

PIPERIDINSZÁRMAZÉKOK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS E VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

Synthélabo, Le Plessis-Robinson, Franciaország

A bejelentés napja: 1992. április 2.

Elsőbbsége: 1991. április 3. (91 04009) Franciaország

K I V O N A T

A találmány szerint előállított új vegyületek (I) általános képletében

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy egy NR³ általános képletű csoport, amelyben

R³ jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, fenilcsoport, piridin-4-il-csoport vagy piridin-3-il-csoport,

Z jelentése hidrogénatom vagy fluoratom.

A vegyületek 5-HT receptorokkal kapcsolatos rendellenességek kezelésére és megelőzésére használhatók.

Képviselő:

DANUBIA Kft.

24240

A

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

62573

Nº 205: COD 401/14, 413/14, 417/14,
AG 1K 31/415, 31/42, 31/425

✓ PIPERIDINSZÁRMAZÉKOK, (ELJÁRÁS) ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS E VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK előállítására

Synthélabo, Le Plessis-Robinson, Franciaország

A bejelentés napja: 1992. április 2.

Elsőbbsége: 1991. április 3. (91 04009) Franciaország

Feltalálók:

JEGHAM Samir	Fanconville,
DEFOSSE Gérard	Párizs,
PURCELL Thomas	Montfort-l'Amaury,
SCHOEMAKER Johannes	Gif-sur-Yvette,
	Franciaország

74570-3708 BÉ

A találmány tárgya piperidinszármazékok, eljárás előállításukra és e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány szerint (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol

- R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
- X jelentése oxigénatom, kénatom vagy egy NR^3 általános képletű csoport, amelyben
- R^3 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, fenilcsoport, piridin-4-il-csoport vagy piridin-3-il-csoport,
- Z jelentése hidrogénatom vagy fluoratom.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport

- X jelentése NR^3 általános képletű csoport, amelyben
- R^3 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport,
- Z jelentése hidrogénatom vagy fluoratom.

Különösen előnyösek azok a (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- X jelentése 1-metil-etil-imino-csoport, és
- Z jelentése hidrogénatom.

Az említett vegyületek lehetnek szabad bázis vagy gyógyászatilag alkalmas savakkal alkotott addíciós só formájában. A (I) általános képlet mezomerjeivel leírható vegyületek ugyan-

csak a találmányunk körébe tartoznak.

A találmány szerint a (I) általános képletű vegyületek az 1. reakcióvázlaton ábrázolt eljárással állíthatók elő.

Az eljárást úgy végezzük, hogy egy (IX) általános képletű vegyületet, ahol R^1 jelentése a fenti, hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatunk tömény nátrium-hidroxid jelenlétében oldószerben, például vízben. Így (VIII) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben a hidroxilcsoporton egy kilépőcsoportot hozunk létre, például úgy, hogy a vegyületet tozil-kloriddal reagáltatjuk oldószerben, például piridinben. A reakcióban egy (VII) általános képletű vegyületet kapunk, amelyből bázis, például kálium-etilát jelenlétében abszolút etanolban egy instabil gyűrűs intermedier keletkezik. Ezt az intermediert hidrolizáljuk például tömény vizes sósavoldattal, és így egy (VI) általános képletű vegyületet kapunk. Ezt a vegyületet kálium-tio-cianáttal reagáltatjuk, és így egy (V) általános képletű merkaptocsoportot tartalmazó imidazolgyűrűvel rendelkező vegyületet kapunk. Ezt a merkaptocsoportot oxidálóoldattal, például vizes salétromsavval reagáltatva eltávolítjuk. Így egy (IV) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek a piridingyűrűjét katalitikusan hidrolizáljuk. Az így kapott (III) általános képletű piperidinszármazékot végül egy (II) általános képletű klórozott vegyülettel reagáltatjuk.

A kiindulási vegyületek a szakirodalomból ismertek vagy az ott ismertetett eljárással vagy szakember számára ismert eljárással előállíthatók.

Az olyan (IX) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése hidrogénatom, kereskedelmi forgalomban

kaphatók. Azok a vegyületek, amelyeknél R^1 jelentése hidrogén-atomtól eltérő, 4-ciano-piridinből a megfelelő $R^1\text{-CH}_2\text{-MgHal}$ általános képletű szerves magnéziumvegyülettel - ahol Hal jelentése brómatom vagy klóratom -, majd az azt követő savas hidrolízissel előállíthatók.

