велика доза Сполуки (1мг/кг) була використана для десяти інших новонароджених пацієнтів, і тепер ця попередня обробка виявилася ефективною при запобіганні зниженню амплітуди коливань потенціалу у GG. І нарешті, більше десяти тварин отримували найбільшу дозу Сполуки (3мг/кг), і отримані результати підтвердили ефективність Сполуки.

Дія попередньої обробки Сполукою на приступ обструктивного апное, викликаний ін'єкцією L-триптофану та паргиліну

Дихальні рухи та результуючі зміни потоку повітря вимірювали у 30 новонароджених пацієнтів, які спочатку отримували Сполуку у дозах або 0,1, 1 або 3мг/кг та через 10 хвилин ін'єкції L-Trp+Parg. Ін'єкція L-Trp+Parg викликала обструктивне апное у 9 з 10 новонароджених пацієнтів, які отримували сполуку у дозі 0,1мг/кг, та 4 з 10 тварин зрештою гинули від порушення дихання, подібно тваринам з попереднього дослідження, які отримували тільки L-Trp+Parg.

У п'яти з десяти новонароджених пацієнтів, які отримували сполуку у дозі 1мг/кг, зовсім не спостерігалися короточасні приступи обструктивного апное після ін'єкції L-Trp+Parg. 5 з 10 новонароджених пацієнтів виявляли обструктивне апное, з яких 2 тварини мали рідкі приступи обструктивного апное (менше 5 короточасних приступів обструктивного апное протягом 60 хвилин). Усереднена крива, розрахована для дози зразка 1мг/кг, виявила пік частоти виявів короточасних приступів обструктивного апное між 20 та 40 хвилинами після ін'єкції (діапазон з 4 приступів обструктивного апное у період з 10 хвилин), який був за рівнем значно менше піка, який спостерігали у разі дози зразка 0,1мг/кг. Після попередньої обробки Сполукою у дозі 1мг/кг спостерігали тривалі приступи обструктивного апное тільки в одного новонародженого пацієнта і всі тварини вижили після ін'єкції L-Trp+Parg. Застосування самої великої дози Сполуки (3мг/кг) підтвердило ефективність Сполуки у попередженні приступів обструктивного апное. Тільки у 2 з 10 оброблених пацієнтів спостерігали часті короточасні приступи обструктивного апное, у 3 з 10 тварин загалом спостерігали менше трьох короточасних приступів обструктивного апное, і у 5 з 10 пацієнтів не спостерігали короточасні приступи обструктивного апное. Ні в одній з 10 тварин не спостерігали тривалі приступи обструктивного апное, та всі вижили.

Дія попередньої обробки теофіліном на вияв приступів обструктивного апное, викликаних ін'єкцією L-триптофану та паргиліну

П'ять новонароджених пацієнтів отримували теофілін у дозі 10мг/кг і п'ять інших тварин отримували теофілін у дозі 30мг/кг. В обох випадках, ін'єкція L-Trp+Parg знижувала амплітуду коливань біоелектричних потенціалів у GG і це знижалося ніякою дозою теофіліну. У другій серії експериментів, поява приступів обструктивного апное після ін'єкції L-Trp+Parg також не запобігалася теофіліном у дозах 10 або 30мг/кг.