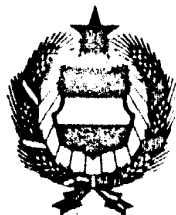


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200162 B

(22) Bejelentés napja: 1984.12.05

(21) (4524/84)

(33) Bejelentés elsőbbsége: US

(32) 1983.12.06

(31) (558.731)

(51) Int Cl⁵

C 07 C 233/41

C 07 C 235/30

C 07 D 209/18

C 07 D 307/78

C 07 D 333/52

C 07 D 411/04

A 61 K 31/16

A 61 K 31/40

A 61 K 31/38

A 61 K 31/34

(41) (42) 1985.11.28

(45) 1990.04.30

(72) Feltaláló:

Horwell David C., Cambridge,
Cambridgeshire, GB

(73) Szabadalmaz:

Warner-Lambert Company, Morris
Plains, New Jersey, US

(54) Eljárás transz - 1,2 - diamino-ciklohexil-amid-származékok, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

Eljárás új (I) általános képletű vegyületek, N¹-oxido-származékaik vagy gyógyászatilag elfogadható sav-addicós sóik, továbbá az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, ahol az (I) általános képletben

R₁ jelentése metilcsoport és

R₂ jelentése hidrogénatom, ciklopropil-metil-csoport, vagy 2-propinil-csoport vagy (a) vagy (c) általános képletű csoport, ahol R₃ és R₄ jelentése azonos és hidrogénatom vagy metilcsoport; vagy

R₁ és R₂ együttesen 4, 5 vagy 6 szénatomos polimetilén láncot képez,

n jelentése 0, 1 vagy 2

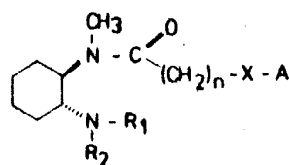
X jelentése oxigénatom vagy -CHR₅ általános képletű csoport, ahol a képletben R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése (f) általános képletű csoport, ahol

Y jelentése hidrogénatom, fluoratom, 1 vagy 2 1-5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, fenil- vagy tienil-csoport, és

Z jelentése oxigénatom, kénatom, metilén-csoport vagy -NH- képletű csoport.

A találmány szerinti vegyületek fájdalomcsillapító hatásúak.



(I)

A leírás terjedelme: 13 oldal, 2 ábra

HU 200162 B

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű transz-1,2-diamino-ciklohexil-amid-származékok, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A farmakológiai kutatásoknak már régóta egyik kiemelt célja az olyan, erős hatású fájdalomcsillapítók keresése, amelyek csak minimális mértékben okoznak házásokást. E kutatások nagyrészt arra irányultak, hogy az opiátok szerkezetét kémiaiilag módosítsák, és morfin-szerű hatású, kémiaiilag új vegyületeket fedezzenek fel.

Az endogén opioid vegyületek felfedezése vezetett oda, hogy az ezen a területen dolgozó kutatók feltételezték: az ilyen kevésbé merev szerkezetű peptidok kölcsönhatásba léphetnek bizonyos opioid receptorokkal, amelyek nem azonosak azokkal a receptorokkal, amelyekhez a klasszikus, merev szerkezetű opiátok (mint például a morfin) kötődnek.

A nalorfinnal és egy sor benzomorfinnal végzett vizsgálatok alátámasztották a többféle opioid receptort feltételező elméletet. E vegyületek ugyanis a morfin-tól eltérő, szokatlan farmakológiai tulajdonságokat mutatnak, viszont a szelektív opioid antagonisták gátolják őket [lásd például W. R. Martin és munkatársai, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 197, 517—532/1976/].

A többféle opioid receptor létezése azért fontos, mert ennek alapján feltételezhető: szét lehet választani a kívánatos fájdalomcsillapító és pszichoterápiás hatást a nem-kívánatos célokra való felhasználást lehetővé tevő hatásokról és a házásokástól.

A 4.145.435. számú amerikai szabadalmi leírás ismerteti bizonyos 2-amino-cikloalifás amidok, mint fájdalomcsillapító hatású vegyületeket. Leírta, hogy különösen a transz-3,4-diklór-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzacetamidnak van szelektív káppa-agonista hatása, és így e vegyület fájdalomcsillapító hatású, viszont nem okoz házásokást. [Lásd P. V. Vanvoigtlander és munkatársai, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 224, 7—12 (1983)].

A közelmúltban megvizsgálták különböző opioid agonisták és antagonisták diuretikus (vízhajtó) hatását, és kimutatták, hogy a káppa-agonisták általában megnövelik a vizeletürítést, míg a mü-agonisták csökkentik azt [lásd J. D. Leander, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 227, 35—41 (1983)]. E megfigyelések arra utalnak, hogy a szelektív opioid agonistáknak és antagonistáknak diuretikus hatásuk is lehet.

A találmány tárgya eljárás a fájdalomcsillapító, diuretikus és pszichoterápiás szerekként használható transz-1,2-diamino-ciklohexil-amid-származékok előállítására. A találmány tárgya továbbá eljárás az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, valamint eljárás emlősökben a fájdalom enyhítésére, amely abban áll, hogy valamely, a jelen találmány szerinti gyógyászati készítménynek a hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét alkalmazzuk.

A jelen találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, ahol

R₁ jelentése metilcsoport és

R₂ jelentése hidrogénatom, ciklopropil-metilcsoport, vagy 2-propinil-csoport vagy (a) vagy (c) ál-

talános képletű csoport, ahol R₃ és R₄ jelentése azonos és hidrogénatom vagy metilcsoport; vagy

R₁ és R₂ együttesen 4, 5 vagy 6 szénatomos polimetilén láncot képez,

n jelentése 0, 1 vagy 2;

X jelentése oxigénatom vagy -CHR₅ általános képletű csoport, ahol a képletben R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése (f) általános képletű csoport, ahol

Y jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom, egy vagy két 1—5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, fenil- vagy tienilcsoport, és

Z jelentése oxigénatom, kénatom, metilén-csoport vagy -NH- képletű csoport; vegyületek és N¹-oxido-származékaik vagy gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására.

Az A helyén szereplő (f) általános képletű csoport képletében az Y csoportot a kondenzált gyűrűrendszerhez kapcsolódó kötést úgy rajzoltuk, hogy e kötés a kondenzált gyűrűrendszer mindkét gyűrűjét metszi. Ezzel a jelöléssel azt kívántuk jelezni, hogy az Y csoport kapcsolódhat a kondenzált gyűrűrendszerhez 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös, 6-os vagy 7-es helyzetben.

Hasonló módon az X csoport ugyancsak kapcsolódhat az A csoport helyén szereplő kondenzált gyűrűrendszer 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös, 6-os és 7-es helyzetéhez. Ezenkívül abban az esetben, ha Z jelentésében nitrogénatom van és X jelentése -CH₂-képletű csoport, akkor a heterociklusos kondenzált gyűrűrendszer nitrogénatomja egy közvetlen kötéssel is kapcsolódhat az X csoporthoz.

A jelen találmány oltalmi körébe ugyancsak beletartoznak a fenti (I) általános képletű vegyületek N¹-oxido-származékai is. Az „N¹-oxido-származékok” kifejezést az (Ia) általános képletben magyarázzuk meg, e képletben a nitrogénatomokat megszámoztuk. Az alkilcsoportokkal helyettesített nitrogénatom viseli az 1-es számot, és az amid-nitrogénatom a 2-es nitrogénatom. Az olyan esetekben, ahol Z jelentése szintén nitrogénatom, ez a 3-as számú nitrogénatom.

A fenti (I) általános képletű vegyületeket például m-klór-perbenzoesavval vagy más alkalmas oxidálószerrel oxidálva, a ciklohexángyűrűhöz kapcsolódó, alkilcsoportokkal helyettesített, erősebben bázikus nitrogénatomot könnyen átalakíthatjuk a megfelelő N-oxiddá. A jelen leírásban és a szabadalmi igénypontokban az „N¹-oxido-származékok” kifejezés az ilyen vegyületeket jelöli.

A jelen találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amely abban áll, hogy valamely (II) általános képletű transz-ciklohexil-diamin-származékot egy (III) általános képletű, helyettesített karbonsavval reagáltatunk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek az emlősökön fájdalomcsillapításra alkalmazhatók olyan gyógyászati készítmények hatóanyagaként, amelyek valamely fenti (I) általános képletű vegyületnek a hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét tartalmazzák, egy gyógyászatiilag elfogadható vivőanyag kíséretében.

Az emlősökön a fájdalom enyhítésére, a készítményeket úgy alkalmazzuk, hogy egy fájdalomtól

szenvedő emlősnek valamely, előnyösen dóziségség-formájú gyógyászati készítménynek a hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét adjuk be, amely készítmény valamely fenti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyag kíséretében.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek a transz-1,2-diamino-ciklohexán olyan származékai, amelyekben az egyik nitrogénatom egy tercier-amin nitrogénatomja, amely helyettesítőként egy metilcsoportot és egy fent megadott R₂ csoportot visel, vagy pedig előnyösen egy tercier aminnak a ciklohexángyűrűhöz kapcsolódó nitrogénatomja, amely előnyösen egy pirrolidinil-, piperidinil- vagy homopiperidinil-csoport részét képezi. Az 1,2-diamino-ciklohexán másik nitrogénatomja egy N-metil-amid nitrogénatomja.