A (II) általános képletű klórszármazékok, ahol X jelentése oxigénatom, ismertek például a J. Med. Chem., 1988, 31, 1719-28. irodalmi helyről. Azok a (II) általános képletű vegyületek, ahol X jelentése N-fenil-csoport, N-fenil-benzol-1,2-diaminból előállíthatók úgy, hogy a vegyületet először karbamiddal reagáltatjuk, így 1-fenil-benzimidazon keletkezik, majd ezt foszforil-kloriddal reagáltatjuk tovább.

Azok a (II) általános képletű vegyületek, ahol X jelentése $N\text{-R}^3$ általános képletű csoport, amelyben R^3 jelentése a fenti, hasonló eljárással állíthatók elő, mint amelyeket a J. Med. Chem., 1986, 29, 1178-83 irodalmi és a 0039190. sz. európai szabadalmi leírásból ismertek.

Az 1-(piridin-4-il)-etanon-0-[(4-metil-fenil)-szulfonil]-oxim az Org. Synth., 1985, 64, 19-26 irodalmi helyről ismert.

Az 1-(piridin-4-il)-etanon-oxim és az 1-(piridin-4-il)-etanon-0-[(4-metil-fenil)-szulfonil]-oxim az Org., Synth., 1985, 64, 19-26. irodalmi helyről ismert.

A 4-(1H-imidazol-4-il)-piperidint az Arch. Pharmaz., (Weinheim. Ger.) 1973, 306(12), 934-42 irodalmi helyről és a 0197840. sz. európai szabadalmi leírásból ismerjük.

Találmányunkat a továbbiakban példákkal illusztráljuk. Az 1. és 2. példában néhány (II) általános képletű vegyület előállítását mutatjuk be. A 3. és 4. példában a találmány sze-

rinti vegyületek előállítását mutatjuk be részletesen.

A mikroanalízis, valamint az IR és NMR spektrum eredménye igazolja a kapott vegyületek szerkezetét.

1. példa

2-Klór-5-fluor-1-(1-metil-etil)-1H-benzimidazol

1.1. 4-Fluor-N-(1-metil-etil)-2-nitroanilin

25 g (0,157 mól) 2,5-difluor-nitrobenzolt és 40,3 ml (0,47 mól) 1-metil-etil-amint egy lombikba helyezünk. A reakció exoterm. A reakcióelegyet éjszakán át pihentetjük, majd hozzáadunk 500 ml vizet, képződő csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és vákuumban foszfor-pentoxid felett szárítjuk. 31 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 48-50 °C.

1.2. 5-Fluor-1-(1-metil-etil)-1H-benzimidazol-2(3H)-on

Parr készülékbe 31 g (0,156 mól) előző lépésben előállított vegyület 200 ml metanollal készített oldatát és katalitikus mennyiségű Raney-nikkelt helyezünk. Másfél órán keresztül hidrogénezzük a reakcióelegyet 50 °C-on, 0,35 MPa nyomáson. A nikkelt ezután leszűrjük. A szintelen oldat a levegővel történő érintkezésre barnul. Az oldatot bepároljuk, hozzáadunk 12,4 g (0,207 mól) karbamidot. Az elegyet 180 °C-on tartjuk 3 órán keresztül. Egy szilárd masszát kapunk, amelyet kevés meleg vízzel felveszünk. A képződő csapadékot leszűrjük, majd etanolból átkristályosítjuk. 17 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 156 °C.

1.3. 2-Klór-5-fluor-1-(1-metil-etil)-1H-benzimidazol

Az előző lépésben előállított vegyületből 16 g-ot (0,082

mól) 140 ml foszforil-kloriddal összekeverünk. Az elegyet 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd oldószer ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk és az így kapott oldatot nátrium-hidroxiddal lúgosítjuk. Ekkor az elegyet dietil-éterrel extraháljuk, az éteres oldatot megszáritjuk és kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként etil-acetát/hexán 20:80 térfogatarányú elegyét használjuk. 12 g tiszta vegyületet kapunk. O.p.: 60 °C.

