

1337/04

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

14320

70741

58.967/SZE

KIVONAT

P-szubsztancia receptor antagonistá hatása,
~~Eljárás aciklusos~~ etilén-diamin-származék P-szubsztancia receptor
ok
antagonista hatású anyagok előállítására

PFIZER INC., NEW YORK, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 09. 18.

Elsőbbsége: 1991. 11. 12. (790,934)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/07730

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/10073

A találmány tárgya *ly* (I) általános képletű vegyületek és
gyógyszerészetileg elfogadható sóik,
ahol az általános képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, telített karbocik-
lusos kondenzált vagy áthidalt csoport vagy benzilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy (XIV) általá-
nos képletű csoport,

~~R⁸ és R⁹ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogén-
atom, aminocsoport, karboxilcsoport, karboxil-1-6 szénatomszámú
alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, di-1-6
szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-
csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, 1-6 szén-
atomszámú alkoxi-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-
-karbonil-1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú
alkil-karboniloxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-1-6
szénatomszámú alkiloxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbo-~~

~~nil-csoport, 1-6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú~~
 alkilcsoport, 3-7 szénatomszámú cikloalkil-csoport, arilcsoport,
 fenil-2-6 szénatomszámú alkil-csoport, benzhidril-csoport és
~~benzilcsoport, amelyek kívánt esetben szubsztituáltak lehetnek~~
 vagy R^1 és R^2 jelentése a nitrogénatommal együttesen telített
 vagy telítetlen monociklusos kívánt esetben szubsztituált gyűrű,
 amely 3-8 szénatomot tartalmaz;

R^4 jelentése fenilcsoport, naftilcsoport, heteroaril-csoport
 vagy cikloalkil-csoport, amelyek kívánt esetben szubsztituáltak
 lehetnek;

R^3 jelentése hidrogénatom, 3-8 szénatomszámú cikloalkil-
 -csoport, 1-6 szénatomszámú ~~egyenes vagy elágazó szénláncú~~
 alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely kívánt esetben szubsztituált lehet;

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport
 vagy fenilcsoport, amely kívánt esetben szubsztituált lehet;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú ~~egyenes vagy~~
~~elágazó szénláncú~~ alkilcsoport, 3-7 szénatomszámú cikloalkil-
 -csoport, heteroaril-csoport, arilcsoport, fenil-2-6 szén-
 atomszámú alkil-csoport, benzhidril-csoport, benzilcsoport,
 amelyek szubsztituáltak lehetnek;

R^{12} jelentése ~~hidrogénatom~~, 1-3 szénatomszámú alkilcsoport
 vagy fenilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek ~~P szubsztancia receptor~~
~~helyein antagonistá hatással rendelkeznek és~~ alkalmasak a P
 szubsztancia által mediált neurotranszmisszió csökkentésére, így
 az ebből eredő betegségek kezelésére a gyógyszerészetben.

Budaörs

1337/04
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

14333

A

58.967/SZE

B.G. & K.
Nemzetközi
Iroda
Budapest, Üdészráz u. 10.
1023. Fax: 153-3664

Eljárás aciklusos etilén-diamin-származék P szubsztancia receptor
antagonista hatású anyagok előállítására

PFIZER INC., NEW YORK, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló: O'NEILL, Brian T., WESTBROOK,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 09. 18.

Elsőbbsége: 1991. 11. 12. (790,934)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/07730

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/10073

P szubsztancia receptor antagonistá hatású aciklusos etilén-
-diamin-származékok. A találmány tárgya új aciklikus etilén-dia-
min-származékok gyógyszerkészítmények, amelyek ilyen vegyületeket

tartalmaznak és eljárás a vegyületek alkalmazására gyulladásos és központi idegrendszeri betegségek, továbbá számos más betegség kezelésében és megelőzésében. A találmány szerinti gyógyszerészetiileg aktív vegyületek P szubsztancia receptor antagonisták hatásúak. A találmány tárgya továbbá új közbelső termékek, amelyeket a fenti P szubsztancia receptor antagonisták hatású anyagok szintézisében alkalmazunk.

A P szubsztancia egy természetesen előforduló undekapeptid, amely a Tachikinin peptid családhoz tartozik. Az utóbbi peptid családot arról nevezték el, hogy a simaizom szövetre azonnali stimuláló hatást fejt ki. Részletesebben a P szubsztancia farmakológiailag aktív neuropeptid, amely emlősökben található (eredetileg a bélből izolálták) és amely jellemző aminosav szekvenciával rendelkezik, ezt a szekvenciát D. F. Veber és munkatársai a 4,680,283 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben leírták. A P szubsztancia és más tachikinin vegyületek számos betegség patofiziológiájában kifejtett hatását a szakirodalomban részletesen leírták. Pl. a P szubsztanciáról az utóbbi időben kimutatták, hogy szerepet játszik a fájdalom vagy migrén átvitelben [lásd: B.E.B. Sandberg és munkatársai, Journal of Medicinal Chemistry, 25, 1009 (1982)], továbbá kimutatták, hogy szerepet játszik központi idegrendszeri betegségekben, mint pl. a szorongás és a skizofrénia, légzőszervi betegségekben mint pl. az asztma és gyulladásos betegségekben, mint pl. a reumás ízületi gyulladás; továbbá reumás betegségekben, mint pl. az izomreuma és emésztőrendszeri betegségekben, valamint az emésztőrendszer traktus betegségeiben, mint pl. a fekélyesedő vastagbélgyulladás és a Crohn betegség [lásd D. Regoli "Trends in

Cluster Headache," ed F. Sicuteri és munkatársai, Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, 85-95 (1987)]].

A kinuklidin, piperidin, azanorbornán származékokról és hasonló vegyületekről kimutatták, hogy P szubsztancia receptor antagonistá hatással rendelkeznek, ezt az alábbi szakirodalomban írták le: 566,338 számú 1989. 10. 20-án benyújtott amerikai

egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés,

724,268 számú 1991. 07. 01-jén benyújtott amerikai

egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés,

PCT/US 91/02853 számú 1991. 04. 25-én benyújtott PCT szabadalmi bejelentés,

PCT/US 91/03369 számú 1991. 05. 14-én benyújtott PCT szabadalmi bejelentés,

PCT/US 91/05775 számú 1991. 08. 20-án benyújtott PCT szabadalmi bejelentés,

PCT/US 92/00113 számú 1992. 01. 17-én benyújtott PCT szabadalmi bejelentés,

PCT/US 92/03571 számú 1992. 05. 05-én benyújtott PCT szabadalmi bejelentés,

PCT/US 92/03317 számú 1992. 04. 28-án benyújtott PCT szabadalmi bejelentés,

PCT/US 92/04697 számú 1992. 06. 11-én benyújtott PCT szabadalmi bejelentés,

766,488 számú 1991. 09. 26-án benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés,

790,934 számú 1991. 11. 12-én benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés,

PCT/US 92/04002 számú 1992. 05. 19-én benyújtott PCT
szabadalmi bejelentés és
065337/92 számú 1992. 03. 23-án benyújtott Japán
szabadalmi bejelentés.

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek, ahol
az általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomszámú alkilcsoport,
telített 6-10 szénatomszámú karbociklusos gyűrűrendszer, amely
két kondenzált gyűrűt tartalmaz, telített 6-10 szénatomszámú
karbociklusos áthidalt gyűrűrendszer, amely két gyűrűt tartalmaz
vagy benzilcsoport, ahol a fenti benzilcsoport fenilcsoportja
kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat, ahol a
szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, 1-6
szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom
szubsztituenst tartalmazhat és 1-8 szénatomszámú alkoxi-csoport,
amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat;

R^2 jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy a XIV
általános képletű csoport, ahol az általános képletben m
jelentése 0-12 közötti egész szám és ahol bármely $(CH_2)_m$ szén-
-szén egyszeres kötés, ahol az ilyen kötésben lévő szénatomok
egymáshoz és egy másik $(CH_2)_m$ lánchoz tartozó szénatomhoz kötöt-
tek, kívánt esetben helyettesíthetők szén-szén kettős kötéssel
vagy hármas kötéssel, továbbá bármely $(CH_2)_m$ csoport szénatomja,
kívánt esetben R^9 csoporttal szubsztituált lehet;

R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
hidroxilcsoport, halogénatom, aminocsoport, karboxilcsoport,
karboxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú
alkil-amino-csoport, di-1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport,

1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-oxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-csoport, 3-7 szénatomszámú cikloalkil-csoport, ahol a szénatomok egyike kívánt esetben nitrogénatommal, oxigénatommal vagy kénatommal helyettesített lehet; arilcsoport, amely lehet fenilcsoport és naftilcsoport; heteroaril-csoport, amely lehet indanil-csoport, tienil-csoport, furil-csoport, piridil-csoport, tiazolil-csoport, izotiazolil-csoport, oxazolil-csoport, izoxazolil-csoport, tiazolil-csoport, tetrazolil-csoport és kinolil-csoport; fenil-2-6 szénatomszámú alkil-csoport, benzhidril-csoport és benzilcsoport, ahol mindenegyik fenti arilcsoport és heteroarilcsoport, valamint a fenti benzilcsoport fenil-2-6 szénatomszámú alkil-csoport és benzhidril-csoport fenilcsoportja kívánt esetben szubsztituált lehet és egy vagy két szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek, halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, aminocsoport 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karboniloxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-

-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, di-1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, formil-amino-csoport és 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-csoport; továbbá a fenti benzhidril-csoportban egy fenilcsoport kívánt esetben naftil-csoporttal, tienil-csoporttal, furil-csoporttal vagy piridil-csoporttal helyettesített lehet;

vagy R^1 és R^2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogén-atommal együttesen telített vagy telítetlen monociklusos gyűrű, amely 3-8 szénatomot tartalmaz, kondenzált biciklusos gyűrű, amely 6-10 szénatomot tartalmaz, vagy telített áthidalt gyűrűrendszer, amely 6-10 szénatomot tartalmaz;

R^4 jelentése arilcsoport, amely lehet fenilcsoport és naftilcsoport; heteroaril-csoport, amely lehet indanil-csoport, tienil-csoport, furil-csoport, piridil-csoport, tiazolil-csoport, izotiazolil-csoport, oxazolil-csoport, izoxazolil-csoport, triazolil-csoport, tetrazolil-csoport és kinolil-csoport; 3-7 szénatomszámú cikloalkil-csoport, ahol az egyik szénatom kívánt esetben nitrogénatommal, oxigénatommal vagy kénatommal helyettesített lehet; továbbá ahol a fenti arilcsoportok és heteroaril-csoportok mindegyike kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat és a fenti 3-7 szénatomszámú cikloalkil-csoport, kívánt esetben 1, 2 vagy 3 szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben, 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, amely kívánt esetben, 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat;

tituenst tartalmazhat fenilcsoport, amino-csoport, 1-6 szénatom-számú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkiloxi-karbonil-csoport, formilcsoport $\text{CH}_2\text{OR}^{12}$ általános képletű csoport, amino-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, formil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-szulfon-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-szulfon-1-6 szénatomszámú alkil-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 3-8 szénatomszámú cikloalkil-csoport, 1-6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-csoport vagy fenilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat és 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat;

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek, halogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat és 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 3-7 szénatomszámú cikloalkil-csoport, ahol a szénatomok egyike kívánt esetben nitrogénatommal, oxigénatommal vagy kénatommal helyettesített lehet; arilcsoport,

amely lehet fenilcsoport, bifenil-csoport, indanil-csoport és naftilcsoport; heteroaril-csoport, amely lehet tienil-csoport, furil-csoport, piridil-csoport, tiazolil-csoport, izotiazolil-csoport, oxazolil-csoport, izoxazolil-csoport, triazolil-csoport, tetrazolil-csoport és kinolil-csoport; fenil-2-6 szénatomszámú alkil-csoport, benzhidril-csoport és benzilcsoport, ahol valamennyi fenti arilcsoport és heteroaril-csoport valamint a fenti benzilcsoport, fenil-2-6 szénatomszámú alkil-csoport és benzhidril-csoport fenilcsoportja kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomszámú alkil-csoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, trifluormetil-csoport, aminocsoport, trihalo-alkoxi-csoport (pl. trifluor-metoxi-csoport), 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karboniloxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, di-1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, formil-amino-csoport és 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-csoport; ahol a fenti benzhidril-csoport egy fenilcsoportja kívánt esetben naftilcsoporttal, tienil-csoporttal, furil-csoporttal vagy piridil-csoporttal helyettesített lehet; és

R^{12} jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomszám alkilcsoport vagy fenilcsoport.

Előnyös találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek azok, amelyekben az általános képletben R^2 jelentése hidrogénatom vagy R^2 és R^1 jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együttesen monociklusos gyűrű, amely 5-7 szénatomot tartalmaz; R^3 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy fenilcsoport; R^5 jelentése hidrogénatom; R^4 jelentése fenilcsoport vagy indanil-csoport, ahol a fenti fentilcsoport vagy indanil-csoport kívánt esetben 1-3 szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek, halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, trihalo-alkoxi-csoport (pl. trifluor-metoxi-csoport), 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, formilcsoport, CH_2OR^{13} általános képletű csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, formil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-szulfon-amino-csoport és 1-6 szénatomszámú alkil-amino-szulfon-1-6 szénatomszámú alkil-csoport; és R^6 jelentése fenilcsoport.

Különösen előnyös találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben R^1 jelentése alkilcsoport, R^6 jelentése nem szubsztituált fenilcsoport, R^4 jelentése monoszubsztituált vagy diszubsztituált arilcsoport, amely a C-2 helyzetben alkoxi-csoport szubsztituenst tartalmaz vagy a C-5 helyzetben alkilcsoport, alkoxi-csoport vagy trihalo-alkoxi-

-csoport szubsztituenst tartalmazhat vagy olyan módon szubsztituált, hogy a C-2 és a C-5 helyzetekben egyaránt szubsztituenst tartalmazhat (azaz a C-2 helyzetben alkoxi-csoportot tartalmaz és a C-5 helyzetben alkil csoportot, alkoxi-csoportot vagy trihalo-alkoxi-csoportot tartalmaz) és R^2 , R^3 valamint R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom.

Előnyös találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek pl. az alábbiak:

- 1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
- 1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-/trifluor-metoxi/-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
- 1-N-pirrolidil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
- 1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
- 1-N-ciklopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
- 1-N-propil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
- 1-N-(fenil-metil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
- 1-N-ciklooktil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
- 1-N-ciklobutil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
- 1-N-(2-adamantil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-(1,1-dimetil-etil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-izopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-(1-fenil-etil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-(2-norbornil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-terc-butil-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-izopropil-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-4,5-dimetil-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin; és

1-N-ciklohexil-1-N-(6-hidroxi-hexil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin.