A jelen leírásban és a szabadalmi igénypontokban az „1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport” kifejezés elágazó vagy nem-elágazó láncú, telített, 1–5 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportokat jelöl, ilyen csoportok például a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szekunder-butil-, izobutil-, n-pentil-csoport és más hasonlóak.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek egy vagy több szimmetriás szénatomot tartalmazhatnak, és így enantiomerek vagy diasztereomerek formájában létezhetnek. A jelen találmány oltalmi köre kiterjed a fent megadott (I) általános képletű vegyületek valamennyi lehetséges optikai izomer formájára. A jelen találmány szerinti vegyületek tiszta enantiomerjeit vagy diasztereomerjeit ezek keverékeiből önmagában ismert rezolválási módszerekkel állíthatjuk elő.

A jelen találmány szerinti vegyületek egyik előnyös csoportját az olyan (I) általános képletű vegyületek képezik, ahol Y jelentése hidrogénatom.

A jelen találmány szerinti vegyületek egy további előnyös csoportjába azok az (I) általános képletű vegyületek tartoznak, ahol n jelentése O, és X jelentése -CH₂- képletű csoport.

A jelen találmány oltalmi körébe tartoznak például az alábbi vegyületek:

transz-N,2-dimetil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzofurán-3-acetamid;
transz-N-metil-3-fenil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzofurán-5-acetamid;
transz-N,2-dimetil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzofurán-3-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-3-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(metil-amino)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-/metil-(2-propenil)-amino]-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-[2-(ciklopropil-metil)-metil-aminol]-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-/metil-(2-propinil)-amino]-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-metil-7-propil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid,

transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-7-acetamid;
transz-N-metil-3-fenil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-5-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(piperidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-/metil-(tetrahydro-furán-2-il)-metil/-amino/-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-/metil-(3-metil-2-butenil)-amino/-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-[2-(1,1-dimetil-2-propenil)-metil-aminol]-ciklohexil]-N-metil-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N,5-dimetil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-3-acetamid;
transz-N-metil-N-(pirrolidin-2-il-ciklohexil)-benzo[b]tiofén-4-il-2-propionamid;
transz-2-(benzo[b]tiofén-3-il-oxi)-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indén-3-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indén-2-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-3-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-3-propionamid;
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-3-valsav-amid;
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-1-acetamid;
transz-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-N,2,3-trimetil-1H-indol-5-acetamid.

A találmány szerinti vegyületeket általában úgy állítjuk elő, hogy valamely megfelelő (II) általános képletű transz-1,2-diamino-ciklohexánt egy (III) általános képletű karbonsavval vagy ennek a karbonsavnak egy reakcióképes származékával reagáltatunk.

Egy megfelelő (III) általános képletű karbonsavat bizonyos reagensek, például diciklohexil-karbodii-mid segítségével közvetlenül reagáltathatunk az aminnal. Eljárhatunk úgy is, hogy a karbonsavat először egy reakcióképes származékká, például savbromiddá vagy savkloriddá, vagy pedig (IV) általános képletű acil-imidazollá alakítjuk, majd a karbonsav így kapott származékát reagáltatjuk a (II) általános képletű helyettesített transz-1,2-diamino-ciklohexánnal.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös foganatosítási módja szerint a (II) általános képletű gyűrűs éterszerű oldószerben, mint például tetrahydro-furánban vagy dioxánban mindaddig reagáltatjuk a megfelelő (III) általános képletű karbonsavval, míg a kívánt termék nem keletkezik. A reakciót általában szobahőmérsékleten végezzük, de az adott kiindulási anyagok reakcióképességétől, a reakció kívánt időtartamától, az alkalmazott oldószerrel és a reagensek moláris arányától függően a reakció hőmérséklete körülbelül -25 °C és az alkalmazott oldószer forrpointja között változhat.

A találmány szerinti eljárás egy további előnyös foganatosítási módja szerint a (II) általános képle-

tű gyűrűs diamint egy savhalogeniddel általában szobahőmérsékleten, valamely alkalmas oldószerben, egy savmegkötőszert, mint például egy tercier amin vagy egy alkáli-fém vagy alkáli-földfém karbonátja vagy hidrogén-karbonátja jelenlétében reagáltatjuk. Az amin és a savhalogenid elegyét mindaddig állni hagyjuk, míg a reakció le nem játszódik.

Miután az (II) általános képletű gyűrűs diamint és a (III) általános képletű sav vagy a sav származéka közötti reakció lényegében lejátszódott, a kívánt terméket a szerves kémiába járatos gyakorlati szakemberek előtt jól ismert módszerekkel különítjük el a reakcióelegyből.

Eljárhatunk például oly módon, hogy a reakcióelegyről az oldószert és a reakcióelegy más illékony összetevőit csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és így általában olaj formájában kapjuk a terméket. Ezután ezt a desztillációs maradékot feloldjuk valamely oldószerben, például dietil-éterben, az oldatot először valamely só, például nátrium-hidrogén-karbonát oldatával, majd vízzel mossuk. A szerves részt elválasztjuk, például vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és a dietil-étert vagy más oldószert ledesztilláljuk. Így módon a kívánt terméket általában olaj vagy kristályos, szilárd anyag formájában kapjuk.

A jelen találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt transz-1,2-diamino-ciklohexán-származékokat a 4.145.435. számú amerikai szabadalmi leírásban részletezett módszerekkel állítjuk elő. A (III) általános képletű karbonsavak ismertek, vagy amennyiben újak, önmagában ismert reakciósorokkal állíthatók elő. A karbonsavak (IV) általános képletű acil-imidazol-származékait úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő savat karbonil-diimidazzal reagáltatjuk.

A fenti eljárással kapott olyan vegyületeket, ahol a képletben R₁ jelentése metilcsoport, R₂ jelentése hidrogénatom, X és A jelentése az (I) általános képletnél megadott ciklopropil-metil- vagy 2-propinil-halogeniddel vagy az (a) vagy a (c) általános képletű csoportokat hordozó halogeniddel történő reagáltatással kívánt esetben olyan (I) általános képletű vegyületté alakíthatjuk, ahol a képletben R₂ jelentése ciklopropil-, metil- vagy 2-propinil-csoport vagy (a) vagy (c) általános képletű csoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek szabad bázis formáját kívánt esetben önmagában ismert módszerekkel, egyszerűen átalakíthatjuk a savaddíciós sókká, mégpedig oly módon, hogy valamely szervetlen vagy szerves savval reagáltatjuk őket. Ilyen savak például a sósav, bróm-hidrogénsav, jód-hidrogénsav, kénsav, salétromsav, foszforsav, ecetsav, benzoészav, citromsav, maleinsav, borkősav, borostyánkősav, glükonsav, aszkorbinsav, szulfaminsav, oxálsav, pamoészav, metán-szulfonsav, benzol-szulfonsav és más, rokonszerkezetű savak és ezek keverékei. A találmány szerinti vegyületek szabad bázis formája, és savaddíciós sóik bizonyos fizikai tulajdonságaikban, mint például a poláros oldószerekben való oldhatóságuk tekintetében különbözhetnek, de egyébként, a jelen találmány céljait tekintve egyenértékűek.

A jelen találmány szerinti vegyületeknek jelentős fájdalomcsillapító hatásuk van, és emellett — a kappa-opioid-receptorokhoz való szelektív kötődésük révén — csak minimális mértékben okoznak hányósokást. A fájdalomcsillapítókon kívül a szelektív kappa-agonisták is az opioid receptorok által közvetített nyugtató hatást, diurézist és kortikoszteroid-szint emelkedést váltanak ki. Ennek megfelelően a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket fájdalomcsillapító szerekként, valamint vízhajtó szerekként és pszichoterápiás hatóanyagokként is használhatjuk.

Az (I) általános képletű jellemző vegyületek állatokon, például egereken hatásosnak mutatkoztak a fájdalomcsillapító hatás kimutatására szolgáló szokásos laboratóriumi vizsgálatokban, például a writhing (vonaglasi) és hot plate (forró lapos) vizsgálatban. Így például, az 1. és 2. példa szerinti vegyületek az állatok testsúlyára vonatkoztatva 10 mg/kg szubkután (a bőr alá adott) dózisban megszüntetik a vonaglást az acetil-kollinnal kiváltott vonaglasi vizsgálatban. Az 1. példa szerinti vegyület 10 mg/kg szubkután dóziséval kezelt egerek a kontrollhoz képest ugyancsak hosszabb ideig tűrték az 55 °C hőmérsékletre felmelegített forró lap hőmérsékletét.

Az opioid receptorokhoz való kötődés mértékének meghatározására szolgáló in vitro vizsgálatok során azt találtuk, hogy a jelen találmány szerinti jellemző vegyületek szelektíven kötődnek a kappa receptorokhoz, és e vizsgálatok azt is kimutatták, hogy e vegyületek csak kevésbé, vagy egyáltalán nem kötődnek mü- és delta-receptorokhoz. E szelektív kötődés előnyeit a fentiekben már említettük, és M. b. Tyers [Br. J. Pharmac., (1980) 62, 503—512] is leírta.