2. példa

2-Klór-1-(1-metil-etil)-1H-benzimidazol

Egy lombikba 13,5 g (0,0885 mól) 2-klór-1H-benzimidazolt, 9,2 ml 1-bróm-1-metil-etilt, 230 g kálium-karbonátot és 200 ml dimetil-szulfoxidot helyezünk. A reakcióelegyet 4-órán keresztül erőteljes keverés mellett 60 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet többször dietil-éterrel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük és bepároljuk. A pasztaszerű maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként etil-acetát/hexán 20:80 térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml meleg hexánban feloldjuk, majd az oldatot jeges fürdőn lehűtjük. A képződő kristályokat leszűrjük, kevés hexánnal mossuk és vákuumban megszáritjuk. 12 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 62 °C.

3. példa

2-[4-(5-Metil-1H-imidazol-4-il)-piperidin-1-il]-1-(1-metil-

til)-1H-benzimidazol

3.1. 1-(Piridin-4-il)-propán-1-on-oxim

79 g (1,13 mól) hidroxil-amin-hidroklorid 1 l jeges fürdőn lehűtött vízzel készített oldatához hozzáadunk 113 ml (1,13 mól) 10 n nátrium-hidroxidot, majd 5 perc alatt 107 g (0,79 mól) 1-piridin-4-il-propán-1-ont, amelyet a WO 85/02402. sz. nemzetközi szabadalmi leírásban ismertetett eljárással 4-ciano-piridinből állítunk elő.

A kapott oldathoz 300 ml metanolt adunk és az elegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután az oldatot lehűtjük, a képződő csapadékot leszűrjük, majd foszfor-pentoxidon vákuumban megszárítjuk. 96 g kívánt terméket kapunk, o.p.: 152 °C.

3.2. 1-(Piridin-4-il)-propán-1-on-O-[(4-metil-fenil)-szulfonil]-oxim

142 g (0,75 mól) tozil-klorid 500 ml piridinnel készített oldatához hozzáadunk 96 g (0,65 mól) előző lépés szerint előállított vegyületet. A kapott reakcióelegyet 24 órán keresztül keverjük, majd az oldatot jeges vízre öntjük, a képződő csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, majd 300 ml izopropil-alkoholból átkristályosítjuk. 120 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 90 °C.

3.3. 2-Amino-1-(piridin-4-il)-propán-1-on-klór-hidrát (2:1)

Kétliteres reaktorba 28 g (0,32 mól) kálium-etilát 250 ml

abszolút etanollal készített oldatát helyezzük argon atmoszférában. Az oldatot jeges fürdőn lehűtjük, majd hozzáadjuk 79 g (0,26 mól) előző lépésben előállított vegyület 400 ml etanollal készített langyos oldatát. A kapott elegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 l dietil-étert adunk hozzá és a képződő kálium-tozilát csapadékot leszűrjük. A visszamaradó szerves oldatot argon atmoszférában lassan 400 ml (0,8 mól) 2 n sósavoldatra öntjük. Az elegyet dekantáljuk, a szerves fázist 100 ml 2 n sósavoldattal mossuk, majd a vizes fázisokat egyesítjük, vákuumban 40 °C-on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot etanol/toluol 50:50 térfogatarányú elegyével felvesszük. A kapott szuszpenziót vákuumban bepároljuk a víznyomok eltávolítása érdekében. A visszamaradó kristályokat 50 ml meleg etanollal felvesszük, majd az oldatot lehűtjük, leszűrjük, etanollal mossuk, majd vákuumban foszfor-pentoxidon szárítjuk. 49 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 210 °C.

3.4. 4-(2-Merkapto-5-metil-1H-imidazol-4-il)-piridin

49,7 g (0,22 mól) előző lépésben előállított vegyület 210 ml vízzel készített oldatához hozzáadunk 25,6 (0,26 mól) kálium-tio-cianátot, majd a reakcióelegyet egy órán keresztül olajfürdőn 100 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet ezután 30 °C-ra lehűtjük, a csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, majd szárítjuk és keverés nélkül hozzáadunk nátrium-hidrogén-karbónát oldatot. A képződő csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 33 g kívánt terméket kapunk. O.p.: >290 °C.