Egyéb találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek az alábbiak:

1-N-fenil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-(2-aza-biciklo[4.4.0]dekán-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1,1-difenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1,1-difenil-2-N'-[(2,5-dimetoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1,1-difenil-2-N'-[(2,4-dimetoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-
-diamin;
1-N-ciklohexil-1-N-(6-n-hexanol)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-
-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
1-N-ciklohexil-1-N-(3-fenil-propil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-
-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
3,3-difenil-2-N-ciklopentil-1-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-1,2-propán-diamin;
1-N-(2-fenil-etil)-1-(3,4-metiléndioxi-fenil)-2-N'-[(2-
-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;
1-N-ciklopentil-1-(2-naftil)-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-1,2-etán-diamin;
1-N-ciklohexil-1-ciklohexil-1-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-1,2-etán-diamin;
1-(ciklohexil-amino)-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-amino]-propán;
1-N-pirrolidil-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-
-propán
1-N-piperidil-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-
-propán;
1-(ciklopentil-amino)-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-amino]-propán;
1-(ciklooktil-amino)-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-amino]-propán;
1-propilamino-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-
-propán;
1-amino-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-3-metoxi-
-propán;

1-metilamino-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-3-
-metoxi-propán;

1-(cikloheptil-amino)-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-
-amino]-propán;

1-amino-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propán;

1-[(4-piranyl)-amino]-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-
-amino]-propán;

1-N-ciklopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-terc-butil-fenil)-
-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-terc-butil-fenil)-metil]-
-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-izopropil-fenil)-
-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-izopropil-fenil)-
-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-4,5-dimetil-fenil)-
-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-4,5-dimetil-fenil)-metil]-
-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-{[2-metoxi-5-(metil-amino)-N-
-metánszulfonamid/-fenil]-metil}-1,2-etán-diamin;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-{[2-metoxi-5-(metil-amino)-N-
-metánszulfonamid/-fenil]-metil}-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklopentil-1-fenil-2-N'-{[2-metoxi-5-(metil-amino)-N-
-metánszulfonamid/-fenil]-metil}-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-{[2-metoxi-5-/2-(propil-amino)-
-N-metánszulfonamid/-fenil]-metil}-1,2-etán-diamin;

1-n-metil-1-fenil-2-N'-{[2-metoxi-5-/2-(propil-amino)-N-metánszulfonamid/-fenil]-metil}-1,2-etán-diamin; és
1-N-ciklopentil-1-fenil-2-N'-{[2-metoxi-5-/2-(propil-amino)-N-metánszulfonamid/-fenil]-metil}-1,2-etán-diamin.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói. A fenti bázikus találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói képzésére alkalmazható savak azok, amelyek nem toxikus savaddíciós sókat képeznek, azaz olyan sókat alkotnak, amelyek farmakológiailag elfogadható anionokat tartalmaznak. Ilyen sók pl. a hidroklorid, a hidrobromid, a hidrojodid, a nitrát, a szulfát, a hidrogénszulfát, a foszfát, a savas-foszfát, az acetát, a laktát, a citrát, a savas-citrát, a tartarát, a bitartarát, a szukcinát, a maleát, a fumarát, a glukonát, a saccharát, a benzoát, a metánszulfonát, az etánszulfonát, a benzolszulfonát, a p-toluolszulfonát és a pamoát [azaz az 1,1'-metilén-bisz-(2-hidroxi-3-naftoát)-sól].

A találmány tárgya továbbá a (IX) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben R^3 , R^4 , és R^6 jelentése a (I) általános képletre megadott. Ezek a vegyületek alkalmas közbelső termékek a (I) általános képletű vegyület szintézisében.

A "halogénatom" elnevezés alatt a leírásban, hacsak másképp nem jelöljük klóratomot, fluoratomot, brómatomot és jódatomot értünk.

Az "alkilcsoport" elnevezés alatt a leírásban, hacsak másképp nem jelöljük telített, egyvegyértékű szénhidrogén csoportokat értünk, amelyek elágazó, vagy egyenes szénláncúak vagy ciklusos csoportok, vagy ezek kombinációi.

Az "alkoxi-csoport" elnevezés alatt a leírásban -O-alkil-csoportokat értünk, ahol az "alkilcsoport" elnevezés alatt a fentieket értjük.

Az "egy vagy több szubsztituens", elnevezés alatt a leírásban egy, a rendelkezre álló kötési helyekből eredő maximális számú elhelyezhető szubsztituenst értjük.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely alkalmas különféle betegségek kezelésében vagy megelőzésében történő felhasználásra, ahol a betegségek lehetnek, gyulladásos betegségek (pl. arthritis, psoriasis, asztma és gyulladásos vastagbél megbetegedés) szorongás, depresszió vagy dysthymias betegségek, colitis, pszichózis, fájdalom, allergiák, mint pl. ekcéma és allergiás nátha, krónikus repülési betegség, túlérzékenység betegségek, mint. pl. mérgező érzékenység, érgörcsös megbetegedések, mint pl. angina, migrén és Reynaud betegség, rostos elfajulás és kollagén betegségek, mint pl. bőrkeményedés és eozinofil Fasciola-fertőzés, reflex szimpatikus dystrophia, mint pl. váll/kéz szindróma, addikt megbetegedések, mint pl. alkoholizmus, stressz által kifejtett szomatikus megbetegedések, perifériás neurózis, neuralgia, neuropatológiás megbetegedések, mint pl. Alzheimer betegség, AIDS kapcsolatos dementia, diabetikus neuropátia és multiplex szklerózis, immun megnövekedett funkcióhoz vagy csökkent funkcióhoz kapcsolódó betegségek, mint pl. szerkezeti lupus-erythema, és reumás megbetegedések mint pl. fibrositis; ezek a betegségek emlősökben fejlődhetnek ki, az embert is beleértve és a gyógyszerkészítmény azzal jellemezhető, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának, az ilyen betegségek kezelésében

illetve megelőzésében hatásos mennyiségét, továbbá gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot tartalmazza.

A találmány tárgya továbbá eljárás az alábbi betegségek kezelésére és megelőzésére, mint pl. gyulladásos megbetegedések (izületi gyulladás, psoriasis, asztma és gyulladásos vastagbél megbetegedés) szorongás, depresszió vagy dysthymia megbetegedés, vastagbél gyulladás, pszichózis, fájdalom, allergiák, mint pl. ekcéma és szénanátha, krónikus repülési betegség, túlérzékenység megbetegedések, mint pl. mérgezés érzékenység, érgörcs megbetegedések, mint pl. angina, migrén és Reynaud betegség, fibrózis és kollagén betegségek, mint pl. bőrkeményedés és eozinofil Fasciola fertőzés, szimpatikus reflex rendellenességek, mint pl. váll/kéz szindróma, addikt megbetegedések, mint pl. alkoholizmus, stresszel kapcsolatos szomatikus betegségek, perifériás neuropátia, neuralgia, neuropatológiás megbetegedések, mint pl. Alzheimer betegség, AIDS kapcsolatos demencia, diabetikus neuropátia és multiplex szklerózis, immun-rendszer megnövekedett funkcióval vagy csökkent funkcióval kapcsolatos betegségek, mint pl. lupus erythematosus és reumatikus megbetegedések, mint pl. fibrózis emlőszökbén, az embert is beleértve, azzal jellemezve, hogy az ilyen emlősnak a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója a betegség kezelésében vagy megelőzésében hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely alkalmas a P szubsztancia antagonizálására emlőszökbén, az embert is beleértve, azzal jellemezve, hogy ez a (I) általános képletű vegyület P szubsztancia antagonizálásban hatásos mennyiségét vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának hatásos mennyiségét, to-

vábbbá gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokat tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá eljárás emlősökben P szubsztancia antagonizálására, az emlősök körébe az embert is beleértve, azzal jellemezve, hogy az ilyen emlősnek a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója P szubsztancia antagonizáló mennyiségét adagoljuk.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely alkalmas emlősökben, az embert is beleértve, betegségek kezelésére vagy megelőzésére, amely betegségek a P szubsztancia felesleg következtében alakulnak ki, azzal jellemezve, hogy ez a (I) általános képletű találmány szerinti vegyület, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója P szubsztancia antagonizáló mennyiségét tartalmazza, továbbá gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá eljárás emlősökben betegségek kezelésére vagy megelőzésére, ahol az emlősök körébe az embert is beleértjük, amely betegségek a P szubsztancia felesleg következményében jönnek létre, azzal jellemezve, hogy az ilyen emlősöknek (I) általános képletű találmány szerinti vegyület, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója P szubsztancia antagonizálásban hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, betegségek kezelésére vagy megelőzésére, ahol a betegségek lehetnek, gyulladásos megbetegedések (pl. ízületi gyulladás, psoriasis, asztma és gyulladásos vastagbél betegség), szorongás, depresszió vagy dysthymia, vastagbélgyulladás, pszichózis, fájdalom, allergiák, mint pl. ekcéma és szénanátha, krónikus repülési betegség, túl-

érzékenység betegségek, mint pl. mérgezési érzékenység, érgörcs betegségek, mint pl. angina, migrén és Reynaud betegség, fibrózis és kollagén betegségek, mint pl. bőrkeményedés és eozinofil Fasciola fertőzés, reflex szimpatikus rendellenességek, mint pl. váll/kéz szindróma, addikt betegségek, mint pl. alkoholizmus, stresszel kapcsolatos szomatikus betegségek, perifériás neuropátia, neuralgia, neuropatológiás betegségek, mint pl. Alzheimer betegség, AIDS kapcsolatos dementia, diabetikus neuropátia és multiplex szklerózis, immunrendszer túlzott működéssel vagy csökkentett működéssel kapcsolatos betegségek, mint pl. szervezeti lupus erythematosus és reumatikus megbetegedések, mint pl. fibrózis emlőszövetben, az embert is beleértve azzal jellemezve, hogy a készítmény a (I) általános képletű találmány szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója P szubsztancia receptor helyén történő antagonizálásában hatásos mennyiségét tartalmazza és gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokat tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá eljárás betegségek kezelésére vagy megelőzésére, amely betegségek lehetnek gyulladásos megbetegedések (mint pl. ízületi gyulladás, psoriasis, asztma és gyulladásos vastagbél betegség) szorongás, depresszió vagy dysthymia, vastagbélgyulladás, pszichózis, fájdalom, allergiák, mint pl. ekcéma és szénanátha, krónikus repülési betegség, túlérzékenység betegségek, mint pl. mérgezési érzékenység, érgörcs betegségek, mint pl. angina, migrén és Reynaud betegség, fibrózis és kollagén betegségek, mint pl. bőrkeményedés és eozinofil Fasciola fertőzés, reflex szimpatikus rendellenességek, mint pl. váll/kéz szindróma, addikt betegségek, mint pl. alkoholizmus, stresszel kapcsolatos szomatikus betegségek, perifériás neuropátia, neural-

gia, neuropatológiás betegségek, mint pl. Alzheimer betegség, AIDS kapcsolatos dementia, diabetikus neuropátia és multiplex szklerózis, immunrendszer túlzott működéssel vagy csökkent működéssel kapcsolatos betegségek, mint pl. szervezeti lupus erythematosus és reumatikus betegségek, mint pl. fibrósia emlő-sőkben, az embert is beleértve azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelést igénylő emlősnek a (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható súlya P szubsztancia receptor helyén való antagonizálására elegendő mennyiségét adagoljuk.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény emlősökben az embert is beleértve, betegség kezelésére vagy megelőzésére, amely kezelés úgy történik, illetve az által segített, hogy a P szubsztancia által mediált neurotranszmissziót csökkentjük, azzal jellemezve, hogy a (I) általános képletű találmány szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója P szubsztancia receptor helyein antagonizálást kifejtő hatásos mennyiségét és gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá eljárás emlősökben az embert is beleértve betegségek kezelésére vagy megelőzésére, amely kezelés vagy megelőzés során a hatás úgy alakul ki, hogy a P szubsztancia mediált neurotranszmissziót csökkentjük, azzal jellemezve, hogy az ilyen emlősnek (I) általános képletű találmány szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója P szubsztancia receptor helyein antagonista hatást kifejtő hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény emlősökben az embert is beleértve, betegség kezelésére vagy megelőzésére, amely kezelés vagy megelőzés során a P szubsztancia mediált neuro-

transzmissziót csökkentjük, azzal jellemezve, hogy ez (I) általános képletű találmány szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója a betegség kezelésében vagy megelőzésében hatásos mennyiségét és valamely gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá eljárás emlősökben az embert is beleértve betegség kezelésére vagy megelőzésére, amely kezelést vagy megelőzést úgy hozunk létre, hogy a P szubsztancia mediált neurotranszmissziót csökkentjük, azzal jellemezve, hogy az ilyen emlősnek (I) általános képletű találmány szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, az ilyen betegség kezelésében vagy megelőzésében hatásos mennyiségét adagoljuk.

A (I) általános képletű és a (IX) általános képletű találmány szerinti vegyületek királis centrumokat tartalmaznak, ennél fogva különféle enantiomer formákban léteznek. A találmány tárgykörébe beleértjük a (I) általános képletű vegyületek és (IX) általános képletű vegyületek valamennyi optikai izomerjét, valamennyi sztereoizomerjét, továbbá ezek keverékeit is.

Azon túlmenően, hogy P szubsztancia receptor antagonistá hatásúak a (I) általános képletű új optikailag aktív vegyületek alkalmasak kiindulási anyagként a különböző racém keverékek, illetve az ellenkező enantiomerek előállításában.

A (I) általános képletű és a (IX) általános képletű fent leírt vegyületek körébe beleértjük azokat a vegyületeket, amelyek megegyeznek a fent leírtakkal, azonban amelyekben egy vagy több hidrogénatom, nitrogénatom vagy szénatom megfelelő izotóppal helyettesített (trícium, nitrogén-15, szén-14, szén-11 izotópokkal). Az ilyen vegyületek felhasználhatók kutatási és diagnosztici-

kai célokra a metabolizmus farmakokinetikai vizsgálatában és a kötési hely próbákban. Az adott alkalmazás, kutatás területén, lehet pl. radioligandum kötési próba, autóradiográfiai vizsgálatok és in vivo kötési vizsgálatok, még a diagnózis területén történő alkalmazás lehet az emberi agyban a megfelelő gyulladásal kapcsolatos szövetekben történő in vivo, pl. immun típusú sejtekben vagy olyan sejtekben, amelyek a gyulladásos vastagbél betegségben szerepet játszanak vagy hasonló sejtekben történő P szubsztancia receptor vizsgálatban.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek az alábbi reakcióvázlatokban illetve ezek leírásában megadott eljárással állíthatók elő.