Az alábbi módszerrel határozzuk meg, hogy milyen mértékben kötődnek a jelen találmány szerinti vegyületek a kappa opioid receptorokhoz. A tengerimalac agy-homogenizátumot Gillan és munkatársai [Br. J. Pharm., 70, 481—490 (1980)] módszerével minden nap frissen készítjük. A triciált etorfinnak az agy-homogenizátumhoz való kötődését a jelen találmány szerinti, jelzetlen, kompetitív kötődő vegyületek jelenlétében határozzuk meg, a delta és mü opioid receptorokat 200 nanomól D-Ala-D-Leu-enkefalinval, illetve 200 nanomól D-Ala-MePheGly-ol-enkefalinval telítjük. A reakciót úgy fejezzük be, hogy az elegyet gyorsan megsűrjük, és a szűrőkhöz kötődő radioaktivitást folyadék-szcintillációs spektrofotometriás módszerrel határozzuk meg.

Az alábbi módszerrel határozzuk meg, milyen mértékben kötődnek a jelen találmány szerinti vegyületek a mü és delta opioid receptorokhoz. A tengerimalac agy-homogenizátumokat a Gillan és munkatársai fent idézett közleményében leírt módszerrel minden nap frissen készítjük.

A homogenizátumokat 150 perccel 0 °C hőmérsékleten inkubáljuk, mégpedig a mü-receptorokhoz való kötődés meghatározása céljából triciált D-Ala-MePheGly-ol-enkefalinval, illetve a delta opioid receptorokhoz való kötődés meghatározása céljából triciált D-Ala-D-Leu-enkefalinval, tízszeres fölöslegben vett, jelzetlen D-Ala-MePheGly-ol-enkefa-

lin jelenlétében. A nem-specifikus kötődést 10-6 mól D-Ala-MePheGly-ol-enkefalin és 10-6 mól D-Ala-D-Leu-enkefalin jelenlétében határozzuk meg.

A reakciókat úgy fejezzük be, hogy az elegyet gyorsan megsűrjűk, és a szűrőkhöz kötődő radioaktivitást folyadék-szcintillációs spektrofotometriás módszerrel mérjük.

A kapott adatokat Scatchard [Ann. N. Y. Acad. Sci., 51, 660-672 (1949)] és Hill [J. Physiol., 40, IV-VIII (1910)] módszerével analizáljuk. A triciált etorfin, D-Ala-MePheGly-ol-enkefalin és a D-Ala-D-Leu-enkefalin kötődésének a hideg ligan-

dumokkal való gátlását a specifikus kötődés százalékos gátlása logaritmusa regressziójából vagy a hideg ligandum koncentrációja logaritmusa regressziójából számítjuk ki. Az inhibíciós (gátlási) állandót (K_1) a következő képlettel számítjuk ki:

$$K_1 = IC_{50} / (1 + [L]/K_D), \text{ ahol}$$

[L] a jelzett ligandum koncentrációja, és K_D jelentése a jelzett ligandum egyensúlyi disszociációs állandója.

E vizsgálatokban a jelen találmány szerinti néhány (Ia.HCl) általános képletű vegyületre kapott eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg.

R ₁	n	X	Z	Y	K ₁ , mól	
R ₂					Kappa	Mű
ciklo-C ₄ H ₈	0	4-CH ₂	S	H	3,73x10 ⁻⁹	4,08x10 ⁻⁷
ciklo-C ₄ H ₈	0	5-CH ₂	NCH ₃	2,3-ciklo-C ₄ H ₈	3,97x10 ⁻⁶	4,67x10 ⁻⁷
ciklo-C ₄ H ₈	0	3-CH ₂	NH	H	7,45x10 ⁻⁸	2,94x10 ⁻⁶
ciklo-C ₄ H ₈	0	3-CH ₂	S	H	4,85x10 ⁻⁸	>10 ⁻⁶
CH ₃ ,H	0	4-CH ₂	S	H	10 ⁻⁶ —10 ⁻⁷	>10 ⁻⁶
ciklo-C ₄ H ₈	1	3-CH ₂	NH	H	>10 ⁻⁶	>10 ⁻⁶
CH ₃ ,CH ₂ - -ciklo-C ₃ H ₄	0	4-CH ₂	S	H	~10 ⁻⁷	10 ⁻⁶ —10 ⁻⁷
CH ₃ , CH ₂ CH-CH ₂	0	4-CH ₂	S	H	~10 ⁻⁷	2,1x10 ⁻⁷
ciklo-C ₄ H ₈	2	3-CH ₂	NH	H	>10 ⁻⁶	NV
ciklo-C ₄ H ₈	0	3-CH ₂	O	2-CH ₃	7,89x10 ⁻⁸	~10 ⁻⁵
ciklo-C ₄ H ₈	0	3-CH ₂	CH ₂	H	~10 ⁻⁷	~10 ⁻⁵
ciklo-C ₄ H ₈	0	5-CH ₂	O	3-Ph	~10 ⁻⁶	~10 ⁻⁵
ciklo-C ₄ H ₈	0	2-CH ₂	CH ₂	H	~10 ⁻⁵	~10 ⁻⁵ —10 ⁻⁶
ciklo-C ₄ H ₈	0	7-CH ₂	S	3-(2'-tienil)	~10 ⁻⁵	NV
ciklo-C ₄ H ₈	0	5-CH ₂	S	3-Ph	~10 ⁻⁵	NV
ciklo-C ₄ H ₈	0	4-CH ₂	S	7-n-Pr	4,24x10 ⁻⁸	1,82x10 ⁻⁷
ciklo-C ₅ H ₁₀	0	4-CH ₂	S	H	2,45x10 ⁻⁷	2,41x10 ⁻⁶
CH ₃ -2-tetra- hidro-furfuril						
ciklo-C ₄ H ₈	0	4-CHMe	S	H	>10 ⁻⁶	NV
CH ₃ , CH ₂ CH-CMe ₂	0	4-CH ₂	S	H	2,05x10 ⁻⁷	3,25x10 ⁻⁸

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket és/vagy ezek nem-toxikus, gyógyászatilag elfogadható sóit említsük olyan gyógyászati készítmények vagy gyógyszerformák alakjában adhatjuk be, amelyekben a jelen találmány szerinti egy vagy több vegyület van jelen és/vagy egy nem-toxikus, gyógyászatilag elfogadható vivőanyag.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével) a szokásos, önmagában ismert, injektálható, cseppfolyós halmazállapotú vivőanyagokkal, mint például steril, lázkelte anyagot nem tartalmazó ízzel, steril, peroxidmentes etil-oleáttal, vízmentes alkoholokkal, propilén-glikollal vagy ezek keverékeivel együtt adhatjuk be.

Az injekciós oldatok készítéséhez használható, alkalmas gyógyszerkészítési segédanyagok lehetnek például stabilizálószer, az oldódást elősegítő anyagok, pufferek és a viszkozitást szabályozó

anyagok. Ilyen segédanyagok például az etanol, etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA), tartarát-pufferek, citrát-pufferek és a viszkozitás szabályozására szolgáló, nagy molekulású polietilén-oxidok. Az ilyen gyógyászati készítményeket intramuszkulárisan (az izomban), intraperitoneálisan (a hasüregbe) vagy intravénásan (a vénába) injektálhatjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket és/vagy ezek nem-toxikus, gyógyászatilag elfogadható sóit említsük orálisan a szokásos, önmagában ismert, összeférhető, szilárd vagy cseppfolyós halmazállapotú vivőanyagokkal együtt adagolhatjuk. Az ilyen, orális adagolásra szánt gyógyászati készítmények a szokásos, önmagában ismert adalékanyagokat tartalmazhatják, például kötőanyagokat, mint például szirupokat, gumiaráblikumot, zselatint, szorbitot, tragakantát, polivinil-pirrolidont vagy ezek keverékeit. E készítmények tartalmazhatnak továbbá töltőanyagokat, mint például

dául laktózt, mannitot, keményítőt, kalcium-foszfátot, szorbitot, metil-cellulózt vagy ezek keverékeit.

Az ilyen orális adagolásra szánt készítmények tartalmazhatnak ezenkívül csúsztatószerket, mint például magnézium-sztearátot, nagy molekulású polimereket, mint például polietilén-glikolt, nagy molekulású zsírsavakat, mint például sztearinsavat, szilícium-dioxidot, valamint a szilárd készítmény szétesését elősegítő anyagokat, mint például keményítőt, továbbá nedvesítőszereket, mint például nátrium-lauril-szulfátot.

Az orális adagolásra szánt gyógyászati készítmények lehetnek bármely alkalmas formában, például tabletták, kapszulák, szögletes tabletták, vizes vagy olajos szuszpenziók, emulziók vagy vízzel és/vagy más cseppfolyós közeggel a felhasználás előtt oldatba zúdítható száraz porok formájában.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket és/vagy ezek nem-toxikus, gyógyászati el-fogadható sóit helyileg olyan kenőcsök vagy krémek formájában alkalmazhatjuk, amelyek körülbelül 0,1 tömeg% és 10 tömeg% közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak, valamely, a gyógyszerkészítésben szokásosan használt kenőcs- vagy krém-alapanyag kíséretében.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket és/vagy ezek nem-toxikus, gyógyászati el-fogadható sóit emulzióknak rektálisan (a végbélen át) kúpok formájában adagolhatjuk. A kúpokat úgy készítjük, hogy valamely alacsony olvadáspontú viaszt, mint például zsírsav-gliceridek keverékét vagy kakaóvaját először megolvasztunk, majd a hatóanyagot az olvadéban keverés útján egyenletesen eloszlatjuk. Ezután a megolvasztott, egyenletes keveréket megfelelő méretű öntőformákba öntjük, hagyjuk lehűlni, és ezáltal megszilárdulni.