3.5. 4-(5-Metil-1H-imidazol-4-il)-piridin

6 literes reaktorba 33 g (0,172 mól) előző lépésben előállított vegyületet helyezünk 255 ml D=1,41-es salétromsav és 1,4 l víz jelenlétében. A reakcióelegyet keverés közben 85 °C-ra melegítjük, heves oxidációs reakció játszódik le kénes gőzök felszabadulása mellett, amelyeket híg nátrium-hidroxiddal fogunk fel. A reakció hőmérséklet 92 °C-ig emelkedik, majd azután egy órán keresztül 100 °C-ra állítjuk be. Az elegyet jeges fürdőn lehűtjük, majd nátrium-hidrogén-karbonáttal lúgosítjuk. A reakcióelegyet leszűrjük, az ásványi sókat 3x300 ml etanollal mossuk, majd az alkoholos szűrletet bepároljuk. A szilárd maradékot vízből átkristályosítjuk. A kristályokat leszűrjük, kevés vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk. 22 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 185 °C.

3.6. 4-(5-Metil-1H-imidazol-4-il)-piperidin-hidrogén-klorid (2:1)

Parr készülékbe 22 g (0,138 mól) előző lépésben előállított vegyületet, 80 ml tömény sósavat, 500 ml vizet és 3 g 5 tömeg% ródiomot tartalmazó szenet helyezünk. Az elegyet 35 °C-on 0,35 MPa nyomáson keverjük. 4 óra elteltével a hidrogénezés befejeződik. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etanol és toluol elegyével felvesszük, a képződő szuszpenziót vákuumban bepároljuk a víznyomok eltávolítása érdekében. A szilárd maradékot 50 ml meleg etanollal felvesszük, majd az oldatot lehűtjük, a képződő csapadékot leszűrjük, etanollal mossuk és vákuumban foszfor-pentoxid felett szárítjuk. 26 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 320 °C.

3.7. 2-[4-(5-Metil-1H-imidazol-4-il)-piperidin-1-il]-1-(1- metil-etil)-1H-benzimidazol

21,5 g (0,0904 mól) előző lépésben előállított vegyület 100 ml metanollal készített szuszpenziójához 34 ml (0,18 mól) 5,3 n nátrium-metilátot adunk argon atmoszférában. Az elegyet 15 percig keverjük, majd vákuumban 2/3 részére bepároljuk. Ezután 200 ml diklór-metánt adunk hozzá és a nátrium-kloridot leszűrjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk és a kristályosodó bázist kinyerjük. Ezután 400 ml 3-metil-bután-1-ol és 8,8 g (0,0452 mól) 2-klór-1-(1-metil-etil)-1H-benzimidazolt adunk hozzá. A kapott elegyet 120 °C-on melegítjük olajfürdőn 24 órán keresztül. A képződő feleslegben lévő (6 g) piperidin-klór-hidrátot (1:1) leszűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként diklór-metán/metanol 90:10 térfogatarányú elegyet használjuk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A szilárd anyagot acetonnal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. 9,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 258 °C.

4. példa

2-[4-(1H-imidazol-4-il)-piperidin-1-il]-1-(1-metil-etil)-1H-benzimidazol

4.1. 1-(Piridin-4-il)-etanon-oxim

139 g (2 mól) hidroxil-amin-hidroklorid 280 ml vízzel készített oldatát egy lombikban hozzáadjuk 200 ml (2 mól) 10 n

nátrium-hidroxid 180 ml vízzel készített oldatához, miközben a hőmérsékletet $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ körüli értéken tartjuk. Ezután az elegyhez gyorsan hozzáadunk 200 g (1,65 mól) 1-(piridin-4-il)-etanont és a keverést 2 órán keresztül $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on folytatjuk. A képződő csapadékot leszűrjük és többször jeges vízzel mossuk. A szilárd anyagot 4 l meleg vízből átkristályosítjuk és az oldatot éjszakán át hűlni hagyjuk. A kapott kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk, foszfor-pentoxid felett szárítószekrényben szárítjuk. 148 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: $153\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.2. 1-(Piridin-4-il)-etanon-0-[(4-metil-fenil)-szulfonil]-oxim