Hacsak másképp nem jelezzük a reakcióvázlatokban az általános képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , és R^{13} , valamint a (I) általános képletek és a (IX) általános képletek jelentése a fent megadott.

Az 1 reakcióvázlatban leírjuk a a (I) általános képletű vegyület előállítási eljárását.

Az 1 reakció vázlatban leírt eljárás szerint, valamely (II) általános képletű vegyületet reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel és valamely cianid-sóval (kálium-cianiddal, nátrium-cianiddal vagy trimetil-szilil-cianiddal) és így a megfelelő (IV) általános képletű vegyületet állítjuk elő. Előnyösen alkalmazható cianid-só, a kálium-cianid és ezt a reakcióelegyhez utolsó komponensként adagoljuk. A reakciót jellemzően valamely sav katalizátor jelenlétében inert vizes oldószerben, mint pl. metanol-víz elegyben, tetrahidrofurán/víz elegyben vagy acetonitril/víz elegyben hajtjuk végre. A reakció hőmérséklete kb. 0°C -

kb. 40°C közötti. A reakciót előnyösen metanol/víz elegyben kb. szobahőmérsékleten hajtjuk végre. A reakcióban alkalmazható savas katalizátorok pl. lehetnek nátrium-hidrogénszulfid, kálium-hidrogénszulfid, nátrium-hidrogénfoszfát, ecetsav és sósav. Előnyösen alkalmazható savas katalizátor a nátrium-hidrogénszulfid. Amennyiben cianidként, trimetil-szilil-cianidot alkalmazunk a reakciót előnyösen oldószer nélkül vagy tetrahidrofuránban végezzük, akár katalizátor jelenléte nélkül vagy cink-jodid katalizátor alkalmazásával.

A fenti reakció a (III') általános képletű közbenső termék kialakulásán keresztül történik, amely in situ keletkezik. Más eljárás szerint a közbenső terméket külön lépésben is előállíthatjuk, majd izolálhatjuk és ezt követően reagáltathatjuk, valamely cianid-sóval és így a megfelelő (IV) általános képletű vegyületet állíthatjuk elő. Ezt az eljárást előnyösen úgy végezzük, hogy a (II) általános képletű vegyületet és a (III) általános képletű vegyületet dehidratálás reakció körülményei között (azaz titán-klorid katalizátor vagy valamely dehidratálószer jelenlétében vagy Dean-Stark vízelválasztó feltét alkalmazásával) reagáltatjuk. A reakciót kb. 0°C - kb. 40°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakcióban alkalmazható oldószerek pl. a benzol, a toluol, a diklórmétán és a kloroform.

Az így nyert (IV) általános képletű nitrilt ezután redukáljuk és így a (V) általános képletű megfelelő diamin vegyületet állítjuk elő. A redukciónál általában dizobutil-alumínium-hidrid, borán-tetrahidrofurán komplex, dimetil-szulfid, lítium-alumínium-hidrid vagy alumínium-hidrid előnyösen dizobutil-alumínium-hidrid alkalmazásával végezzük. A redukció során alkalmazható oldó-

szerek a nem poláris oldószerek, mint pl. a toluol, a hexánok, a petroéter és a xilonl. Előnyösen alkalmazható oldószer a toluol. A reakció hőmérséklete kb. -78°C - kb. 0°C közötti előnyösen kb. -26°C - kb. 1°C közötti érték.

Ezt követően a fenti reakciólépésben keletkezett (V) általános képletű vegyületet egy $\text{R}^4(\text{CO})\text{H}$ általános képletű reagenssel reagáltatjuk és így a megfelelő (VI) általános képletű vegyületet nyerjük. A reakciót általában inert oldószerben, mint pl. benzolban, toluolban, vagy más vízelválasztásra alkalmas oldószerben hajtjuk végre (pl. Dean-Stark vízelválasztó feltét alkalmazásával) vagy inert oldószerben végezzük, amely lehet pl. tetrahidrofuran vagy diklórmétán szárítószer jelenlétében (pl. molekulaszita alkalmazásával). A reakció végrehajtására alkalmas hőmérséklet pl. kb. 25°C - kb. 111°C közötti érték. Előnyösen alkalmazott hőmérséklet az oldószer visszafolytatás melletti forráspont értéke.

Az így nyert (VI) általános képletű imin-vegyületet a megfelelő (I-A) általános képletű vegyületté alakíthatjuk, valamely redukálószer segítségével. Alkalmazható redukálószer pl. a nátrium-bórhidrid, a hidrogén és valamely fém katalizátor, a nátrium-triacetoxi-bórhidrid, a nátrium-ciano-bórhidrid, a cink és sósav, és hangyasav. Előnyösen alkalmazható redukálószer a triacetoxi-bórhidrid. A redukciót általában inert oldószerben, mint pl. diklór-etánban, diklórmétánban, tetrahidrofuranban, kis szénatomszámú alkoholban, kloroformban vagy ecetsavban hajtjuk végre. Az előnyösen alkalmazható oldószer az ecetsav és a reakció hőmérséklete kb. -20°C - kb. 60°C közötti, előnyösen kb. szobahőmérséklet.

Más eljárás szerint és előnyösen a $(V) \longrightarrow (VI) \longrightarrow (I-A)$ reakciósorozatot, amelyet fent leírtuk egy reakciólépésben végezzük a (VI) általános képletű imin izolálása nélkül. Ezt az eljárást az 1C példában mutatjuk be.

A 2 reakcióvázlaton bemutatjuk a (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárását, ahol az általános képletben R^1 , R^2 és R^5 jelentése hidrogénatom, és ahol a vegyületek a leírt relatív sztereokémiával rendelkeznek, azaz 1-(R,S)-2-(R,S)-konfigurációjúak a Cahn-Ingold-Prelog szabálynak megfelelően [a továbbiakban (I-B) általános képletű vegyületek], illetve olyan (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárását mutatjuk be, ahol az általános képletben R^1 jelentése 1-8 szénatomszámú alkilcsoport, R^5 és R^2 jelentése hidrogénatom és amelyek a leírt relatív konfiguráció sztereokémiájúak, azaz 1-(R,S)-2-(R,S) konfigurációjúak a Cahn-Ingold-Prelog szabálynak megfelelően [amelyeket a továbbiakban (I-C) általános képletű vegyületekként jelölünk]. Az egyszerűség kedvéért a (VIII), a (IX), a (X), a (I-B) és a (I-C) általános képletű vegyületekre csak egy enantiomert mutatunk be. Azonban a 2 reakcióvázlatban leírt eljárás a vegyületek mindkét enantiomerjére vonatkozik.

A 2 reakció vázlaton leírt eljárásnak megfelelően a (VII) általános képletű vegyületet, valamely bázis jelenlétében ftálimiddel reagáltatjuk. Általában a reakciót inert oldószerben, mint pl. tetrahidrofuránban vagy kis szénatomszámú alkoholban hajtjuk végre. Alkalmazható bázisok pl. a nátrium-hidroxid, és a kálium-hidroxid, valamint a fenti fémek hidridjei. Továbbá a litium-diizopropil-amid (LDA), az 1,8-diazabiciklo (5.4.0) undec-7-én (DBU) és a litium-hexametil-diszilán. A reakciót

általában kb. 0°C - kb. 100°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Előnyösen a (VII) általános képletű vegyületet ftálimiddel etanolban reagáltatjuk, kálium-hidroxid jelenlétében és a reakciót kb. szobahőmérsékleten végezzük.

A fenti reakcióban izomer keverék keletkezik, amely a megfelelő (VIII) általános képletű vegyületet és ennek C-2 epimerjét tartalmazza. A termék izopropil-éterből történő kristályosítása a (VIII) általános képletű vegyületet egyetlen epimer racemátjának formájában szolgáltatja, amely racemátot ezután redukálunk és így a megfelelő (IX) általános képletű vegyületet állítjuk elő. Alkalmazható redukálószer pl. a Raney nikkel/hidrogén, a 10%-os aktív szénre felvitt palládium/hidrogén és az alumínium-amalgám. Előnyösen a reakciót Raney nikkel alkalmazásával hajtjuk végre etanolban és az alkalmazott hidrogéngáznyomás kb. 3 atmoszféra (30390 Pa) és a reakció hőmérséklete kb. 25°C. Ugyancsak alkalmazhatunk kb. 10°C - kb. 60°C közötti reakcióhőmérsékletet és kb. 1 - kb. 10 atmoszféra (10130-101300 Pa) hidrogénnyomást is.

Az előző reakciólépésben nyert (IX) általános képletű vegyület redukatív aminálása, nátrium-ciano-borhidrid vagy nátrium-triacetoxi-borhidrid és az R^4CHO általános képletű vegyület segítségével a megfelelő (X) általános képletű terméket szolgáltatja. A reakciót általában poláros oldószerben, mint pl. ecetsavban vagy kis szénatomszámú alkanolban kb. 0°C - kb. 50°C közötti hőmérséklet hajtjuk végre. Előnyösen alkalmazható oldószer az ecetsav és előnyösen alkalmazható reakcióhőmérséklet kb. 25°C érték. Ugyancsak előnyösen a reakcióelegy pH értéke kb. 4 - kb. 5 közötti.

Más eljárás szerint a (IX) általános képletű vegyületeket átalakíthatjuk a megfelelő (X) általános képletű származékokká, kétlépéses eljárás segítségével, amelyet a fentiekben írtunk le és az 1 reakcióvázlatban mutattunk be, a (V) általános képletű vegyületet, (I-A) általános képletű vegyületekké történő átalakítására $(V \longrightarrow VI \longrightarrow I-A)$.

A megfelelő (I-B) általános képletű vegyületeket ezután úgy állíthatjuk elő, hogy a (X) általános képletű fenti reakciólépésben kapott terméket hidrazinnal reagáltatjuk. Ezt a reakciót általában inert oldószerben, mint pl. kis 1-4 szénatomszámú alkoholban, vízben vagy víz és kis szénatomszámú alkohol keverékében, előnyösen etanolban hajtjuk végre. Az alkalmazott reakcióhőmérséklet kb. 20°C - kb. oldószer visszafolytatás melletti forráshőmérséklete közötti előnyösen kb. oldószer visszafolytatás melletti hőmérséklet érték.

Az eljárással nyert (I-B) általános képletű vegyületet a (I-C) általános képletű vegyületté alakíthatjuk át úgy, hogy ezt egy $R^{10}COR^{11}$ általános képletű ketonnal vagy aldehiddel reagáltatjuk, ahol az általános képletben R^{10} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R^{11} jelentése alkilcsoport és így olyan (I-C) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyben az általános képletben R^1 jelentése $CHR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport. Ezt az eljárást általában úgy végezzük, hogy valamely fenti eljárást alkalmazunk, amelyet a (V) általános képletű vegyület (I-A) általános képletű vegyületté történő konvertálására írtunk le. Ezeknek megfelelően a (I-C) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk két lépéses eljárással, amely analóg a $(V) \longrightarrow (VI) \longrightarrow (I) \longrightarrow (A)$ előállítási eljárással a fentieknek megfele-

lően, amely eljárás során első reakciólépésben imin-vegyületet állítunk elő, majd ezt izoláljuk és redukálószerrel reagáltatjuk, vagy előállítható az ekvivalens egy lépéses eljárás segítségével is, amelynek során az imin-vegyületet in situ állítjuk elő.

A 3 reakcióvázlatban bemutatjuk a (I) általános képletű vegyületek, előállítási eljárását, ahol az általános képletben R^5 és R^1 valamint R^2 valamelyikének jelentése hidrogénatom és amelyek a leírt relatív szterokémiával rendelkeznek, azaz 1-(R,S)-2-(S,R)-konfigurációjúak, a Cahn-Ingold-Prelog szabály szerint [a továbbiakban a vegyületeket (I-D) általános képlettel jelöljük].

A 3 reakcióvázlat eljárása szerint a (XI) általános képletű vegyületbe a kívánt R^4 általános képletű csoportot vezetjük be és így a megfelelő (XII) általános képletű vegyületet állítjuk elő. A megfelelő csoport bevezetése egy egy lépéses redukatív-aminálási eljárással végezhető, amelyet korábban már leírtunk a (IX) $\longrightarrow$ (X) általános képletű vegyületek átalakítására a 2 reakcióvázlatban, vagy ugyanezt elvégezhetjük egy egy lépéses eljárás segítségével amennyiben az 1 reakcióvázlatban leírt (V) $\longrightarrow$ (VI) és (VI) $\longrightarrow$ (I-A) lépéseket kombináljuk.

Az így nyert (XII) általános képletű vegyület hidroklorid-sójának reakciója valamely alkalmas klórozó hatóanyaggal a megfelelő (XIII) általános képletű vegyületet eredményezi. Alkalmazható klórozó hatóanyagok pl. a tionil-klorid, a foszfor-pentaklorid, foszfor-oxiklorid és a mezil-klorid. A reakciót jellemzően oldószer jelenléte nélkül vagy inert nem-hidroxil tartalmú oldószerben, mint pl. diklórmétánban, kloroformban, 1,2-diklór-etánban, benzolban vagy toluolban, előnyösen kloroformban hajtjuk végre kb. -2°C - kb. 15°C közötti előnyösen kb. 0°C - kb.

5°C közötti hőmérsékleten.

A megfelelő (I-D) általános képletű vegyületet ezután az alábbi eljárásnak megfelelően állíthatjuk elő. Az előző reakcióciólépésben nyert (XIII) általános képletű vegyületet az R^1R^2NH általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A reakciót általában oldószer nélkül vagy inert oldószerben, mint pl. vízben tetrahidrofuránban, terc-butanolban, etanolban, dimetil-éterben vagy acetonitrilben, metanolban, izopropanolban, előnyösen etanolban hajtjuk végre kb. 0°C - kb. az oldószer visszafolyatás melletti forráspontja melletti hőmérsékleten, előnyösen kb. az oldószer visszafolyatás melletti forrás hőmérsékletén.

Az egyéb (I) általános képletű vegyületek előállítását amelyet a következő példák során nem írunk le ugyanúgy végezhetjük, mint a fenti előállításokat a különböző fent leírt reakciók kombinálásával és ez a szakember számára nyilvánvaló.

A fenti 1-3 reakcióvázlatokban leírt valamennyi reakció esetében a nyomásértéke nem döntő befolyású, hacsak másképp nem jelezzük. Kb. 0.5 atmoszféra - kb. 5 atmoszféra (5065-50650 Pa) nyomásértékek elfogadhatóak, általában előnyösen a környezeti nyomást, azaz kb. 1 atmoszférát (10130 Pa) alkalmazzuk.