A szilárd vagy cseppfolyós halmazállapotú gyógyszerformák tartalmazhatnak ízesítőanyagokat, édesítőszereket és/vagy konzerválószereket, mint például p-hidroxibenzoesav-alkil-észtereket. A cseppfolyós halmazállapotú gyógyszerformákban lehetnek továbbá szuszpendálószer, mint például szorbit, glükóz vagy más cukrokból készült szirupok, metil-, hidroximetil-, vagy karboximetil-cellulóz, valamint zselatin, ezenkívül emulgeálószer, mint például lecitin vagy szorbit-monooleát, továbbá a szokásos önmagában ismert sűrítőszer. A cseppfolyós halmazállapotú gyógyszerformákban lehetnek továbbá szuszpendálószer, mint például szorbit, glükóz vagy más cukrokból készült szirupok, metil-, hidroximetil-, vagy karboximetil-cellulóz, valamint zselatin, ezenkívül emulgeálószer, mint például lecitin vagy szorbit-monooleát, továbbá a szokásos, önmagában ismert sűrítőszer. A cseppfolyós halmazállapotú készítményeknek a hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét kívánt esetben kapszulákba is töltethetjük, például zselatin kapszulákba.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények előnyösen dóziségség-formájúak. Egy ilyen gyógyszerformában a készítmény a hatóanyag megfelelő mennyiségét tartalmazó dóziségségekre van felosztva. A dóziségség-forma

lehet valamely becsomagolt készítmény, ahol a csomag a készítmény meghatározott mennyiségét tartalmazza. Egy ilyen becsomagolt készítményben lehetnek például tabletták, kapszulák vagy tasakba, fiolába vagy ampullába töltött porok. A dóziségség-forma lehet maga a kapszula, keményítő-kapszula vagy tabletták is, vagy pedig az ezen formák megfelelő mennyiségét tartalmazó csomag.

A dóziségség-formájú készítményben a hatóanyag mennyisége az adott alkalmazástól és a hatóanyag hatásosságától függően 0,5 mg és körülbelül 350 mg között változhat, illetve ezen értékek közé állíthatjuk be.

Ha e vegyületeket a jelen találmány szerinti gyógyászati eljárásban a szervezetbe adagolva, fájdalomcsillapító szerekként használjuk, akkor e hatóanyagokat a kezelt egyed testsúlyára számítva körülbelül 0,05 mg/kg és 2,0 mg/kg közötti mennyiségben alkalmazzuk.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban, a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül, példaként szemléltetjük. Az alábbi A—D/módszerek leírásában megadjuk a jelen találmány szerinti (I) általános képletű, ahol NR1R2 jelentése pirrolidinilcsoport, vegyületek előállítására szolgáló általános szintetikus módszereket. Az utánuk leírt 1—30. példák a találmány szerinti eljárással előállítható egyes vegyületek előállítását szemléltetik.

Általános szintetikus módszerek

Amid-monohidrokloridok előállítása (2 millimólos méretben)

A) módszer

2 millimól megfelelő karbonsavból 20 ml diklórmetánban 5 ml tionil-kloriddal készített savklorid oldatához keverés közben hozzáadjuk 364 mg (2 millimól) transz-N-metil-2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil-amin 5 ml diklórmetánnal készült oldatát. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, majd kis térfogatra betöményítjük, és dietil-étert adunk hozzá mindaddig, míg már nem válik ki több csapadék. A terméket kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és éjszaka át egy szárítószekrényben, csökkentett nyomáson, 70 °C hőmérsékleten szárítjuk.

B) módszer

2 millimól megfelelő karbonsavból 10 ml diklórmetán és 10 ml dietil-éter elegyében 5 ml tionil-kloriddal előállított savklorid oldatához keverés közben hozzáadjuk 364 mg (2 millimól) transz-N-metil-2-(pirrolidin-il)-ciklohexil-amin 5 ml diklórmetánnal készült oldatát. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, majd dietil-étert adunk hozzá mindaddig, míg már nem válik ki több csapadék. A terméket kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és éjszaka át egy szárítószekrényben csökkentett nyomáson, 70 °C hőmérsékleten szárítjuk.

C) módszer

2 millimól megfelelő karbonsav 20 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához hozzáadjuk 356 mg (2,2 millimól) karbonil-diimidazol 10 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát. Az elegyet fél órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadjuk 364 mg (2 millimól) transz-N-metil-2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil-amin 10 ml tetrahydrofurán-

nal készült oldatát. Ezután a reakcióelegyet felforraltjuk, majd 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően az elegyet kis térfogatra betöményítjük, és a maradék oldatot feloldjuk 100 ml etil-acetátban. Az oldatot háromszor 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk.

D) módszer

Lényegében a C) módszer szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a reakcióelegyet nem forraljuk fel, hanem 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

1. példa

transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid

a)+b) lépés:

7-Metil-7-azabicyclo[4.1.0]heptán előállítása

[T. Taguchi és M. Eto módszerének — lásd J. Amer. Chem. Soc., 80, 4076 (1958) — módosított változata].

a) lépés

transz-2-(Metil-amino)-ciklohexanol

745 ml 25%-os vizes metil-amin-oldathoz (6 mól metil-amin) jeges fürdőben, keverés közben 1 óra alatt hozzásepegtetünk 196,3 g (2 mól) ciklohexén-oxidot, ezalatt az elegy hőmérséklete 46 °C-ra emelkedik. A kapott oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 3 órán át fülke alatt forraljuk. Ezután az oldatot jeges fürdőben lehűtjük, szilárd nátrium-hidroxiddal telítjük, négyszer 200 ml dietil-éterrel kirázzuk, a dietil-éteres részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert egy forgó rendszerű desztilláló készülékben ledesztilláljuk.

Az így kapott nyersterméket, a transz-2-(metil-amino)-ciklohexanol vizsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A desztilláció során előfrakcióként kapott kis mennyiségű ciklohexén-epoxidot kidobjuk. A termék fő tömegét egy 60 Watt teljesítményű Isomantle fűtőkráttal melegített 1 literes lombikból, egy rövid Liebig-hűtőn át, 2 óra alatt desztilláljuk le. Így módon 208 g (hozam: 81%) cím szerinti vegyületet kapunk, fp.: 118 °C (vizsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson).

b) lépés

7-Metil-7-azabicyclo[4.1.0]heptán

Egy 3 liter térfogatú főzőpohárban 208 g (1,61 mól) transz-2-(metil-amino)-ciklohexanol feloldunk 400 ml dietil-éterben. Az oldatot sójeges fürdőben hűtjük, és hozzásepegtetünk 189 g (1,62 mól) klór-szulfonsavat, majd az elegyet további 200 ml dietil-étert adunk. Az elegyet kézzel keverjük, a beadagolás 1 órát vesz igénybe. A csapadékos oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 3 órán át állni hagyjuk. Ezután a dietil-étert leöntjük, és a fehér színű söt 300 ml dietil-éterrel mossuk, ezt az oldószert is leöntjük.

A szilárd maradékhoz sójeges fürdőben, lassan hozzáadjuk 218 g nátrium-hidroxid 1 liter vízzel ké-

szült oldatát. Az így kapott, fehér színű, szilárd anyagot tartalmazó, sűrű elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk.

A nyersterméket, a 7-metil-7-azabicyclo[4.1.0]heptánt egy Isomantle fűtőkráttal úgy desztilláljuk le, hogy egy választótölcsérből folyamatosan vizet adagolva a desztilláló elegyet körülbelül állandó térfogaton tartjuk. 600 ml desztillátum összegyűjtése után a desztillátumot szilárd nátrium-hidroxiddal telítjük, ötször 200 ml dietil-éterrel kirázzuk, a szerves részt magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert egy forgó rendszerű desztilláló készülékben ledesztilláljuk.

A maradékot vizsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson, desztilláló kapillárisal desztilláljuk, a szedőedényt jeges fürdőben tartjuk. Így módon 67 g (hozam: 37%) terméket kapunk, fp.: 38 °C (vizsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson, desztilláló kapillárisal).

c) lépés

transz-N-Metil-2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil-amin

7,0 g (0,063 mól) 7-metil-7-azabicyclo[4.1.0]heptán, 17,92 g (0,25 mól) pirrolidin, 10 ml víz és 0,16 g ammónium-klorid elegyét 21 órán át keverve forraljuk. Utána a kapott oldatot lehűtjük, szilárd nátrium-hidroxidot adunk hozzá, és háromszor 50 ml dietil-éterrel kirázzuk. A dietil-éteres részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott, barna színű olajat nagymértékben csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így módon szintelen olaj formájában 6,0 g terméket kapunk, fp.: 95 °C.

d) lépés

transz-N-Metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid

192 mg (1 millimól) benzo[b]tiofén-4-ecetsavból kiindulva, és a fenti B) általános módszer szerint eljárva állítjuk elő az amid-monohidrokloridot, súlya: 376 mg (hozam: 96%).

$\nu_{\max, C=O}$: 1640 cm^{-1} .

2. példa

transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-indol-3-acetamid-monohidroklorid

a) lépés

A transz-N-metil-2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil-amin az 1. példa c) lépésében leírt módon állítjuk elő.

b) lépés

transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-3-acetamid-monohidroklorid

0,368 g transz-N-metil-2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil-amin feloldunk 10 ml diklór-metánban, és az oldathoz szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadjuk a 0,35 g indol-3-ecetsavból tionil-kloriddal készült savklorid 10 ml diklór-metánnal készült oldatát. A reakcióelegyet 5 órán át állni hagyjuk, majd erélyes keverés közben dietil-étert adunk hozzá mindaddig, míg már nem válik ki több csapadék. Ezután az elegyet további 1 órán át erélyesen keverjük, majd a csapadékot kiszűrjük, 1 órán át szárítószekrényben, csökkentett nyomáson, 90 °C hőmérsékleten szárítjuk, és egy előre megszáritott

vegyben tároljuk. Ez a termék barna színű, viszkózus folyadék, súlya: 300 mg.

3. példa

transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-3-acetamid (szabad bázis)

1,05 g 1H-indol-3-ecetsavat (Aldrich) és transz-N-metil-2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil-amint feloldunk 30 ml tetrahidrofuránban, és az oldathoz hozzáadunk 1,24 g diciklohexil-karbidimidet. A kapott oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, ezalatt fehér színű csapadék válik ki. Az oldatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldószeret ledesztilláljuk. Az olajos maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként dietil-étert használunk. Így módon fehér színű, szilárd anyag formájában 1,3 g terméket kapunk, op.: 175–178 °C.

Ezt a terméket előnyösen az alábbi módszerrel állítjuk elő:

transz-(±)-N-Metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-3-acetamid

0,7 g (4 millimól) indol-3-ecetsavat feloldunk tetrahidrofuránban és az oldathoz hozzáadunk 0,7 g karbonil-diimidazolt. Az oldatot felforraljuk, majd 5 percig állni hagyjuk. Ezután hozzáadunk 0,73 g (4 millimól) transz-(±)-N-metil-2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil-amint.

Az oldatot 5 percig forraljuk, majd betöményítjük és főlegesen vett, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Az oldatot dietil-éter és etil-acetát elegyével háromszor kirázzuk, az egyesített szerves részeket vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószer ledesztilláljuk. Így módon fehér színű, lemezes kristályok formájában 0,76 g (hozam: 56%) amidot kapunk, op.: 189–190,5 °C.

$\nu_{\max, C=O}$: 1605 cm^{-1} .

4. példa

transz-(±)-N-Metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-3-propionamid-monohidroklorid

0,752 g (4 millimól) indol-3-propionsavból kiindulva és a fenti C) általános módszer szerint eljárva állítjuk elő az amid-monohidrokloridot, amely fehér színű, kristályos anyag, súlya: 0,65 g (hozam: 42%), op.: 143,5–145 °C.

5. példa

transz-(±)-N-Metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-3-vaicsav-amid-bisz-hidrogén-szulfát

406 mg (2 millimól) indol-3-vaicsavat a fenti D) általános módszerben leírt módon 356 mg (2 millimól) karbonil-diimidazollal és 364 mg (millimól) diaminnal kezelünk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd további 20 órán át forraljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán, etanol és 0,88 fajsúlyú ammónium-hidroxid-oldat 18:2:1 arányú elegyének alsó fázisát használjuk. Így módon tiszta szabad bázist kapunk.

A bisz-hidrogén-szulfátot az amin dietil-éteres oldatának hozzáadásával állítjuk elő, a termék na-

gyon nedvszívó, szilárd anyag. Súlya: 190 mg (hozam: 20%).

$\nu_{\max}$: 1635 cm^{-1} . Op.: 106–112 °C.

6. példa

transz-(±)-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-1-acetamid

175 mg (1 millimól) 1H-indol-1-ecetsav 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához erélyes keverés közben, –15 °C hőmérsékleten hozzáadunk 139 ml (1 millimól) trietil-amint. Ezután az elegyhez hozzáadunk 96 ml (1 millimól) klórhangyasav-etil-észtert, és a reakcióelegyet 5 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 182 mg (1 millimól) transz-(±)-N-metil-2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil-amin 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és az elegyet fél órán át –15 °C hőmérsékleten, majd további fél órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet kis térfogatra betöményítjük, a maradékot feloldjuk 50 ml etil-acetátban, és az oldatot háromszor 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Ezután a szerves részt magnézium-szulfáton megszáritjuk, és a maradékot dietil-éter és diklór-metán elegyből átkristályosítjuk. Így módon 100 mg (hozam: 32%) amidot kapunk.

$\nu_{\max, C=O}$: 1635 cm^{-1} .

7. példa

transz-(±)-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-5-acetamid

203 mg (1 millimól) 2,3-dimetil-1H-indol-5-ecetsav 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához erélyes keverés közben, –15 °C hőmérsékleten hozzáadunk 139 ml (1 millimól) trietil-amint. Utána hozzáadunk 96 ml (1 millimól) klórhangyasav-etil-észtert, és az elegyet 5 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 182 mg (1 millimól) transz-(±)-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil-amin 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és a reakcióelegyet fél órán át –15 °C hőmérsékleten, majd fél órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet kis térfogatra betöményítjük, a maradékot feloldjuk 50 ml etil-acetátban, és az oldatot háromszor 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves részt magnézium-szulfáton megszáritjuk, és a maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk. Így módon 204 mg (hozam: 56%) amidot kapunk.

$\nu_{\max, C=O}$: 1615 cm^{-1} . Op.: 170–177 °C.

8. példa

transz-(±)-N,N'-Dimetil-ciklohexán-1,2-diamin

36,1 g N-metil-azabicyclo[4.1.0]heptán, 162 ml 23–30%-os vizes metil-amin-oldat és 0,50 g ammónium-klorid elegyét 21,5 órán át 94–99 °C hőmérsékletű olajfürdőben erélyesen keverjük. Utána a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk 10 g nátrium-hidroxidot, és négyszer 100 ml dietil-éterrel kirázzuk. Az egyesített dietil-éteres részekről az oldószer ledesztilláljuk, és a maradékot ugyancsak ledesztilláljuk. Így módon 18 g (hozam: 39%) tiszta transz-(±)-N,N'-dimetil-ciklo-

xán-1,2-diamint kapunk. fp.: 78 °C/1,87x103 Pa, ez a termék 17°C-on állva megszilárdul.

Analízis a $C_8H_{18}N_2$ képlet alapján:

számított: C: 67,55, H: 12,75, N: 19,70%;
talált: C: 67,50, H: 13,10, N: 19,65%.

9. példa

transz-(±)-N-Metil-N-[2-(metil-amino)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid
4,65 g (24 millimól) benzo[b]tiofén-4-ecetsav és 3,95 g (24 millimól) karbonil-diimidazol 20 ml tetrahidro-furánnal készült oldatát félórán át forraljuk, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük és 25 perc alatt hozzácepegtetjük 3,0 g (21 millimól) transz-(±)-N,N'-dimetil-ciklohexán-1,2-diamin 10 ml tetrahidrofuránnal készült, -13 °C hőmérsékleten kevert oldatához. Ezután a reakcióelegyet további 2 órán át keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk 100 ml diklór-metánban, és az oldatot 100 ml vizes kálium-karbonát-oldattal, majd 100 ml vízzel mossuk. A szerves részből az oldószert ledesztillálva olajos maradékot kapunk, melyet Waters 500 Prep jelzésű szilikagélén, nagynyomású folyadék-kromatográfiával tisztítunk, eluensként etil-acetát, metanol és trietil-amin 80:20:1 arányú elegyét használjuk. Így módon világossárga színű olaj formájában 3,3 g terméket kapunk.

$\nu_{\max}$ (folyadékfilm): 3320, 1635 cm^{-1} .

Sósavas só előállítás: L) módszer

A fenti 3,3 g súlyú olajat feloldjuk 100 ml dietil-éterben, az oldatot egy vattacsomón átszűrjük, majd savas kémhatásig dietil-éteres sósav oldatot adunk hozzá. A kivált, fehér színű csapadékot kiszűrjük és dietil-éterrel mossuk. Így módon 3,0 g (hozam: 40%) transz-(±)-N-metil-N-[2-(amino-metil)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidrokloridot kapunk. Op.: 208—229 °C.

10. példa

transz-(±)-N-(2-[(ciklopropil-metil)-metil-amino]-ciklohexil)-N-metil-benzo[b]tiofén-4-acetamid-mono-hidroklorid

200 mg (0,57 millimól) transz-(±)-N-metil-N-[2-(amino-metil)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid-mono-hidroklorid 10 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 10%-os vizes kálium-karbonát-oldatot, és így felszabadítjuk a megfelelő amint. Az így kapott olajat feloldjuk 1 ml diklór-metánban, hozzáadunk 0,15 ml (1,1 millimól) trietil-amin és 220 mg (1,6 millimól) bróm-metil-ciklopropánt, és a reakcióelegyet 26 órán át forraljuk. Ezután az elegyet 70 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 10 ml 10%-os vizes kálium-karbonát-oldatba öntjük. Ezután háromszor 15 ml diklór-metánnal kirázzuk, így módon olajos terméket kapunk. Ezt az olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és trietil-amin 100:1 arányú elegyét használjuk. Így módon 200 mg (hozam: 90%) transz-(±)-N-(2-[(cikloprop-metil)-metil-amino]-ciklohexil)-N-metil-benzo[b]tiofén-4-acetamidot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3): 0,7—0,0 (5H, m).

$\nu_{\max}$ (folyadékfilm): 3080, 1635 cm^{-1} .

250 mg így kapott olajból a fenti L) módszerben leírt módon készítünk sósavas sót, amelyet diklór-metán és dietil-éter elegyből kristályosítunk át. Így módon fehér színű, szilárd anyag formájában 200 mg (hozam: 73%) terméket kapunk, op.: 229—234 °C.