A (I) általános képletű találmány szerinti új vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik alkalmasak P szubsztancia antagonistaként alkalmazásra, azaz ezek antagonista hatást fejtenek ki a P szubsztanciára receptor helyén emlősökben. Ennélfogva alkalmasak terápiás hatóanyagként való felhasználásra a fent említett betegségek és rendellenességek kezelésére, az ilyen betegségben szenvedő emlősök esetében.

A (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek, amelyek bázikus természetűek alkalmasak nagyszámú, különféle só képzésére, különféle szerves és szervetlen savakkal. Ugyan kívánatos, hogy ezek a sók gyógyszerészetileg elfogadhatók legyenek, hogy állatoknak adagolhassuk őket, azonban gyakran előnyös a gyakorlat szempontjából, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket a reakcióelegyből, gyógyszerészetileg nem elfogadható só formában izoláljuk, majd ezt követően ezt a sót egyszerűen szabad bázissá visszaalakítjuk valamilyen alkálikus reagens segítségével és végül a kapott szabad bázist gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk. A találmány szerinti vegyületek savaddíciós sóit könnyen előállíthatjuk, úgy, hogy a bázikus vegyületet lényegében ekvivalens mennyiségű választott ásványi vagy szerves savval reagáltatjuk, vizes oldószeres közegben vagy alkalmas szerves oldószerben, mint pl. metanolban vagy etanolban. Az oldószer óvatos elpárologtatása után a kívánt szilárd sót könnyen kinyerhetjük.

A (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik P szubsztancia receptorhoz kötődő aktivitással rendelkeznek, ennél fogva alkalmasak számos olyan klinikai körülmény kezelésére vagy megelőzésére, amely kezelés során a P szubsztancia által mediált neurotranszmissziót csökkentjük. Ilyen betegségek pl. a gyulladásos megbetegedések (izületi gyulladás, psoriasis, asztma és gyulladásos vastagbél megbetegedés) szorongás, depresszió vagy dysthymia megbetegedés, vastagbélgyulladás, pszichózis, fájdalom, allergiák, mint pl. ekcéma és szénanátha, krónikus repülési betegség, túlérzékenység megbetegedések, mint pl. mérgezés érzékenység, érgörcs megbete-

gedések, mint pl. angina, migrén és Reynaud betegség, fibrózis és kollagén betegségek, mint pl. bőrkeményedés és eozinofil Fasciola fertőzés, szimpatikus reflex rendellenessége, mint pl. váll/kéz szindróma, addikt megbetegedések, mint pl. alkoholizmus, stresszel kapcsolatos szomatikus betegségek, perifériás neuropátia, neuralgia, neuropatológiás megbetegedések, mint pl. Alzheimer betegség, AIDS kapcsolatos demencia, diabetikus neuropátia és multiplex szklerózis, immun rendszer megnövekedett funkcióval vagy csökkent funkcióval kapcsolatos betegségek, mint pl. lupus erythematosus és reumatikus megbetegedések, mint pl. fibrózis az emlősökben, az embert is beleértve. Ennélfogva a találmány szerinti vegyületek könnyen adaptálhatók terápiás alkalmazásra, mint P szubsztancia antagonisták és alkalmasak a fenti klinikai körülmények emlősökben történő, az embert is beleértve, szabályozására és/vagy kezelésére.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket és gyógyszerészetileg elfogadható sóikat orális, parenterális vagy helyi úton adagolhatjuk. Általában a vegyületeket kívánatosan kb. 1,0 mg - kb. 1500 mg/napi dózisban adagoljuk, azonban ezen a dózison változtatást is végrehajthatunk, attól függően, hogy a kezelendő egyed tömege és állapota milyen, továbbá, hogy milyen adagolási utat választottunk. Ennek ellenére a legelőnyösebb dózishatár kb. 0.07 mg - kb. 21 mg/kg testtömeg/nap közötti. Ezen a dózis ennek ellenére változtatást hajtatunk végre attól függően, milyen állatfajt kívánunk kezelni illetve ennek milyen válaszfüggvénye jelentkezik a hatóanyagra, valamint milyen gyógyszerkészítményt választunk és ezt milyen időtartamon át, valamint milyen időközönként adagoljuk. Egyes esetekben az alsó

értékhatár alatti dózisszint több mint elegendő lehet, azonban más esetekben még a határértéknél nagyobb dózist is alkalmazhatunk anélkül, hogy bármely káros mellékhatás lépne fel, azzal a feltétellel, hogy ezt a nagyobb dózist először több kis dózissra osztjuk a napi adagolás céljára.

A találmány szerinti vegyületek adagolhatók önmagukban vagy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokkal vagy hígítóanyagokkal együtt, bármely fent említett három úton és az adagolást egyenlen vagy többszörös dózisban végezhetjük. Részletesebben a találmány szerinti új terápiás hatóanyagok különféle dózisformákban adagolhatók, azaz ezek kombinálhatók különféle gyógyszerészetileg elfogadható inert hordozóanyagokkal tablettá, kapszula, labdac, pilula, keménycukor, por, spré, krém, kenet, kúp, gél, paszta, oldat, kenőcs, vizes szuszpenzió, injektálható oldat, elixír, szirup és hasonló formában. Az ilyen hordozóanyagok lehetnek pl. szilárd hígítóanyagok vagy töltőanyagok, steril vizes közeg és különféle nem toxikus szerves oldószerek stb. Ezen túlmenően az orális adagolású gyógyszerkészítmény alkalmasan édesíthető és/vagy ízesíthető. Általában a találmány szerinti gyógyszerészetileg hatásos vegyületek a dózis formákban kb. 5,0 tömeg% - kb. 70 tömeg% közötti mennyiségben vannak jelen.

Orális adagolás céljára a tabletták készítmények különféle kiegészítőanyagokat, mint pl. mikrokristályos cellulózt, nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot, dikalcium-foszfátot és glicint tartalmazhatnak, továbbá különféle dezigrentáló szereket, mint pl. keményítőt, (előnyösen kukorica, burgonya, tapióka keményítőt) alginsavat és bizonyos komplex szilikátokat, továbbá granulátum kötőanyagokat, mint pl. polivinil-pirolidont, szuk-

rozt, zselatint és akáciát tartalmazhatnak. Ezen túlmenően tartalmazhatnak kenőanyagokat, mint pl. magnézium-sztearátot, nátrium-lariul-szulfátot és talkumot, amelyek alkalmazása gyakran előnyös tabletta készítés esetében. Hasonló szilárd készítményeket alkalmazhatunk továbbá töltőanyagként zselatin kapszulákban. Ebben az esetben előnyösen alkalmazható anyagok továbbá a laktóz illetve a tejcukor, továbbá a nagy molekulatömegű polietilén-glikolok. Amennyiben orális adagolás céljára vizes szuszpenzió és/vagy elixir formát kívánunk készíteni az aktív hatóanyagot különféle édesítő vagy ízesítő anyagokkal, színezőanyagokkal vagy festékekkel és amennyiben kívánatos emulzifikáló és/vagy szuszpenzáló szerekekkel elegyíthetjük, továbbá hígítóanyagként, pl. vizet, etanolt, propilén-glikolt, glicerint és különféle hasonló kombinációkat alkalmazhatunk.

Parenterális adagolás céljára a találmány szerinti terápiás hatású vegyület oldatát vagy szezám vagy mogyoróolajban vagy vizes propilén-glikol oldatban képezzük. A vizes oldatokat megfelelően pufferrel kell elegyíteni, amennyiben ez szükséges és a folyékony hígítóanyagot izotóniássá kell alakítani. Ezek a vizes oldatok alkalmasak intravénás injekció céljára. Az olajos oldatok alkalmasak izületbe történő injektálásra, intramuszkuláris és szubkután injekció céljára. Valamennyi fenti oldat készítmény steril körülmények között előállítható standard gyógyszerészeti eljárások alkalmazásával, amelyek a szakirodalomban jól ismertek.

Ezen túlmenően lehetséges a találmány szerinti vegyületek adagolása helyi úton, amennyiben gyulladásos körülményeket kezelünk a bőrön és ezt előnyösen krém, gél, paszta, kenet, kenőcs és hasonló formában végezzük a standard gyógyszerészeti gyakorlatnak

megfelelően.

A találmány szerinti vegyületek aktivitását P szubsztancia antagonistaként úgy határozhatjuk meg, hogy megmérjük milyen mértékben inhibiálják a P szubsztancia kötődését receptor helyeihez marhafarok szövetben. A mérést úgy végezzük, hogy radioaktív ligandumokat alkalmazunk a tachykinin receptorok vizualizálása céljából és autoradiográfiás mérést végzünk. A fent leírt vegyületek P szubsztancia antagonista aktivitását standard eljárásokkal értékelhetjük, amelyeket leírtak a M. A. Cascieri és munkatársai Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, p. 5158 (1983) közleményükben. Az eljárás szerint meghatározzuk az egyes vegyületek azon koncentrációját, amely a radioaktívan jelzett P szubsztancia ligandumok mennyiségét receptor helyeiken 50%-kal csökkenti a fenti izolált marhaszöveteken, így meghatározzuk a jellemző IC_{50} értéket valamennyi vegyület esetében.

Az eljárás szerint a marhafarok szövetet $-70^{\circ}C$ hőmérsékletű fagyasztóból kivesszük, majd 50 térfogat (tömeg/térfogat) mennyiségű jéggel hűtött 50 mmol Tris (azaz trimetamin, amely 2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propándiol) hidroklorid pufferoldatban (pH 7.7 érték) homogenizáljuk. A homogenátumot $30.000 \times G$ érték mellett 20 percen át centrifugáljuk. A labdacsot 50 térfogat Tris buffere újra szuszpendáljuk, újra homogenizáljuk, majd újra centrifugáljuk további 20 percen át, $30.000 \times G$ alkalmazásával. Ezután a labdacsot 40 térfogat jéggel hűtött 50 mmol-os Tris pufferben (pH 7.7) újra szuszpendáljuk, amely puffer 2 mmol kálium-kloridot, 2 mmol magnézium-kloridot, 4 $\mu g/ml$ bacitracint, 4 $\mu g/ml$ leupeptint, 2 μg kimosztatint és 200 g/ml marhaszérum albumint tartalmaz. Ezzel a lépéssel befejezzük a szövet

preparátum kialakítását.

Ezután a radioligand kötési eljárást végezzük az alábbiak szerint. A reakciót 100 μ l tesztvizsgálati vegyület adagolásával kezdjük, amely 1 μ mol koncentrációjú legyen. Ezt követően 100 μ l radioaktív ligandumot adagolunk az elegyhez, úgyhogy annak végső koncentrációja 0.5 mmol, végül 800 μ l szövet preparátumot adagolunk az elegyhez, amely szövet preparátum a fent leírt. A végső térfogat 1.0 ml. A reakcióelegyet ezt követően örvénykeverésnek vetjük alá, és szobahőmérsékleten 20 percen át (kb. 20°C) inkubáljuk. Ezt követően a csövek tartalmát leszűrjük, sejtgyűjtő segítségével, majd az üvegszálszűrőket (Whatman GF/B) négyszer 50 mmol-os Tris bufferrel (pH 7.7) mossuk. A szűrőket alkalmazásuk előtt két órán át előre áztatjuk. Ezt követően Béta számláló segítségével 33%-os számlási hatékonyság alkalmazásával a radioaktivitást meghatározzuk és a IC₅₀ értékeket standard statisztikai eljárással számítjuk.

A találmány szerinti vegyületek antipszichotikus aktivitását, azaz neuroleptikus szerként történő alkalmazhatóságukat számos pszichotikus betegség esetében elsősorban úgy határozzuk meg, hogy megállapítjuk milyen mértékben képesek a P szubsztancia indukált vagy P szubsztancia agonista által indukált hipermotilitást tengeri malacokban csökkenteni. A vizsgálatot úgy végezzük, hogy a tengeri malacokat először kontroll vegyület, vagy megfelelő tesztvizsgálati vegyület, amely a találmány szerinti anyag dózissal kezeljük, majd a tengeri malacokban P szubsztanciát vagy P szubsztancia agonistát injektálunk intracerebrális módon kanula segítségével, ezután mérjük az állatok lokomotor válaszfüggvényét a fenti stimulusra.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon részletesen bemutatjuk. A példák nem jelentik a találmány tárgykörének korlátozását.

1. Példa

1-N-Ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin

A. α -Ciklohexil-amino-benz-acetonitril

0.98 g (9.4 mmol) nátrium-hidrogénszulfid 4 ml vízben készült oldatához 0.96 ml (9.4 mmol) benzaldehid 5 ml metanolban készült oldatát adagoljuk. A kapott elegyet 5-10°C hőmérsékletre hűtjük, majd ciklohexil-aminnal reagáltatjuk, miközben sűrű csapadék képződik. A reakcióelegyet továbbra is kb. 5°C hőmérsékleten tartjuk, majd szilárd kálium-cianidot (0.61 g, 9.4 mmol) adagolunk hozzá részletekben 2 perc időtartam alatt. A csapadék elég sűrűvé válik ahhoz, hogy a keverés leálljon, ekkor az elegyhez 5 ml 1:1 metanol víz keveréket adagolunk, hogy a keverést segítsük. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd ezen a hőmérsékleten 16 órán át keverjük. Ezután az elegyet leszűrjük, majd a terméket metanol-vízeleggyel mossuk és végül levegőn megszárítjuk. 1.6 g (79.6% termelés) fenti címbeli vegyületet nyerünk.

^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3) δ 7.5 - 7.3 (m, 5H), 4.82

(s, 1H), 2.9 - 2.8 (m, 1H), 2.0 (d, 1H, $J=12$ Hz), 1.75 - 1.62

(m, 4H), 1.4 - 1.0 (m, 6H).

^{13}C NMR spektrum (75 MHz, CDCl_3) δ 135.56, 128.99, 128.91,

127.29, 119.35, 54.87, 51.68, 33.87, 31.94, 25.95, 24.66, 24.27.

IR spektrum CHCl_3 λ 2220 cm^{-1} .

Tömegspektrum m/e 214 p+.