11. példa

transz-(±)-N-metil-N-(2-[metil-(2-propenil)-amino]-ciklohexil)-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid

400 mg (1,13 mól) transz-(±)-N-metil-N-[2-(metil-amino)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid-mono-hidroklorid 10 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 30 ml vizes kálium-karbonát-oldatot, és így felszabadítjuk a megfelelő amint. Az így kapott olajat feloldjuk 10 ml etanolban, hozzáadunk 1 ml diklór-metánt, majd 0,3 ml (2,2 millimól) trietil-amin és 257 mg (2,1 millimól) allil-bromidot. A reakcióelegyet 6 órán át 50—60 °C hőmérsékletű olajfürdőben keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 10%-os vizes kálium-karbonát-oldat és diklór-metán között megosztjuk. A szerves részből olajos terméket kapunk, amelyet szilikagélén kromatografálunk, eluensként etil-acetát és trietil-amin 100:1 arányú elegyét használjuk. Így módon transz-(±)-N-metil-N-[2-[metil-(2-propenil)-amino]-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamidot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3): 6,0—4,3 (3H, m).

$\nu_{\max}$ (folyadékfilm): 1637 cm^{-1} .

A sósavas sót a fenti L) módszerrel állítjuk elő, és diklór-metán és dietil-éter elegyből kristályosítjuk át. Így módon fehér színű, szilárd anyag formájában 170 mg (hozam: 57%) terméket kapunk, op.: 209—211,5 °C.

12. példa

transz-(±)-N-Metil-2-(piperidin-1-il)-ciklohexil-amin

5,0 ml (39 millimól) N-metil-azabicyclo[4.1.0]-heptán, 3,9 ml (39 millimól) piperidin és 0,2 g ammónium-klorid 0,4 ml vízzel készült oldatának elegyét 5,5 órán át forraljuk. A nyersterméket golyóscsöves desztilláló készülékben, 2,66x10³ Pa nyomáson 210 °C hőmérsékletű fürdőben ledesztilláljuk. Így módon színtelen folyadék formájában 3,2 g (hozam: 42%) transz-(±)-N-metil-2-(piperidin-1-il)-ciklohexil-amin kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3): 2,34 (3H, s).

13. példa

transz-(±)-N-metil-N-[2-(piperidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid

0,50 g (2,6 millimól) benzo[b]tiofén-4-ecetsav és 0,46 g (2,8 millimól) karbonil-diimidazol 5 ml tetrahidro-furánnal készült oldatához keverés közben hozzáadunk 0,46 g (2,3 millimól) transz-(±)-N-metil-2-(piperidin-1-il)-ciklohexil-amin 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. A reakcióelegyet 5 percig forraljuk, majd csökkentett nyomáson

betöményítjük. A betöményített elegyet 30 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és kétszer 20 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az így kapott olajat dietil-éterrel eldörzsölve kristályos, szilárd anyag formájában 610 mg (hozam: 72%) transz-(±)-N-metil-N-[2-(piperidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamidot kapunk.

$\nu_{\max, C=O}$ (folyadékfilm): 1635 cm^{-1} .

370 mg (1,0 millimól) így kapott aminból a fenti L) módszerrel készítünk sósavas sót, és a sót diklór-metán és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Így módon fehér színű, szilárd anyag formájában 0,40 g (hozam: 98%) terméket kapunk. Op.: 221–231 °C.

14. példa

transz-(±)-N-Metil-N-[[2-(metil-[(tetrahydrofuran-2-il)-metil]-amino)-ciklohexil]]-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid

120 mg (0,34 millimól) transz-(±)-N-metil-N-[2-(metil-amino)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid 10 ml diklór-metánnal készült oldatát telített vizes nátrium-karbonát-oldattal kezeljük, és így felszabadítjuk a megfelelő amint. Az így kapott olajat feloldjuk dimetil-formamidban, és hozzáadunk 68 mg (0,41 millimól) tetrahydrofurfuril-bromidot és 43 mg (0,5 millimól) nátrium-hidrogén-karbonátot. A reakcióelegyet 20 órán át 95–110 °C hőmérsékletű olajfürdőben keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 15 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A vizes elegyet kétszer 15 ml diklór-metánnal kirázzuk és az így kapott terméket szilikagélén kromatografáljuk, eluensként etil-acetát, hexán és trietil-amin 70:30:1 arányú elegyét használjuk. Így módon színtelen olaj formájában 43 mg (hozam: 32%) transz-(±)-N-metil-N-[2-(metil-[(tetrahydrofuran-2-il)-metil]-amino)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamidot kapunk.

Tömegspektrum: m/e: 400 (M^+), 329, 286, 195, 147.

E termék vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata (futtató elegy: etil-acetát, hexán és trietil-amin 50:50:1 arányú elegye; többszöri futtatás) azt mutatja, hogy két összetevőből áll.

42 m (0,10 millimól) így kapott aminból a fenti L) módszerrel készítünk sósavas sót, így módon fehér színű, szilárd anyag formájában 13 mg (hozam: 28%) terméket kapunk. Op.: 112–119 °C.

15. példa

2-(benzo[b]tiofén-4-il)-propionsav

0,60 g (3,1 millimól) benzo[b]tiofén-4-ecetsav 10 ml tetrahydrofuran és 4 ml dimetil-szulfid elegyével készült oldatához keverés közben, jeges fürdőben hozzáadunk 4,0 ml 1,6 mólos hexános n-butillitium-oldatot (6,4 millimól). A reakcióelegyet 40 percig 0 °C hőmérsékleten tartjuk, majd a kapott oldathoz hozzáadunk 190 ml (3,1 millimól) metil-jodidot, és az elegyet 3,3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékként kapott, piros színű olajat 50 ml 5%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatba öntjük. Az oldatot háromszor 30 ml dietil-

éterrel mossuk, majd a vizes részt tömény salétromsavval megsavanyítjuk és háromszor 50 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az így kapott 0,65 g súlyú, vörös színű olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 70:30 arányú elegyét használjuk, amelyhez 0,5% ecetsavat is adunk. Így módon majdnem fehér színű, szilárd anyag formájában 0,26 g (hozam: 38%) 2-(benzo[b]tiofén-4-il)-propionsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3): 11,4 (1H, s); 8,0–7,0 (5H, m), 4,28 (1H, q, J=7Hz), 1,62 (3H, d, J=7Hz).

16. példa

transz-(±)-N-Metil-N-(pirrolidin-2-il-ciklohexil)-benzo[b]tiofén-4-il)-2-propionamid

98 mg (0,47 millimól) 2-(benzo[b]tiofén-4-il)-propionsav és 78 mg (0,48 millimól) karbonil-diimidazol 0,5 ml tetrahydrofuranal készült oldatát fél órán át keverés közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és hozzáadjuk 76 mg (0,42 millimól) transz-(±)-N-metil-2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil-amin 0,5 ml tetrahydrofuranal készült oldatát. Az elegyet 5,5 órán át forraljuk, majd 30 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A vizes elegyet kétszer 20 ml diklór-metánnal kirázzuk, majd az így kapott olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként etil-acetát, hexán és trietil-amin 50:50:1 arányú elegyét használjuk. Így módon 100 mg (hozam: 64%) transz-(±)-N-metil-N-(pirrolidin-2-il-ciklohexil)-benzo[b]tiofén-4-il)-2-propionamidot kapunk.

$\nu_{\max, C=O}$ (folyadékfilm): 1638 cm^{-1} .

E termék vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata (futtató elegy: etil-acetát, hexán és trietil-amin 50:50:1 arányú elegye) azt mutatja, hogy két összetevőből áll.

80 mg (0,22 millimól), így kapott, diasztereoizomerek keverékéből álló aminból a fenti L) módszerrel állítjuk elő a sósavas sót, így módon fehér színű, szilárd anyag formájában 70 mg (hozam: 78%) terméket kapunk. Op.: 229–241 °C.

17. példa

transz-(±)-N-(2-[(1,1-Dimetil-2-propenil)-metil-amino]-ciklohexil)-N-metil-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid és transz-(±)-N-metil-N-(2-[metil-(3-metil-2-butenil)-amino]-ciklohexil)-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid

330 mg (1,04 millimól) transz-(±)-N-metil-N-[2-(metil-amino)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid 2 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 140 ml 1-bróm-3-metil-2-butént és 160 mg (1,9 millimól) nátrium-hidrogén-karbonátot és az elegyet másfél órán át forraljuk. Utána 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és kétszer 10 ml diklór-metánnal kirázzuk. A nyersterméket szilikagélén kromatografáljuk, eluensként etil-acetát, hexán és trietil-amin 70:30:1 arányú elegyét használjuk. Így módon olaj formájában 260 mg (hozam: 65%) terméket kapunk. $\nu_{\max, C=O}$ (folyadékfilm): 1640 cm^{-1} .

E termék a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata (futtató elegy: etil-acetát, hexán és trietil-amin

70:30:1 arányú elegye) szerint egységes, de az ^1H -NMR-spektrum szerint a cím szerinti két vegyületből áll.

A sósavas só a fenti L) módszerrel állítjuk elő, és diklór-metán és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk át. Így módon fehér színű, szilárd anyag formájában 0,27 g (hozam: 94%) cím szerinti vegyületet kapunk, amely az ^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) szerint a transz-($\pm$)-N-(2-[(1,1-dimetil-2-propenil)-metil-amino]-ciklohexil)-N-metil-benzol[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid és transz-($\pm$)-N-metil-N-(2-[metil-(3-metil-2-butanil)-amino]-ciklohexil)-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid 5:2 arányú keveréke. Op.: 170,5—183 °C.