B. 1-N-Ciklohexil-1-fenil-1,2-etán-diamin

A fent leírt A lépésben nyert vegyület (200 mg, 0.94 mmol) 5 ml vízmentes toluolban készült oldatát 20°C - 10°C közötti hőmérsékletre hűtjük. A kevert elegyhez 4.67 ml (5 ekvivalens, 4.67 mmol) dizobutil-alumínium-hidrid (Dibal-H) toluolos oldatot adagolunk 5 perc időtartalom alatt. A reakcióelegyet vékony réteg kromatográfia segítségével analizáljuk és a reakció előrehaladását vizsgáljuk. Eluensként 95:4:1 diklormetán:metanol:koncentrált vizes ammónium-hidroxid oldatot alkalmazunk. Két óra elteltével a reakciót 4.6 ml metanol cseppenkénti beadagolásával, amelyet 0°C hőmérsékleten végzünk, leállítjuk. Ezt követően az elegyhez óvatosan 4.6 ml vizet adagolunk. A reakcióelegy pH értékét vizes sósavval 2 értékre állítjuk be, majd az elegyet izopropil-éterrel mossuk. A vizes fázist elválasztjuk, majd nátrium-hidroxid segítségével 12 pH értékre lúgosítjuk. Ezt követően a vizes fázist diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist telített sóoldattal mossuk, majd szilárd nátrium-szulfáton megszáritjuk. A nyersterméket szilikagélen, kromatográfia segítségével tisztítjuk; eluensként a fent, a vékony réteg kromatográfiás analízis esetében leírt eluest alkalmazzuk. 150 mg (74% termelés) kívánt vegyületet nyerünk.

^1H NMR spektrum (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.22 (m, 5H), 3.76 (t, 1H, $J=8.5$ Hz), 2.80 (dd, 1H, $J=15.4$ Hz, $J=8.5$ Hz), 2.78 (dd, 1H, $J=15$ Hz, $J=8.5$ Hz), 2.3 (m, 1H), 1.95 (d, 1H, $J=10$ Hz), 1.69 (br s, 3H), 1.52 (sz s, 1H), 1.12 (sz s, 6H).

^{13}C NMR spektrum (75 MHz, CDCl_3) δ 143.20, 128.40, 127.17, 127.03, 62.09, 53.43, 49.20, 34.79, 33.08, 26.16, 24.78.

Tömegspektrum m/e 219 p⁺¹, 188 p-30.

C. 1-N-Ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-1,2-etán-diamin

A B reakciólépésben nyert diamint (109 mg, 0.5 mmol) 3 ml ecetsavban oldjuk, majd az oldathoz kevés 3 Å molekulaszitát adagolunk. Az elegyet ezután 85 mg (0.625 mmol) ánizsaldehiddel reagáltatjuk, majd a keverékhez részletekben 211 mg (1.0 mmol) nátrium-triacetoxi-borhidridet adagolunk. A reakcióelegyet két órán át keverjük, ezt követően a reakcióelegyet leszűrjük, majd az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 ml 1 n sósavban (HCl) oldjuk, majd az oldatot éterrel extraháljuk. A vizes fázist elválasztjuk, majd az oldat pH értékét 2 m nátrium-hidroxid (NaOH) segítségével 12 értékre lúgosítjuk. A vizes fázist ezután éterrel extraháljuk, majd az éteres oldatot telített sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfia segítségével tisztítjuk eluensként 97:2:1 diklormetán:metanol:tömény vizes ammónium-hidroxid oldatot alkalmazunk. 70 mg (41% termelés) címbeli vegyületet nyerünk.

¹H NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.18 (m, 7H), 6.88 (t, 1H, J=7.4 Hz), 6.82 (d, 1H, J=8.0 Hz), 3.94 (dd, 1H, J=8.06 Hz, J=5.50 Hz), 3.78 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.00 - 1.53 (m, 7H), 1.10 (sz s, 5H).

¹³C NMR spektrum (75 MHz, CDCl₃) δ 157.61, 143.69, 129.82, 128.33, 128.13, 127.21, 126.92, 120.34, 110.14, 59.09, 56.24, 55.11, 53.56, 49.09, 34.94, 32.99, 26.24, 25.23, 24.87 ppm.

IR spektrum CHCl₃ λ 1600(d), 1450 cm⁻¹.

MS spektrum m/e 339 p⁺¹.

A címbeli vegyület dihidroklorid sóját állítjuk elő úgy, hogy 70 mg (0.2 mmol) terméket éterben oldunk, majd az oldatot felesleg hidrogén-klorid (HCl) telített éteres oldatával reagáltatjuk. A sót az oldószer elpárologtatásával nyerjük, amit ezután kis mennyiségű metanolban oldunk és izopropil-éterrel csapadékként leválasztunk.

O.p.: 222-224°C.

Elemanalízis a $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján

Számított: C, 64,23; H, 7.84; N, 6.81%.

Mért: C, 63.97; H, 7.86; N, 6.73%.

2. példa

1-N-Ciklopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin

A címbeli vegyületet az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő.

1H NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.17 (m, 7H), 6.88 (t, 1H, $J=7.37$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J=8.14$ Hz), 3.80 (dd, 1H, $J=8.11$ Hz, $J=5.57$ Hz), 3.78 (s, 2H), 3.74, (s, 3H), 2.88 (kvint, 1H, $J=6.80$ Hz), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 1.95 (sz s, 1H), 1.80 - 1.20 (m, 8H).

^{13}C NMR spektrum (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.5, 143.16, 129.86, 128.34, 128.20, 127.35, 127.05, 120.35, 110.14, 61.07, 57.14, 55.88, 55.11, 49.12, 34.03, 32.60, 23.82, 23.78.

IR spektrum $CHCl_3$ λ 1605(d), 1450 cm^{-1} .

MS spektrum m/e 325 p^{+1} .

Nagy felbontású MS spektrum (HRMS) a $C_{21}H_{29}N_2O$ ($p+1$) képlet alapján:

Számított: 325.2273.

Mért: 325.2250.

A címbeli vegyület dihidroklorid sóját az 1C. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő.

O.p. = 223 - 224°C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján: C, 63.47; H, 7.61; N, 7.05%.

Mért: C, 63.46; H, 7.61; N, 7.02%.

3. Példa

1-N-Propil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin

A címbeli vegyületet az 1. Példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő.

1H NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.18 (m, 7H), 6.89 (dt, 1H, 7.39 Hz, $J=1.04$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J=8.10$ Hz), 3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 0.893-0.844 (t, 3H, $J=7.37$ Hz).

^{13}C NMR spektrum (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.62, 143.07, 129.82, 128.36, 128.17, 127.30, 127.05, 120.35, 110.17, 62.88, 55.88, 55.13, 49.69, 49.21, 29.72, 23.42, 11.85 ppm.

IR spektrum $CHCl_3$ λ 1600(d), 1450 cm^{-1} .

MS spektrum m/e 229 p^{+1} .

4. Példa

1-(R,S)-2-(R,S)-1-Amino-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil- -amino]-propán

A. 1-(R,S)-2-(R,S)-1-N-Ftálimido-1-fenil-2-nitro-propán

(20.0 g, 135.93 mmol) ftálimid 400 ml etanolban készült oldatát 9.87 g (149.53 mmol) kálium-hidroxiddal elegyítjük, majd az elegyet 15 percen át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 28.80 g (176.71 mmol) 1-fenil-2-nitro-propénnel reagáltatjuk, majd az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakciót 72.71 g (1.35 mol) szilárd ammónium-klorid adagolással leállítjuk, majd az elegyet 100 ml etilacetáttal és 1500 ml vízzel hígítjuk. A vizes fázist 6 x 300 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A sárga pasztaszerű maradékot 250 ml izopropil-éterrel elegyítjük, majd az elegyet 5 percen át keverjük. A szilárd anyagot leszűrjük és 50 ml izopropil-éterrel, majd 3 x 60 ml etanollal mossuk, ezt követően a szilárd anyagot levegőn megszáritjuk. 18.35 g anyagkeveréket nyerünk, amely a kívánt terméket egyetlen izomerként tartalmazza és a termék csak ftálimiddel szennyezett. A nyersterméket a következő reakciólépésben közvetlenül felhasználjuk.

B. 1-(R,S)-2-(R,S)-1-N-Ftálimido-1-fenil-2-amino-propán

125 g Raney nikkel katalizátort (amelyet vízzel előmosunk addig, amíg a vizes felúszó semleges pH (7) értékű) mérünk 500 ml térfogatú Parr reaktorba, amelyet előzetesen nitrogénnel átöblítünk. A rendszerhez 20 ml metanolt, majd ezt követően 9.0 g az előző reakciólépésben nyert nyersterméket adagolunk, majd a kapott keveréket 200 ml metanollal hígítjuk. Az elegyet hidrogén-

atmoszférába helyezzük, amelynek nyomása 45 psi () 12 óra időtartamon át. Vékonyréteg kromatográfiás analízis szerint (eluens 5% metanol tartalmú diklormetán) a kiindulási anyag ez időtartam alatt átalakult. Ezt követően a katalizátort Celitetel szűrési segédanyag alkalmazásával leszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml diklormetánnal elegyítjük, amely elegyítés során a maradék ftálimid csapadékként kiválik. Ezután az elegyet még egyszer leszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen 2% metanol tartalmú diklormetán eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk. 2.65 g címbeli vegyületet nyerünk, amely egyetlen izomer.

^1H NMR spektrum (250 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.80 (2H, m), 7.72-7.67 (2H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.37-7.28 (3H, m), 4.90-4.86 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 4.41-4.29 (1H, dq, $J=10.6$ Hz, $J=6.4$ Hz), 1.44 (2H, sz s), 1.10-1.06 (3H, d, $J=6.4$ Hz).

C. 1-(R,S)-2-(R,S)-1-N-Ftálimido-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-aminol]-propán

2.18 g (7.77 mmol) B reakciólépésben nyert termék 75 ml toluolban készült oldatát 1.06 g (7.77 mmol) 2-metoxi-benzaldehiddel reagáltatjuk. A kapott reakcióelegyet Dean-Stark vízelválasztó feltét alkalmazásával 16 órán át visszafolyatás melletti forrás hőmérsékleten forraljuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és 3.10 g imin terméket nyerünk, amely sárga szilárd anyag. A terméket a következő reakciólépésben tisztítás nélkül alkalmazzuk.

^1H NMR spektrum (250 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 5H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 5H), 6.84-6.77 (m, 2H), 5.50 (d, 1H, $J=10.7$ Hz), 4.93-4.83 (dq, 1H, $J=10.7$ Hz, $J=6.4$ Hz), 3.76 (s, 3H), 1.20-1.17 (d, 3H, $J=6.4$ Hz).

3.07 g, (7.70 mmol) fent leírt imin 70 ml diklór-etánban készült oldatát 1.64 g (7.70 mmol) nátrium-triacetoxi-borhidrid-del elegyítjük. A reakcióelegyet 1.5 órán át keverjük és a reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiás analízissel követjük (eluens 1% metanol tartalmú diklórmétán). A fenti idő elteltével 1.64 g nátrium-triacetoxi-borhidridet adagolunk az elegyhez, majd a keverést további 16 órán át folytatjuk. Ezt követően a reakciót 300 ml telített vizes hidrogénkarbonát oldat adagolásával leállítjuk, majd az elegyet két térfogat mennyiségű diklór-etánnal extraháljuk. Ez egyesített szerves fázisokat vizes telített sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk. A maradékot szilikagélen, kromatográfia segítségével, 20% etilacetát tartalmú hexán eluens alkalmazásával tisztítjuk, 2.59 g (84% termelés) olajos terméket nyerünk.

^1H NMR spektrum (250 MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.84-6.78 (dt, 1H, $J=7.37$ Hz, $J=1.0$ Hz), 6.74-6.71 (d, 1H, $J=8.17$ Hz), 5.30 (s, 1H), 5.09-5.05 (d, 1H, 10.96 Hz), 4.22-4.15 (dq, 1H, $J=10.96$ Hz, $J=6.36$ Hz), 3.90-3.68 (dd, 2H, $J=13.0$ Hz), 3.54 (s, 3H), 1.05-1.03 (d, 3H, $J=6.36$ Hz).

D. 1-(R,S)-2-(R,S)-1-Amino-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propán

2.38 g (5.94 mmol) 1-N-ftálimido-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propán 85 ml etanolban készült oldatát (amely

vegyületet a C reakciólépésben állítottunk elő) 281 μ l (5.94 mmol) hidrazin-hidráttal elegyítjük, majd a reakcióelegyet visszafolyatás melletti forrás hőmérsékletre melegítjük. 2.5 óra elteltével az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd éjszakán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet 1.48 ml (17.83 mmol) tömény sósavval elegyítjük. A kapott szuszpenziót leszűrjük, majd a szűrletet 200 ml vízzel hígítjuk és a keveréket 5 x 100 ml éterrel mossuk. A vizes fázis pH értékét 25%-os nátrium-hidroxid oldattal 12 értékre lúgosítjuk, majd a bázikus fázist 3 x 100 ml etilacetáttal extraháljuk. A kapott szerves fázist nátrium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. 1.18 g olajos terméket nyerünk (73% termelés).

^1H NMR spektrum (250 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.22 (m, 7H), 6.95-6.83 (m, 2H), 3.95 & 3.72 (dd, 2H, $J=13.3$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.73 [d(m), 1H], 2.79-2.73 (dq, 1H, $J=6.38$ Hz, $J=7.55$ Hz), 2.01 (sz s, 3H), 0.99-0.96 (d, 3H, $J=6.38$ Hz).

^{13}C NMR spektrum (75.47 MHz, CDCl_3) δ 157.64, 144.67, 129.88, 128.39, 128.32, 127.97, 127.02, 120.46, 110.20, 61.33, 58.26, 55.19, 46.80, 17.15 ppm.

IR spektrum (CHCl_3) λ 1601, 1487, 1461 cm^{-1} .

Nagy felbontású MS spektrum (HRMS) a $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (p+1) képlet alapján:

Számított: 271.18103,

Mért: 271.1802.

A dihidrokloridot úgy állítjuk elő, hogy a fent nyert diamin oldatát telített hidrogén-klorid éteres oldattal reagáltatjuk. Az elegyet bepároljuk, majd a maradékot metanolban oldjuk és üveg gyapoton keresztül leszűrjük, végül a söt metanol/éter elegyből

kristályosítjuk.

O.p. 244-245°C.

Elemanalízis számított: C, 59.48; H, 7.05; N, 8.16.

Mért: C, 59.31; H, 7.01; N, 8.00.

5. Példa

(1R°, 2S°)-1-Ciklohexil-amino-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propán

A. (1R, 2S)-1-Hidroxi-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propán

1.00 g (6.61 mmol) (1R, 2S)-(-)-norefedrin és 1.12 g (8.26 mmol) o-ánizsaldehid 20 ml ecetsavban készült oldatához 1.5 g 3 Å molekulaszitát adagolunk. Az elegyet 2.8 g (13.22 mmol) nátrium-triacetoxi-borhidriddel reagáltatjuk, amelyet 0.1 g adagokban 20 percen át adagolunk hozzá. A kapott reakcióelegyet 18 órán át nitrogén atmoszférában szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően a reakciót vékonyréteg kromatográfiás analízis segítségével analízáljuk (eluens 9:1 diklormetán:metanol) majd leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 25 ml vízzel elegyítjük, majd a kapott elegyet 1n HCl (sósav) oldattal keverjük, amíg az oldalt pH értéke kb. 3 értékre áll be. A vizes fázist ezután 2 x 25 ml éterrel extraháljuk, majd az elegyet 2n NaOH (nátrium-hidroxid) segítségével 12 pH értékre lúgosítjuk. A vizes fázist ezután ismét 3 x 50 ml éterrel extraháljuk. A kapott szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd szárazra pároljuk. Kromatográfiás tisztítás után (eluens 95% etilacetát/5% trietilamin) 1.11 g (62% termelés) fehér szilárd terméket kapunk. A kromatográfiás tisztítás szilikagélen végezzük.

O.p. 84-86°C.

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.39-7.21 (7 H, m), 7.0-6.92 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 6.91-6.88 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 4.82 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 3.90 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.97-2.88 (dq, 1H, $J=7$ Hz, $J=4.0$ Hz), 0.82 8d, 3H, $J=7$ Hz) ppm.

^{13}C NMR spektrum (DEPT, CDCl_3 , 75.47 MHz) δ 157.74 (s), 141.65 (s), 129.86 (d), 128.50 (d), 128.14 (s), 128.05 (d), 126.93 (d), 126.12 (d), 120.49 (d), 110.36 (d), 72.83 (d), 57.25 (d), 55.23 (q), 46.68 (t), 14.77 (q) ppm.

IR spektrum (KBr) λ 3500 - 2400 (sz), 1600, 1480, 1460, 1240, 1050, 1030 cm^{-1} .

HRMS spektrum a $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ képlet alapján:

Számított: 271.1567.

Mért: 271.1603.

B. (1R,S,2S)-1-Klór-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-aminol]-propán

Az 5A példában nyert címbeli vegyület hidroklorid sójának oldatát állítjuk elő, úgy, hogy 2.1 g (6.82 mmol) (1R, 2S)-1-hidroxi-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propánt telített sósavas (HCl) diklórmétánoldathoz adagolunk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 0.75 ml (10.23 mmol) tionil-kloriddal elegyítjük, majd a keveréket visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. 40 perc elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és így két diasztereomer keverékből álló terméket nyerünk (^1H -NMR spektrum alapján a diasztereomerek aránya 2.8:1). A termék sárga szilárd anyag, amelyet a D reakciólépésben közvetlenül felhasználunk.

C. (1R,S,2S)-1-Klór-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-
-amino]-propán

Az 5A példában nyert címbeli vegyület hidroklorid sóját állítjuk elő úgy, hogy 1.0 g (3.69 mmol) (1R, 2S)-1-hidroxi-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propánt adagolunk telített sósavas diklórmétán oldathoz, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 10 ml kloroformban oldjuk, majd 5°C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az oldathoz 0.66 g (5.53 mmol) tionil-klorid 10 ml kloroformban készült oldatát adagoljuk lassú ütemben, injekcióstű segítségével. Az adagolás után az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 40 percig ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és így két diasztereomer keverékből álló terméket nyerünk (az izomerek aránya ^1H NMR spektrum alapján 44%:55%), a termék sárga szilárd anyag, amelyet közvetlenül felhasználunk a D reakciólépésben.

D. (1R°, 2S°)-1-Ciklohexil-amino-1-fenil-2-[(2-metoxi-
-fenil)-metil-amino]-propán

1.0 g (3.6 mmol) előzetesen előállított (1R,S,2S)-1-klór-1-fenil-2-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propán 5 ml etanolban készült oldatát 1.05 ml (9.19 mmol) ciklohexil-aminnal elegyítjük, majd a reakcióelegyet 50 percen át visszafolyatás melletti forráshőmérsékleten forraljuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd leszűrjük és így a kis mennyiségű fehér csapadékot eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot szilikagélen, hexán:etilacetát (7:3) eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk. A kisebb mennyiségű polárosabb anyagot gyűjtjük (80 mg), majd éterben oldjuk és

telített éteres sósavgáz oldattal kezeljük. A kapott gumyszerű szilárd anyagot gyűjtjük és petroléterben eldolgozzuk, így 90 mg dihidroklorid világosbarna, szilárd sót nyerünk.

O.p. 173 - 181°C (bomlik).

^1H NMR spektrum szabad bázis (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32-7.14 (m, 7H), 6.88 (t, 1H, $J=7$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J=7$ Hz), 3.78 (dd, 2H, $J=13$ Hz), 3.82 [d(m), 1H], 3.7 (s, 3H), 2.76 (kvin, 1H, $J=6$ Hz), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.0-1.46 (m, 7 H), 1.19-1.0 (m, 4H), 0.98 (d, 3H, $J=6$ Hz) ppm.

^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , 75.47 MHz) δ 157.67, 142.84, 129.85, 128.53, 128.15, 128.08, 128.02, 126.63, 120.30, 110.09, 62.58, 56.97, 55.05, 53.63, 46.82, 34.97, 32.96, 26.30, 25.29, 24.91, 16.2, 14.24 ppm.

IR (CHCl_3) spektrum λ 1600, 1450 cm^{-1} .

HRMS spektrum a $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ (p^+ nem talált).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}$ képlet alapján:

Számított: 164.1075.

Mért: 164.1066.

A $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}$ képlet alapján:

Számított: 188.1439.

Mért: 188.1441.

A 6-19. Példák szerinti vegyületeket a 1. Példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő.

6. Példa

1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-/trifluor-metoxi/-
-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin

HRMS spektrum m/e a $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$ képlet alapján:

Számított: 422.2174.

Mért: 422.21356.

7. Példa

1-N-pirrolidil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin dihidroklorid

A $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 62.66, H: 7.36, N: 7.31.

Mért C: 62.26, H: 7.38, N: 7.33.

8. Példa

1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin dihidroklorid

A $C_{17}H_{22}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 59.48, H: 7.05, N: 8.16.

Mért C: 59.39, H: 7.25, N: 8.02.

9. Példa

1-(N-fenil-metil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin dihidroklorid

A $C_{23}H_{26}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 65.87, H: 6.73, N: 6.68.

Mért C: 65.63, H: 6.77, N: 6.64.

10. Példa

1-N-ciklooktil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin dihidroklorid

A $C_{24}H_{34}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 65.59, H: 8.26, N: 6.37.

Mért C: 65.60, H: 8.19, N: 6.20.

11. Példa

1-N-fenil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-
-diamin dihidroklorid

A $C_{22}H_{24}N_2O \cdot 1HCl$ képlet alapján:

Számított C: 71.63, H: 6.83, N: 7.59.

Mért C: 71.26, H: 6.83, N: 7.65.

12. Példa

1-N-fenil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-
-diamin dihidroklorid

A $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 62.66, H: 7.36, N: 7.31.

Mért C: 62.26, H: 7.48, N: 7.24.

13. Példa

1-N-(2-adamantil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-
-etán-diamin dihidroklorid

A $C_{26}H_{34}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 67.38, H: 7.83, N: 6.04.

Mért C: 67.23, H: 8.04, N: 6.10.

14. Példa

1-N-(1,1-dimetil-etil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-
-metil]-1,2-etán-diamin dihidroklorid

2-HCl só O.p. = 155-157°C.

15. Példa

1-N-ciklopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-
-etán-diamin dihidroklorid

2-HCl só O.p. = 140-141°C

16. Példa

1-N-izopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-
-etán-diamin dihidroklorid

A $C_{19}H_{26}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított: C: 61.45, H: 7.60, N: 7.54.

Mért C: 61.19, H: 7.67, N: 7.52.

17. Példa

1-N-(1-fenil-etil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-1,2-etán-diamin dihidroklorid

2-HCl só O.p. = 226-228°C.

18. Példa

1-N-(2-norbornil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-
-etán-diamin dihidroklorid

A $C_{23}H_{30}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 65.24, H: 7.62, N: 6.62.

Mért C: 65.48, H: 7.95, N: 6.65.

19. Példa1-N-(2-aza-biciklo[4.4.0]dekán)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin dihidroklorid

HRMS spektrum m/e a $C_{25}H_{34}N_2O$ képlet alapján:

Számított: 378.2663.

Mért: 378.2702.

20. Példa1,1-Difenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diaminA. α,α -Difenil- α -amino-acetonitril

4.05 ml (0.03 mol) trimetil-szilil-cianid 20 ml száraz benzolban készült oldatát 0.44 g (0.001 mol) cink-jodiddal és 4.63 ml (0.028 mol) benzofenon-iminnel elegyítjük. A reakció-elegyet 10 percen át szobahőmérsékleten keverjük, miközben fehér csapadék válik ki. A reakciót vizes éterrel leállítjuk, majd az elegyet két órán át keverjük. A folyadék fázist telített sóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton megszárítjuk és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot éter-hexán elegyből átkristályosítjuk és így 2.4 g terméket nyerünk (38% termelés).

1H NMR spektrum ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.7-7.6 (m, 4H), 7.4-7.28 (m, 6H);

^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ 141.2, 128.9, 128.6, 125.8, 123.4, 60.8.

B. 1,1-Difenil-1,2-etán-diamin

1.0 g (0.0048 mol) α,α -difenil- α -amino-acetonitrilt 6 ml toluolban oldunk, majd az oldatot $-20^\circ C$ hőmérsékletre hűtjük. Az oldatot 19,2 ml (0.0192 mol) 1m dizobutil-alamínium-hidriddel (Dibal-H) elegyítjük, majd a keveréket 3 órán át $-20^\circ C$ hőmér-

sékleten keverjük. A reakciót ezután 2.0 ml metanol adagolásával leállítjuk, majd az elegyhez 50 ml vizet adagolunk. A reakcióelegyet 1.0 pH értékre savanyítjuk, majd a vizes fázist többször éterrel extraháljuk. A maradék vizes fázist 2n nátrium-hidroxid segítségével 13 pH értékre lúgosítjuk, majd diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist megszárítjuk és bepároljuk, így 0.946 (92% termelés) kívánt olajos terméket nyerünk.

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38-7.15 (m, 10H), 3.35 (s, 2H);

^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 147.0, 128.3, 126.8, 126.6, 62.1, 52.4.

C. 1,1-Difenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin

25 mg (0.118 mmol) előző lépésben előállított 1,1-difenil-1,2-etán-diamint oldunk 2 ml ecetsavban, majd az oldathoz 44 mg 3 Á molekulaszitát adagolunk. A kevert elegyet 20 mg (0.147 mmol) o-ánizsaldehiddel reagáltatjuk, majd a kapott keverékhez részletekben 25 mg (0.118 mmol) nátrium-triacetoxi-bórhidridet adunk. A reakcióelegyet két órán át keverjük, majd 20 ml vízzel hígítjuk és végül vizes 2n sósav oldattal 1 pH értékre savanyítjuk, ezután az elegyet éterrel extraháljuk. A vizes fázist vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal meglúgosítjuk, majd ezt követően diklórmetánnal extraháljuk. A kapott szerves fázist telített sóoldattal mossuk, majd megszárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen 96:3:1 diklórmetán:metanol:ammónium-hidroxid eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk. 39 mg (68% termelés) címbeli vegyületet nyerünk.

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38-7.12 (m, 12H), 6.90 (t, 1H, $J=7$ Hz), 6.8 (d, 1H, $J=8$ Hz), 3.8 (s, 2H), 3.65 (s, 3H),

3.25 (s, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 157.6, 147.2, 129.7, 128.3, 128.1, 126.7, 126.5, 120.3, 110.1, 61.1, 59.6, 55.0, 49.9;

HRMS spektrum a $\text{C}_{22}\text{N}_4\text{N}_2\text{O}$ képlet alapján:

Számított: 332.1883;

Mért: 332.18684.

A 20A-22. Példák szerinti vegyületeket a 20. Példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő.

20A. Példa

1,1-difenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin
dihidroklorid

A $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

Számított C: 63.77, H: 6.57, N: 6.76.

Mért C: 64.03, H: 6.72, N: 6.78.

21. Példa

1,1-difenil-2-N'-[(2,5-dimetoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-
-diamin

HRMS spektrum m/e a $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$ képlet alapján:

Számított: 363.2066.

Mért: 363.20730

22. Példa

1,1-difenil-2-N'-[(2,4-dimetoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-
-diamin dihidroklorid

A $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ képlet alapján:

Számított C: 63.45, H: 6.48, N: 6.43.

Mért C: 63.07, H: 6.36, N: 6.31.

A 23-28. Példák szerinti vegyületeket az 1. Példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő.

23. Példa

1-N-ciklohexil-1-N-(6-n-hexanol)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin

Ms spektrum m/e 439 (p+1)

24. Példa

1-N-ciklohexil-1-N-(3-fenil-propil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin

Ms spektrum m/e 457 (p+1)

25. Példa

3,3-difenil-2-N-ciklopentil-1-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-propán-diamin dihidroklorid

A $C_{28}H_{34}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 68.98, H: 7.44, N: 5.75.

Mért C: 68.69, H: 7.79, N: 5.47.

26. Példa

1-N-(2-fenil-etil-1-(3,4-metiléndioxi-fenil)-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin dihidroklorid

A $C_{25}H_{28}N_2O_3 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 62.89, H: 6.33, N: 5.87.

Mért C: 62.90, H: 6.09, N: 5.82.

27. Példa

1-N-ciklopentil-1-(2-naftil)-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-1,2-etán-diamin dihidroklorid

A $C_{25}H_{30}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 67.11, H: 7.21, N: 6.26.

Mért C: 66.75, H: 7.12, N: 6.07.

28. Példa

1-N-ciklohexil-1-ciklohexil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-1,2-etán-diamin dihidroklorid

A $C_{22}H_{36}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 63.30, H: 9.18, N: 6.71.

Mért C: 63.31, H: 9.58, N: 6.72.

A 29-34. Példák szerinti vegyületeket a 4. Példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő.

29. Példa

(1R,S)-cikloheptil-amino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxi-fenil)-
-metil-amino]-propán

HRMS spektrum m/e a $C_{24}H_{35}N_2O$ képlet alapján:

Számított: (FAB, p+1) 367.27492.

Mért: 367.2752.

30. Példa

(1R,S)-amino-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-
-propán

HRMS spektrum m/e a képlet alapján:

Számított: $C_{17}H_{23}N_2O$ (FAB, p+1) 271.18103.

Mért: 271.1802.

31. Példa

(1R,S)-(4-piranyl-amino)-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxi-fenil)-
-metil-amino]-propán

HRMS spektrum m/e a $C_{22}H_{31}N_2O_2$ képlet alapján:

Számított: (FAB, p+1) 355.23854.