18. példa

transz-($\pm$)-N-Metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-3-acetamid-monohidroklorid

384 mg (2 millimól) benzo[b]tiofén-3-ecetsavból kiindulva, és a fenti A) általános módszer szerint eljárva állítjuk elő az amid-monohidrokloridot, súlya: 716 mg (hozam: 91%).

$n_{\text{D}}^{\text{max}}, \text{C-O}$: 1645 cm^{-1} . Op.: 221—221,5 °C.

19. példa

transz-($\pm$)-N,2-Dimetil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzofurán-3-acetamid-monohidroklorid

380 mg (2 millimól) 2-metil-benzofurán-3-ecetsavból kiindulva, és a fenti a) módszer szerint eljárva állítjuk elő az amid-monohidrokloridot. Súlya: 606 mg (hozam: 78%).

$n_{\text{D}}^{\text{max}}, \text{C-O}$: 1645 cm^{-1} . Op.: 225—229 °C.

20. példa

transz-($\pm$)-N-Metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indén-3-acetamid-monohidroklorid

174 mg (1 millimól) 1H-indén-3-ecetsavból kiindulva, és a fenti C) általános módszer szerint eljárva állítjuk elő az amidot. A nyersterméket feloldjuk 5 ml diklór-metánban, és savas kémhatásig dietil-éteres sósav-oldatot adunk hozzá. Ezután dietil-étert adunk az elegyhez mindaddig, míg már nem válik ki több csapadék. A terméket kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és éjszakán át csökkentett nyomáson, 70 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így módon 80 mg (hozam: 21%) amid-monohidrokloridot kapunk.

$n_{\text{D}}^{\text{max}}, \text{C-O}$: 1640 cm^{-1} . Op.: 205—214 °C (bolik).

21. példa

transz-($\pm$)-N-metil-3-fenil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzofurán-5-acetamid-monohidroklorid

252 mg (1 millimól) 3-fenil-benzofurán-5-ecetsavból kiindulva, és a fenti B) általános módszer szerint eljárva állítjuk elő az amid-monohidrokloridot. Így módon 363 mg (hozam: 80%) terméket kapunk.

$n_{\text{D}}^{\text{max}}, \text{C-O}$: 1640 cm^{-1} . Op.: 211—215 °C.

22. példa

transz-($\pm$)-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indén-2-acetamid-monohidroklorid

174 mg (1 millimól) 1H-indén-2-ecetsavból kiindulva, és a fenti C) módszer szerint eljárva állítjuk elő az amidot. A nyersterméket feloldjuk 3 ml diklór-metánban, és az oldathoz savas kémhatásig dietil-éteres sósav-oldatot adunk. Utána az elegyhez dietil-étert adunk mindaddig, míg már nem válik ki több csapadék. A terméket kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és éjszakán át szárítószekrényben, csökkentett nyomáson, 70 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így módon 110 mg (hozam: 29%) amid-monohidrokloridot kapunk.

$n_{\text{D}}^{\text{max}}, \text{C-O}$: 1645 cm^{-1} . Op.: 181—185 °C.

23. példa

transz-($\pm$)-N-Metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-3-(2-tienil)-benzo[b]tiofén-7-acetamid-monohidroklorid

215 mg (0,75 millimól) 3-(2-tienil)-benzo[b]tiofén-7-ecetsavból kiindulva, és a fenti C) módszer szerint eljárva állítjuk elő az amidot. A nyersterméket feloldjuk 3 ml diklór-metánban, és az oldathoz savas kémhatásig dietil-éteres sósav-oldatot adunk. Utána az elegyhez dietil-étert adunk mindaddig, míg már nem válik ki több csapadék. A terméket kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és éjszakán át szárítószekrényben, csökkentett nyomáson, 80 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így módon 200 mg (hozam: 54%) amid-monohidrokloridot kapunk.

$n_{\text{D}}^{\text{max}}, \text{C-O}$: 1635 cm^{-1} . Op.: 246—252 °C.

24. példa

transz-($\pm$)-N-Metil-3-fenil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-5-acetamid-mono-hidroklorid

268 mg (1 millimól) 3-fenil-benzo[b]tiofén-5-ecetsavból kiindulva, és a fenti B) módszer szerint eljárva állítjuk elő az amid-monohidrokloridot. Így módon 329 mg (hozam: 70%) terméket kapunk. $n_{\text{D}}^{\text{max}}, \text{C-O}$: 1645 cm^{-1} . Op.: 212—215,5 °C.

25. példa

transz-($\pm$)-N-metil-7-propil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid

234 mg (1 millimól) 7-propil-benzo[b]tiofén-4-ecetsavból kiindulva, és a fenti B) módszer szerint eljárva állítjuk elő az amid-monohidrokloridot. Így módon 423 mg (hozam: 97%) terméket kapunk.

$n_{\text{D}}^{\text{max}}, \text{C-O}$: 1635 cm^{-1} . Op.: 252—258 °C.

26. példa

transz-($\pm$)-2-(Benzo[b]tiofén-3-il-oxi)-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-acetamid-monohidroklorid

104 mg (0,5 millimól) (benzo[b]tiofén-3-il-oxi)-ecetsavból kiindulva, és a fenti D) módszer szerint eljárva állítjuk elő az amidot. A nyersterméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluensként etil-acetát és hexán 1:1 arányú, és 1% trietil-amint tartalmazó elegyét használjuk. A kapott oldatról az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk 3 ml diklór-metánban. Az oldathoz savas kémhatásig dietil-éteres sósav-oldatot adunk, majd dietil-étert adunk hozzá mindaddig, míg már nem válik ki

több csapadék. A terméket kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és éjszakán át szárítószekrényben, csökkentett nyomáson, 70 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így módon 49 mg (hozam: 24%) amid-monohidrokloridot kapunk.

$\nu_{\max, C=O}$: 1660 cm^{-1} . Op.: 144–145 °C.

27. példa

transz-(±)-N,5-Dimetil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-3-acetamid-monohidroklorid

206 mg (1 millimól) 5-metil-benzo[b]tiofén-3-ecetsavból kiindulva, és a fenti B) általános módszer szerint eljárva állítjuk elő az amid-monohidrokloridot. Így módon 349 mg (hozam: 86%) terméket kapunk.

$\nu_{\max, C=O}$: 1640 cm^{-1} . Op.: 200–215 °C.

28. példa

transz-(±)-5-Klór-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-3-acetamid-monohidroklorid

226,5 mg (1 millimól) 5-klór-benzo[b]tiofén-3-ecetsavból kiindulva, és a fenti B) módszer szerint eljárva állítjuk elő az amid-monohidrokloridot. Így módon 374 mg (hozam: 87%) teréket kapunk.

$\nu_{\max, C=O}$: 1635 cm^{-1} .

29. példa

transz-(±)-N-Metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-N1-oxido-benzo[b]tiofén-4-acetamid

0,41 g transz-(±)-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid 10 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 100 mg m-klór-perbenzoesavat, és az elegyet 50 percig 0 °C hőmérsékleten keverjük. Utána hozzáadunk további 153 mg m-klór-perbenzoesavat, és a reakcióelegyet további 60 percig keverjük. Ezután 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és kétszer 10 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az így kapott, fehér színű, szilárd anyagot diklór-metán és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így módon 0,31 g (hozam: 72%) tiszta transz-(±)-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-N1-oxido-benzo[b]tiofén-4-acetamidot kapunk, op.: 149–151 °C.

30. példa

transz-(±)-N-Metil-N[2-[metil-(2-propinil)-amino]-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid

450 mg transz-(±)-N-metil-N-[(metil-amino)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid-monohidroklorid 20 ml diklór-metánnal készült oldatát telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük, és így felszabadítjuk a megfelelő amint. Az így kapott olajat feloldjuk 2,5 ml diklór-metánban, és az oldathoz hozzáadunk 250 l 80%-os, toluolos propargil-bromid-oldatot, és 0,20 ml trietil-amint. Az elegyet 17 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd hozzáadunk 200 mg kálium-karbonátot, és további 18 ml diklór-metánt. Másfél nap múlva az oldatot leöntjük a szilárd részekről, és az oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadunk további 150 ml

80%-os toluolos propargil-bromid-oldatot. További 12 óra múlva ezt az oldatot 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és a vizes elegyet kétszer 20 ml diklór-metánnal kirázzuk. A kapott terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és metanol 4:1 arányú, és 1% trietil-amint tartalmazó elegyét használjuk. Így módon 220 mg (hozam: 49%) transz-(±)-N-metil-N-[2-[metil-(2-propinil)-amino]-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamidot kapunk.

$\nu_{\max}(\text{folyadékfilm})$: 3300, 3225, 2110, 1630 cm^{-1} .