Mért: 355.2391.

32. Példa

(1R,S)-(ciklohexil-amino)-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxi-fenil)-
-metil-amino]-propán

Ms spektrum m/e (FAB) 353 (p+1).

33. Példa

(1R,S)-(ciklopentil-amino)-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxi-fenil)-
-metil-amino]-propán dihidroklorid

Elemanalízis a $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 64.23, H: 7.84, N: 6.81.

Mért C: 63.83, H: 7.76, N: 6.71.

34. Példa

(1R,S)-(n-propil-amino)-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxi-fenil)-
-metil-amino]-propán

Ms spektrum m/e (FAB) 313 (p+1).

A 35-42. Példák szerinti vegyületeket az 5. Példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő.

35. Példa

(1R,S)-(ciklohexil-amino)-1-fenil-(2R,S)-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propán dihidroklorid

Elemanalízis a $C_{23}H_{32}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0.5 H_2O$ képlet alapján:

Számított C: 63.59, H: 8.12, N: 6.45.

Mért C: 63.29, H: 8.27, N: 6.24.

36. Példa

(1R,S)-N-pirrolidil-1-fenil-(2R,R)-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propán dihidroklorid

Elemanalízis a $C_{21}H_{28}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0.5 H_2O$ képlet alapján:

Számított C: 62.07, H: 7.69, N: 6.89.

Mért C: 62.11, H: 7.82, N: 6.96.

37. Példa

(1R,S)-N-piperidil-1-fenil-(2S,R)-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propán

HRMS spektrum m/e a $C_{22}H_{31}N_2O$ (p+1) képlet alapján:

Számított: 339.2429.

Mért: 339.2393.

38. Példa

(1R,S)-(ciklopentil-amino)-1-fenil-(2S,R)-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-propán

HRMS spektrum m/e a $C_{22}H_{31}N_2O$ (p+1) képlet alapján:

Számított: 339.2429.

Mért: 339.2421.

39. Példa

(1R,S)-ciklooktil-amino-1-fenil-(2S,R)-[(2-metoxi-fenil)-
-metil-amino]-propán dihidroklorid

Elemanalízis a $C_{25}H_{36}N_2O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

Számított C: 66.21, H: 8.45, N: 6.18.

Mért C: 65.88, H: 8.78, N: 5.98.

40. Példa

(1R,S)-(propil-amino)-1-fenil-(2S,R)-[(2-metoxi-fenil)-
-metil-amino]-propán

HRMS spektrum m/ea $C_{20}H_{28}N_2O$ képlet alapján:

Számított: 312.2195.

Mért: 312.2169.

41. Példa

(1R,S)-(metil-amino)-1-fenil-(2S,R)-[(2-metoxi-fenil)-
-metil-amino]-3-metoxi-propán

HRMS spektrum m/e a $C_{19}H_{26}N_2O_2$ képlet alapján:

Számított: 314.1918.

Mért: 314.1718.

42. Példa

(1R,S)-amino-1-fenil-(2S,R)-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-
-3-metoxi-propán

Ms m/e spektrum (FAB) 301 (p+1).

A 43-46. Példák szerinti vegyületeket az 1. Példának megfelelő eljárással állítjuk elő.

43. Példa1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-terc-butil-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.35-7.22 (m, 7H), 6.78 (sz.d, 1H, $J=10.7\text{Hz}$), 3.99 (dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 3.79 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.02-1.51 (m, 7H), 1.30 (s, 9H), 1.25-1.0 (m, 3H) ppm.

^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , 75.47 MHz) δ 155.42, 143.55, 142.98, 128.34, 127.20, 127.00, 126.94, 124.62, 109.67, 58.93, 56.15, 55.17, 53.54, 49.38, 34.91, 34.04, 32.94, 31.55, 26.21, 25.17, 24.82 ppm.

IR spektrum (film) λ 3300 (gy), 2940, 1610 (gy), 1510, 1460, 1375, 1250 cm^{-1} .

MS spektrum m/e 394 (p+).

44. Példa1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-izopropil-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7.35-7.20 (m, 6H), 7.06 (sz.s, 1H), 6.77 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 3.96 (dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, $J=5.6\text{Hz}$), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.90-2.65 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.02-1.49 (m, 7H), 1.22 (d, 6H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.25-0.95 (m, 5H) ppm.

^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , 75.47 MHz) δ 155.74, 143.64, 140.70, 128.33, 128.02, 127.21, 126.93, 125.58, 110.03, 58.99, 56.24, 55.21, 53.55, 49.24, 34.92, 33.28, 32.96, 26.22, 25.19, 24.83, 24.24, 24.22 ppm.

IR spektrum (film) λ 3300 (gy), 2930, 1610 (gy), 1510, 1455, 1250

cm^{-1} .

MS spektrum m/e 380 (p^+).

45. Példa

1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-4,5-dimetil-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34-7.20 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.94 (dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, $J=5.4\text{Hz}$), 3.71 (s, 3H), 3.71 (s.obsc, 2H), 2.73 (dd, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, $J=5.4\text{Hz}$), 2.66 (dd, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, $J=8.1\text{Hz}$), 2.30 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.0-1.5 (m, 7H), 1.07 (m, 5H) ppm.

^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , 75.47 MHz) δ 155.65, 143.79, 135.99, 131.31, 128.30, 127.85, 127.25, 126.87, 125.51, 112.02, 59.10, 56.27, 55.29, 53.57, 48.77, 34.95, 32.97, 26.25, 25.23, 24.88, 19.93, 18.70 ppm.

IR spektrum (film) 3300 (gy), 2910, 2840, 1610 (gy), 1500, 1450 (váll), 1250, 1200 cm^{-1} .

MS spektrum m/e 367 (p^+).

46. Példa

1-N-ciklohexil-1-N-(6-hidroxi-hexil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.30-7.17 (m, 7H), 6.92 (t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.84 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 3.99 (dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=5.7\text{Hz}$), 3.87 (d, 1H, $J=13.3\text{Hz}$), 3.76 (s, 3H), 3.75 (d, 1H, $J=13.3\text{Hz}$), 3.56 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.10 (dd, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, $J=9.1\text{Hz}$), 2.75 (dd, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, $J=5.7\text{Hz}$), 2.60-2.25 (m, 5H), 1.75-0.88 (sz.m, 18H) ppm.

^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , 62.90 MHz) δ 157.5, 141.5, 129.9, 128.2, 128.1, 127.9, 126.8, 120.2, 110.0, 62.4, 56.8, 54.9, 50.6, 49.2, 45.9, 33.0, 32.8, 30.4, 29.8, 27.0, 26.6, 26.2, 26.1, 25.6 ppm.

IR spektrum (film) 3000 (gy), 2940, 2870, 1620 (gy), 1500 (gy) 1460, 120 (sz), 1040 (sz) cm^{-1} .

MS spektrum (dihidroklorid só) FAB 4397 ($\text{p}+1$).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, ahol az általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomszámú alkilcsoport, telített 6-10 szénatomszámú karbociklusos gyűrűrendszer, amely két kondenzált gyűrűt tartalmaz, telített 6-10 szénatomszámú karbociklusos áthidalt gyűrűrendszer, amely két gyűrűt tartalmaz vagy benzilcsoport, ahol a fenti benzilcsoport fenilcsoportja kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat és 1-8 szénatomszámú alkoxi-csoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat;

R^2 jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy a (XIV) általános képletű csoport, ahol az általános képletben m jelentése 0-12 közötti egész szám és ahol bármely $(CH_2)_m$ szén-szén egyszeres kötés, ahol az ilyen kötésben lévő szénatomok egymáshoz és egy másik $(CH_2)_m$ lánchoz tartozó szénatomhoz kötöttek, kívánt esetben helyettesíthetők szén-szén kettős kötéssel vagy hármas kötéssel, továbbá bármely $(CH_2)_m$ csoport szénatomja, kívánt esetben R^9 csoporttal szubsztituált lehet;

R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, aminocsoport, karboxilcsoport, karboxi-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, di-1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-1-6

szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-oxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-csoport, 3-7 szénatomszámú cikloalkil-csoport, ahol a szénatomok egyike kívánt esetben nitrogénatommal, oxigénatommal vagy kénatommal helyettesített lehet; arilcsoport, amely lehet fenilcsoport és naftil-csoport; heteroaril-csoport, amely lehet indanil-csoport, tienil-csoport, furil-csoport, piridil-csoport, tiazolil-csoport, izotiazolil-csoport, oxazolil-csoport, izoxazolil-csoport, tiazolil-csoport, tetrazolil-csoport és kinolil-csoport; fenil-2-6 szénatomszámú alkil-csoport, benzhidril-csoport és benzilcsoport, ahol mindenegyres fenti arilcsoport és heteroaril-csoport, valamint a fenti benzilcsoport fenil-2-6 szénatomszámú alkil-csoport és benzhidril-csoport fenilcsoportja kívánt esetben szubsztituált lehet és egy vagy két szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek, halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, trifluor-metil-csoport, aminocsoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karboniloxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-1-6 szénatomszámú alkilcsoport, di-1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú

alkil-amino-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, formil-amino-csoport és 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-csoport; továbbá a fenti benzhidril-csoportban egy fenilcsoport, kívánt esetben naftil-csoporttal, tienil-csoporttal, furil-csoporttal vagy piridil-csoporttal helyettesített lehet;

vagy R^1 és R^2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogén-atommal együttesen telített vagy telítetlen monociklusos gyűrű, amely 3-8 szénatomot tartalmaz, kondenzált biciklusos gyűrű, amely 6-10 szénatomot tartalmaz, vagy telített áthidalt gyűrűrendszer, amely 6-10 szénatomot tartalmaz;

R^4 jelentése arilcsoport, amely lehet fenilcsoport és naftilcsoport; heteroaril-csoport, amely lehet indanil-csoport, tienil-csoport, furil-csoport, piridil-csoport, tiazolil-csoport, izotiazolil-csoport, oxazolil-csoport, izoxazolil-csoport, triazolil-csoport, tetrazolil-csoport és kinolil-csoport; 3-7 szénatomszámú cikloalkil-csoport, ahol az egyik szénatom kívánt esetben nitrogénatommal, oxigénatommal vagy kénatommal helyettesített lehet; továbbá ahol a fenti arilcsoportok és heteroaril-csoportok mindegyike kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat és a fenti 3-7 szénatomszámú cikloalkil-csoport, kívánt esetben 1, 2 vagy 3 szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben, 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, amely kívánt esetben, 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, fenilcsoport, amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-karbo-

nil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkiloxi-karbonil-csoport, formilcsoport, $\text{CH}_2\text{OR}^{12}$ általános képletű csoport, amino-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, formil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-szulfon-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-szulfon-1-6 szénatomszámú alkil-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom 3-8 szénatomszámú cikloalkil-csoport, 1-6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-csoport vagy fenilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat és 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat;

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek, halogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat és 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 3-7 szénatomszámú cikloalkil-csoport, ahol a szénatomok egyike kívánt esetben nitrogénatommal, oxigénatommal vagy kénatommal helyettesített lehet; arilcsoport, amely lehet fenilcsoport, bifenil-csoport, indanil-csoport és naftilcsoport; heteroaril-csoport, amely lehet tienil-csoport,

furil-csoport, piridil-csoport, tiazolil-csoport, izotiazolil-csoport, oxazolil-csoport, izoxazolil-csoport, triazolil-csoport, tetrazolil-csoport és kinolil-csoport; fenil-2-6 szénatomszámú alkil-csoport, benzhidril-csoport és benzilcsoport, ahol valamennyi fenti arilcsoport és heteroaril-csoport valamint a fenti benzilcsoport, fenil-2-6 szénatomszámú alkil-csoport és benzhidril-csoport fenilcsoportja kívánt esetben egy vagy több szubsztituenszt tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomszámú alkil-csoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenszt tartalmazhat, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, trifluormetil-csoport, aminocsoport, trihalo-alkoxi-csoport (pl. trifluor-metoxi-csoport), 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karboniloxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, di-1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, formil-amino-csoport és 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-csoport; ahol a fenti benzhidril-csoport egy fenilcsoportja kívánt esetben naftilcsoporttal, tienil-csoporttal, furil-csoporttal vagy piridil-csoporttal helyettesített lehet; és

R^{12} jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomszámú alkilcsoport vagy fenilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület azzal jellemezve, hogy az általános képletben R^1 és R^2 egyikkének jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület azzal jellemezve, hogy az általános képletben R^1 jelentése alkilcsoport, R^6 jelentése nem szubsztituált fenilcsoport, R^4 jelentése monoszubsztituált vagy diszubsztituált aril-csoport, ahol a szubsztituens C-2 helyzetben található és a szubsztituens alkoxi-csoport vagy a C-5 helyzetben található és a szubsztituens alkilcsoport, alkoxi-csoport vagy trihalo-alkoxi-csoport vagy ugyanilyen módon a C-2 és C-5 helyzetekben egyaránt szubsztituáltak, továbbá R^2 , R^3 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület azzal jellemezve, hogy a vegyület az alábbi vegyületek valamelyike;

1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-(trifluor-metoxi)-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-pirrolidil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-metil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklopentil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-propil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-(fenil-metil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin;

1-N-ciklooktil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-
-etán-diamin;
1-N-ciklobutil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-
-etán-diamin;
1-N-(2-adamantil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-1,2-etán-diamin;
1-N-(1,1-dimetil-etil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-
-metil]-1,2-etán-diamin;
1-N-ciklopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-
-etán-diamin;
1-N-izopropil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-1,2-
-etán-diamin;
1-N-(1-fenil-etil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-1,2-etán-diamin;
1-N-(2-norbornil)-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-fenil)-metil]-
-1,2-etán-diamin;
1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-terc-butyl-fenil)-
-metil]-1,2-etán-diamin;
1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-5-izopropil-fenil)-
-metil]-1,2-etán-diamin;
1-N-ciklohexil-1-fenil-2-N'-[(2-metoxi-4,5-dimetil-fenil)-
-metil]-1,2-etán-diamin; és
1-N-ciklohexil-1-N-(6-hidroxi-hexil)-1-fenil-2-N'-[(2-me-
toxi-fenil)-metil]-1,2-etán-diamin.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület azzal jellemezve, hogy az általános képletben R^2 jelentése hidrogénatom vagy R^2 és R^1 jelentése együttesen a kapcsolódó nitrogénatommal együtt monociklusos gyűrű, amely 5-7 szénatomot tartalmaz; R^3 jelentése

hidrogénatom, metilcsoport vagy fenilcsoport; R^5 jelentése hidrogénatom; R^4 jelentése fenilcsoport vagy indanil-csoport, ahol a fenti fenilcsoport vagy indanil-csoport kívánt esetben 1-3 szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, trihalo-alkoxi-csoport (pl. trifluor-metoxi-csoport), 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-8 szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, formil-csoport, $-CH_2OR^{13}$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, formil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-szulfon-amino-csoport és 1-6 szénatomszámú alkil-amino-szulfon-1-6 szénatomszámú alkil-csoport; és R^6 jelentése fenilcsoport.