220 mg így kapott termékből a fenti L) módszerrel készítünk sósavas sót, így módon fehér színű, szilárd anyag formájában 230 mg (hozam: 93%) terméket kapunk. Op.: 209–211,5 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

20

1. Eljárás az (I) általános képletű transz-1,2-diamino-ciklohexil-származékok — ahol

R_1 jelentése metilcsoport és

25

R_2 jelentése hidrogénatom, ciklopropil-metilcsoport, vagy 2-propinil-csoport vagy (a) vagy (c) általános képletű csoport, ahol R_3 és R_4 jelentése azonos és hidrogénatom vagy metilcsoport; vagy

R_1 és R_2 együttesen 4, 5 vagy 6 szénatomos polimetilén láncot képez,

30

n jelentése 0, 1 vagy 2;

X jelentése oxigénatom vagy - CHR_5 általános képletű csoport, ahol a képletben R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

35

A jelentése (f) általános képletű csoport, ahol Y jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom, egy vagy két 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, fenil- vagy tienilcsoport, és

40

Z jelentése oxigénatom, kénatom, metilén-csoport vagy - NH -képletű csoport; vegyületek és N^1 -oxido-származékaik vagy gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*,

45

hogy valamely (II) általános képletű, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, vegyületet egy (III) általános képletű, ahol n , X , Y és Z jelentése a fenti, karbonsavval vagy ennek reakcióképes származékával reagáltatjuk, és kívánt esetben a kapott olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R_1 jelentése metilcsoport, R_2 jelentése hidrogénatom, X és A jelentése a tárgyi kör szerinti, egy másik (I) általános képletű vegyülettel alakítjuk, ahol a képletben X és

50

A jelentése a fenti, R_2 jelentése ciklopropil-metil- vagy 2-propinil-csoport vagy (a) vagy (c) képletű csoport, ciklopropil-metil- vagy 2-propinil-halogeniddel vagy az (a) vagy a (c) általános képletű csoportokat hordozó halogenidekkel történő, reagáltatásával és/vagy savaddíciós sóvá, vagy N^1 -oxido-származékká alakítjuk.

60

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek N^1 -oxido-származékainak vagy gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

65

3. A 2. igénypont szerinti eljárás transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]- N^1 -oxido-benzo[b]tiofén-4-acetamid előállítására, *azzal jelle-*

mezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű, ahol a képletben X, n, R és R₂ az 1. igénypont szerinti, A jelentése (f) általános képletű csoport, ahol Z jelentése oxigénatom, vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű, ahol a képletben X, n, R₁ és R₂ az 1. igénypont szerinti, A jelentése (f) általános képletű csoport, ahol Z jelentése kénatom, vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű, ahol a képletben X, n, R₁ és R₂ az 1. igénypont szerinti, A jelentése (f) általános képletű csoport, ahol Z jelentése metilén-csoport, vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű, ahol a képletben X, n, R₁ és R₂ az 1. igénypont szerinti, A jelentése (f) általános képletű csoport, ahol Z jelentése -NH- csoport, vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

8. A 4. igénypont szerinti eljárás
transz-N,2-dimetil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzofurán-3-acetamid;
transz-N-metil-3-fenil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzofurán-5-acetamid
és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

9. Az 5. igénypont szerinti eljárás
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-3-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(metil-amino)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-metil-(2-propenil)-amino]-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-[2-(ciklopropil-metil)-metil-aminol]-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-metil-(2-propinil)-amino]-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-metil-7-propil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-7-acetamid;

transz-N-metil-3-fenil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-5-acetamid;
transz-N-metil-N-[2-(piperidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;

5 transz-N-metil-N-[2-metil-(tetrahydro-furán-2-il)-metil/-amino/-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;

10 transz-N-metil-N-[2-metil-(3-metil-2-butenil)-amino/-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-acetamid;
transz-N-[2-(1,1-dimetil-2-propenil)-metil-amino/-ciklohexil]-N-metil-benzo[b]tiofén-4-acetamid;

15 transz-N,5-dimetil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-3-acetamid;

transz-5-klór-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-3-acetamid;

transz-N-metil-N-2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-benzo[b]tiofén-4-il-2-propionamid;

20 transz-2-(benzo[b]tiofén-3-il-oxi)-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-acetamid

és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

25 10. A 6. igénypont szerinti eljárás
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indén-3-acetamid és

transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indén-2-acetamid

30 és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

11. A 7. igénypont szerinti eljárás
transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-3-acetamid;

35 transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-3-propionamid;

transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-3-vajsav-amid;

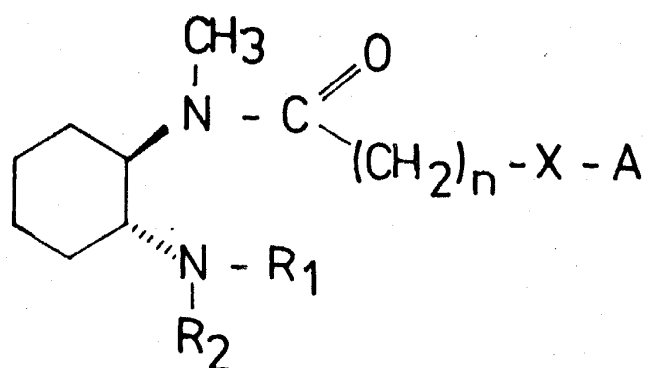
40 transz-N-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-1H-indol-1-acetamid;

transz-N-[2-(pirrolidin-1-il)-ciklohexil]-N,2,3-trimetil-1H-indol-5-acetamid

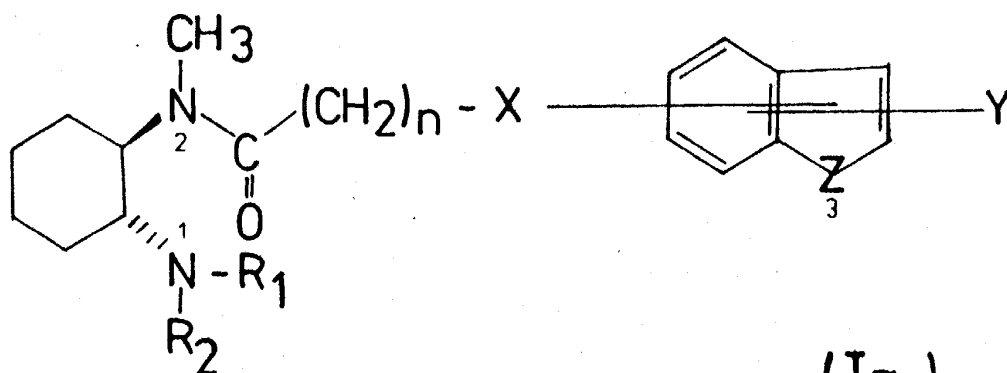
45 és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületet reagáltatjuk.

12. Eljárás az emlősökön fájdalom csillapítására használható gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek — X, n, R₁ R₂, A jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottakkal — a hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét gyógyászatiilag elfogadható vivőanyaggal gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

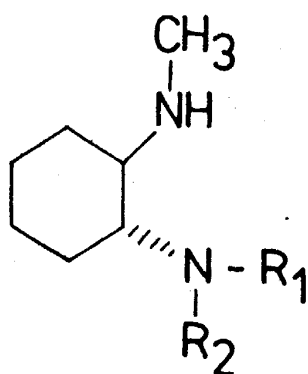
HU 200162 B
 Int. Cl5: C 07 C 233/41, C 07 C 235/30,
 C 07 D 209/18, C 07 D 307/78, C 07 D 333/52,
 C 07 D 411/04, A 61 K 31/16, A 61 K 31/40, A
 61 K 31/38, A 61 K 31/34



(I)

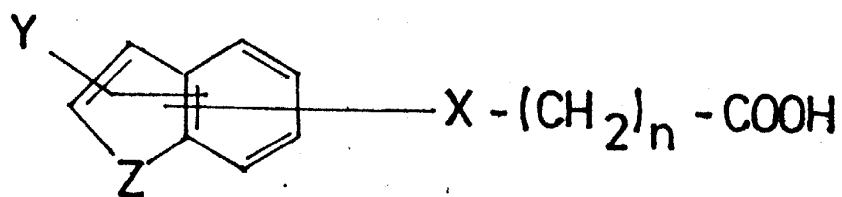


(Ia)

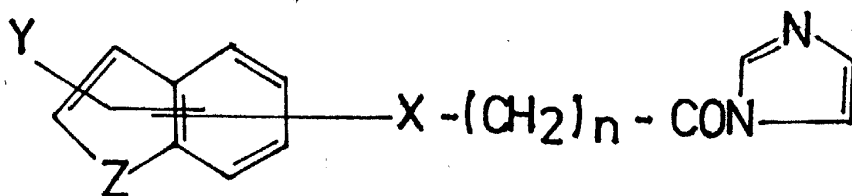


(II)

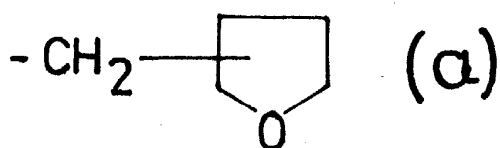
HU 200162 B
 Int. Cl5: C 07 C 233/41, C 07 C 235/30,
 C 07 D 209/18, C 07 D 307/78, C 07 D 333/52,
 C 07 D 411/04, A 61 K 31/16, A 61 K 31/40, A
 61 K 31/38, A 61 K 31/34



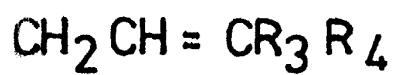
(III)



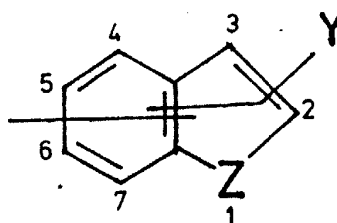
(IV)



(a)



(c)



(f)