6. Gyógyszerkészítmény, amely alkalmas az alábbi betegségek kezelésére vagy megelőzésére, mint pl. gyulladáshoz kapcsolódó betegségek, szorongás, vastagbélgyulladás, depresszió vagy levertség betegségek, pszichózis, fájdalom, allergiák, krónikus repülési betegség, hiperérzékenység rendellenességek, érgörcs betegségek, fibrózis és kollagén betegségek, reflex szimpatikus dystrophia, addikt betegségek, stresszel kapcsolatos szomatikus elváltozások, perifériás neutropátia, neuralgia, neuropatológiás betegségek, immunrendszer túlzott vagy kismértékű működésével kapcsolatos betegségek és reumatikus betegségek emlőszövetekben, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyületek, ilyen betegségek kezelésében vagy megelőzésében hatásos mennyiségét és gyógyszerésze-

tileg elfogadható hordozóanyagokat gyógyszerkészítménnyé feldolgozunk.

7. Eljárás betegségek kezelésére vagy megelőzésére, amely betegségek lehetnek gyulladásos megbetegedések, szorongás, vastagbélgyulladás, depresszió vagy levertség betegségek, pszichózis, fájdalom, allergiák, krónikus repülési betegség, hiperérzékenység betegségek, érgörcs betegségek, fibrózis és kollagén betegségek, reflex szimpatikus dystrophia, addikt betegségek, stresszel kapcsolatos szomatikus elváltozások, perifériás neutropátia, neuralgia, neuropatológiás betegségek, immunrendszer túlzott vagy csökkentett működésével kapcsolatos betegségek és reumatikus betegségek emlősökben, azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelést vagy megelőző kezelést igénylő emlősnek az 1. igénypont szerinti vegyület fenti betegségek kezelésében vagy megelőzésében hatásos mennyiségét adagoljuk.

8. Gyógyszerkészítmény P szubsztancia receptorain kifejtett hatásának antagonizálására emlősökben, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyület P szubsztancia receptort antagonizáló hatásos mennyiségét és gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokat gyógyszerkészítménnyé feldolgozunk.

9. Eljárás P szubsztancia receptor helyein kifejtett hatásának antagonizálására emlősökben, azzal jellemezve, hogy a fenti emlősnek az 1. igénypont szerinti vegyület P szubsztancia receptor antagonizálásával hatásos mennyiségét adagoljuk.

10. A (IX) általános képletű vegyület, ahol az általános képletben

R^4 jelentése arilcsoport, amely lehet fenilcsoport és naftilcsoport; heteroaril-csoport, amely lehet indanil-csoport,

tienil-csoport, furil-csoport, piridil-csoport, tiazolil-csoport, izotiazolil-csoport, oxazolil-csoport, izoxazolil-csoport, triazolil-csoport, tetrazolil-csoport és kinolil-csoport; és cikloalkil-csoport, amely 3-7 szénatomot tartalmaz, ahol a fenti szénatomok egyike kívánt esetben nitrogénatommal, oxigénatommal vagy kénatommal helyettesített; és ahol a fenti aril-csoportok és heteroaril-csoportok kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhatnak és a fenti 3-7 szénatomszámú cikloalkil-csoportok kívánt esetben 1, 2 vagy 3 szubsztituenst tartalmazhatnak, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, nitrócsoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, fenilcsoport, aminocsoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, formilcsoport, $\text{CH}_2\text{OR}^{12}$ általános képletű csoport, amino-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, formil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-szulfon-amino-csoport és 1-6 szénatomszámú alkil-amino-szulfon-1-6 szénatomszámú alkil-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 3-8 szénatomszámú cikloalkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat és 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport,

amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat;
és R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 3-7 szénatomszámú cikloalkil-csoport, ahol a szénatomok egyike kívánt esetben nitrogénatommal, oxigénatommal vagy kénatommal helyettesített; arilcsoport, amely lehet fenilcsoport vagy bifenil-csoport, indanil-csoport és naftil-csoport; heteroaril-csoport, amely lehet tienil-csoport, furil-csoport, piridil-csoport, tiazolil-csoport, izotiazolil-csoport, oxazolil-csoport, izoxazolil-csoport, triazolil-csoport, tetrazolil-csoport és kinolil-csoport; fenil-2-6 szénatomszámú alkilcsoport, benzhidril-csoport és benzilcsoport, ahol valamennyi fenti arilcsoport és heteroaril-csoport, illetve a fenti benzilcsoport, fenil-2-6 szénatomszámú alkil-csoport és benzhidril-csoport fenilcsoportja kívánt esetben egy vagy több szubsztituenst tartalmazhat, amely szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat, 1-6 szénatomszámú alkoxi-csoport, amely kívánt esetben 1-3 fluoratom szubsztituenst tartalmazhat aminocsoport, trihalo-alkoxi-csoport (pl. trifluor-metoxi-csoport), 1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi--karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-oxi-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkoxi-1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-1-6 szénatomszámú alkil-csoport, di-1-6 szénatomszámú alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, 1-6 szénatomszámú alkil-karbonil-amino-1-6

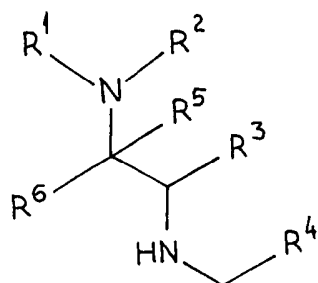
szénatomszámú alkil-csoport, formil-amino-csoport és 1-6 szén-
atomszámú alkil-karbonil-amino-csoport; és ahol a fenti
benzhidril-csoport fenil-csoportjai közül egy kívánt esetben
naftil-csoporttal, tienil-csoporttal, furil-csoporttal vagy
piridil-csoporttal helyettesített.

A meghatalmazott

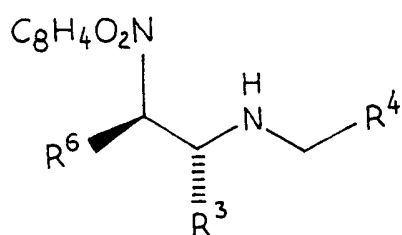
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.C. és a Nemzetközi Nemzetközi
Szabadalmi Szövetség tagja
H-1081 Budapest, Deák tér 10.
Telefon: 153-5733, Fax: 153-3664

Burtásné

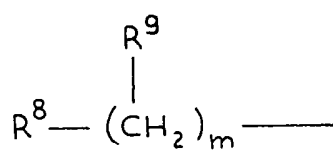
+ 4 rajttal



(I)

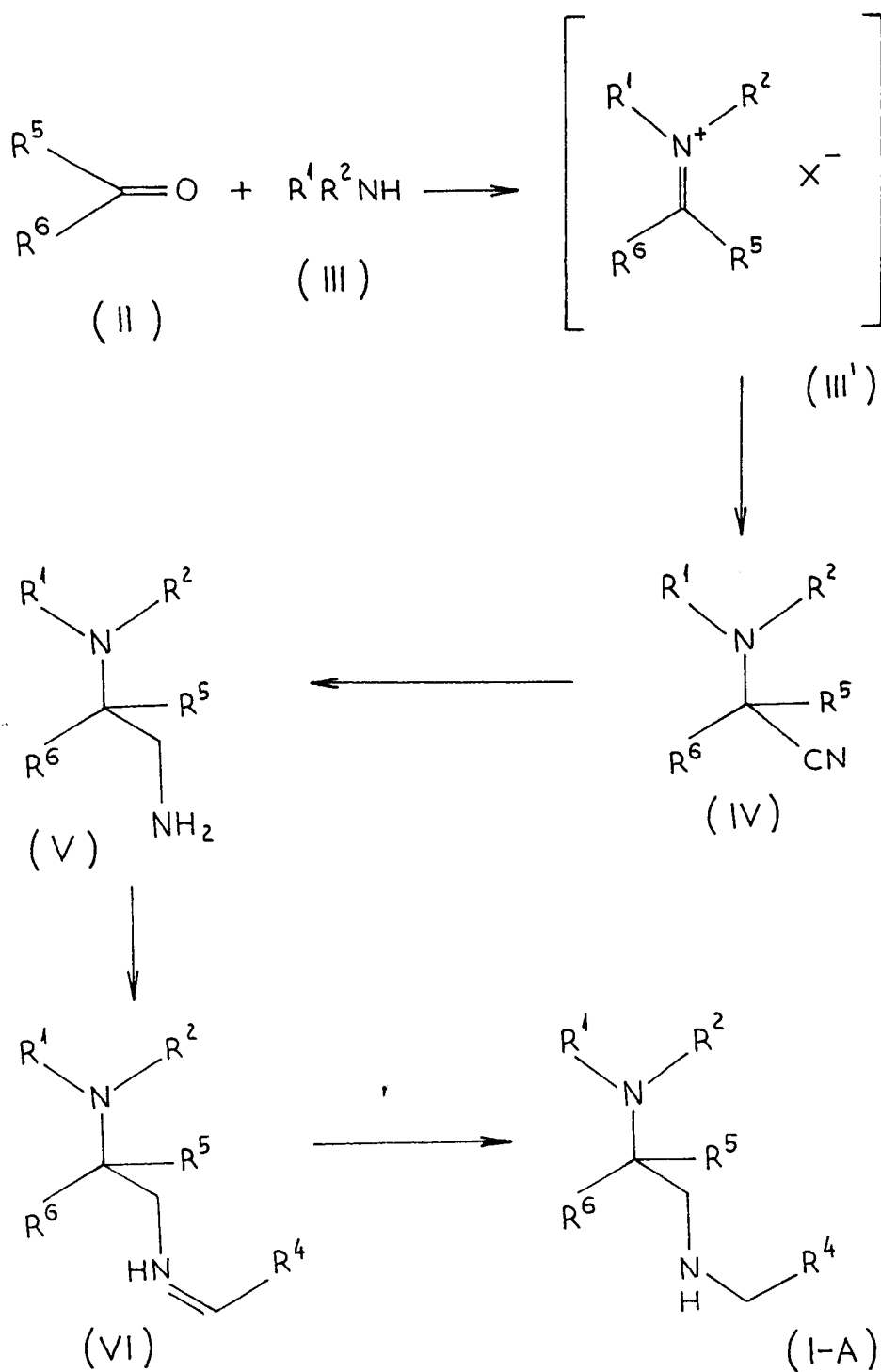


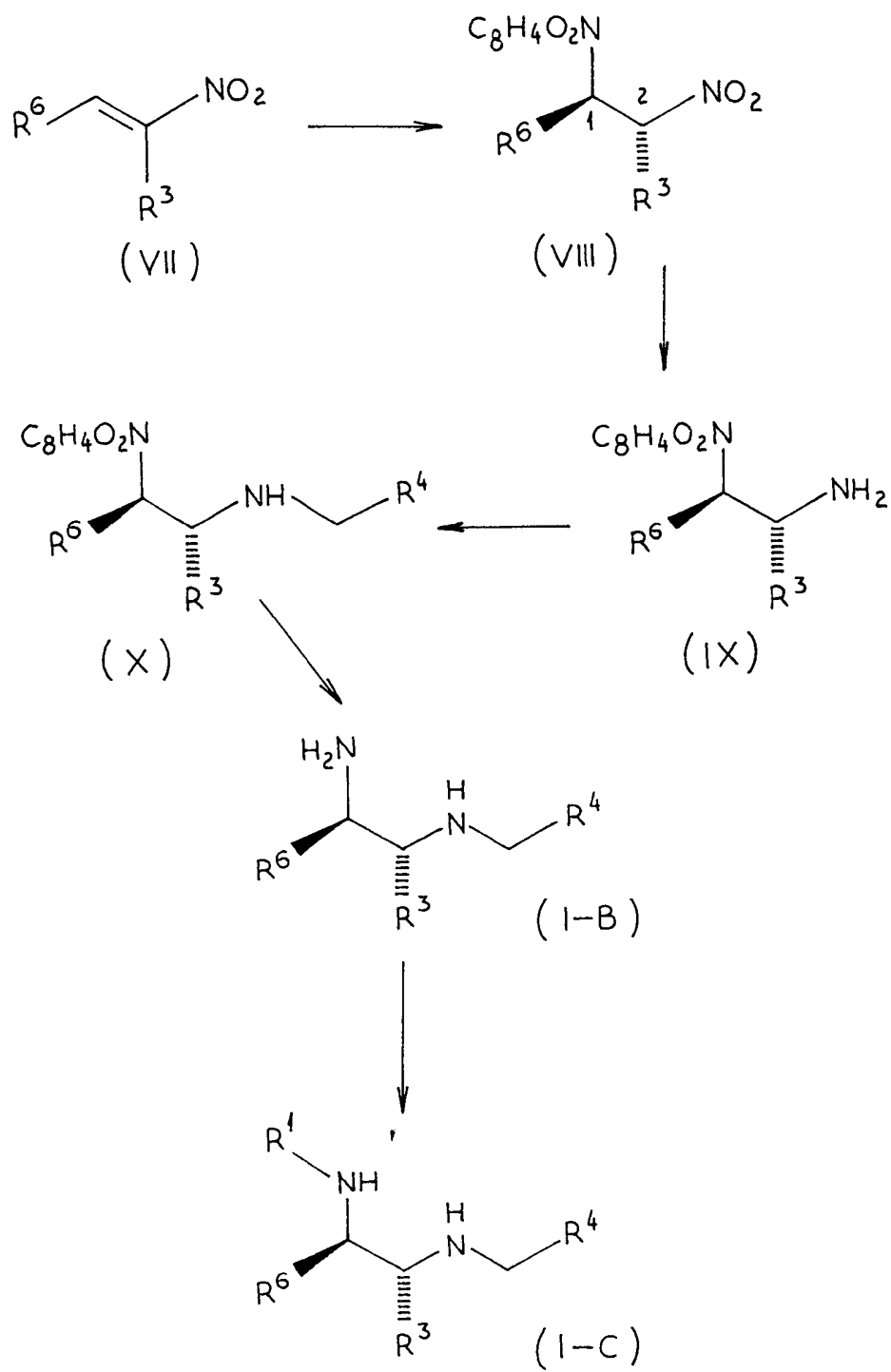
(IX)



(XIV)

I Reakcióvázlat



2 Reakcióvázlat

3 Reakcióvázlat