148 g (1,09 mól) előző lépésben előállított vegyületet hozzáadunk 261 g (1,37 mól) tozil-klorid 550 ml piridinnel készített $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtött oldatához. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletűre felmelegedni, és 48 órán keresztül keverjük. Ezután az oldatot 3 l jeges vízre öntjük, a képződő csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, majd vákuumban foszfor-pentoxid felett szárítjuk. A kapott szilárd anyagot 600 ml izopropil-alkoholból átkristályosítjuk, leszűrjük, hexánnal mossuk és vákuumban szárítjuk. 275 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.3. 2-Amino-1-(piridin-4-il)-etanon-hidrogén-klorid (2:1)

6 literes, 500 ml abszolút etanolt tartalmazó reaktorban 100 g (1,19 mól) kálium-etilát port adunk $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on argon atmoszférában. Ezután 295 g (1,017 mól) előző lépésben elő-

állított vegyület 1,5 l abszolút alkohollal készített langyos oldatát adjuk a reaktorba, és ügyelünk arra, hogy a hőmérséklet ne haladja meg a 0 °C-ot. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletűre felmelegedni és még egy órán keresztül keverjük. Ezután 4 l vízmentes dietil-étert adunk hozzá és a képződő kálium-tozilát csapadékot leszűrjük. A szerves szűrletet óvatosan, argon atmoszférában hozzáadjuk 350 ml (2,1 mól) 6 n sósav 800 ml vízzel készített oldatához. Az elegyet dekantáljuk, a szerves fázist 200 ml 2 n sósavoldattal mossuk, a vizes fázisokat egyesítjük és vákuumban legfeljebb 40 °C hőmérsékleten bepároljuk. A kristályos maradékot 200 ml meleg etanollal felvesszük, majd lehűtjük, leszűrjük, etanollal mossuk és a csapadékot vákuumban szárítjuk. 200 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 230 °C.

4.4. 4-(2-Merkapto-1H-imidazol-4-il)-piridin

200 g (0,956 mól) előző lépésben előállított vegyület 9,28 g (0,956 mól) kálium-tio-cianát és 800 ml víz elegyét másfél órán keresztül olajfürdőn 110 °C-on melegítjük. Az elegyet 40 °C körül hőmérsékletre hagyjuk lehűlni, a képződő csapadékot leszűrjük és vízzel mossuk. Ezután kis részletekben hozzáadjuk 80 g (0,95 mól) nátrium-hidrogén-karbonát 500 ml vízzel készített oldatát. A képződő csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 66,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: >290 °C.

4.5. 4-(1H-imidazol-4-il)-piridin

10 literes reaktorba 66 g (0,372 mól) előző lépésben elő-

állított vegyület 550 ml salétromsavval ($d=1,41$) és 3,2 l vízzel készített oldatát helyezzük. Az elegyet erőteljes keverés közben $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegítjük. Heves reakció játszódik le kénes gőzök felszabadulása mellett, amelyeket híg nátrium-hidroxiddal fogunk fel. A reakció hőmérséklete $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedik, ezt azután egy órán keresztül $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra állítjuk be. Ezután a reakcióelegyet $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük, a képződő csapadékot leszűrjük és keves jeges vízzel mossuk. A nedves csapadékot 130 ml meleg vízzel felvesszük, majd kis részletekben hozzáadunk 72 g nátrium-hidrogén-karbonátot poralakban, ez kristályosodást vált ki. Az elegyet jeges fürdőn lehűtjük, a kristályokat leszűrjük és vákuumban szárítjuk. A kristályokat többször felvesszük diklór-metán/metanol 90:10 térfogatarányú, felmelegített elegyével az ásványi sók eltávolítása érdekében. A szűrletet bepároljuk és így 42,4 g tiszta vegyületet kapunk. $\Theta.p.$: $185\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.6. 4-(1H-imidazol-4-il)-piperidin-hidrogén-klorid (2:1)

Parr készülékbe 42 g (0,289 mól) előző lépésben előállított vegyület 156 ml tömény sósavval és 900 ml vízzel készített oldatát helyezzük 5 tömeg%-os csontszénre vitt ródiump jelenlétében. A hidrogénezést $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 0,35 MPa nyomáson végzzük. 4 óra keverés után a reakció befejeződik. Ekkor a katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot etanol és toluol 50:50 térfogatarányú elegyével felvesszük. A így kapott szuszpenziót vákuumban bepároljuk a víznyomok eltávolítása érdekében. A szilárd maradékot ekkor 100 ml meleg etanollal felvesszük, majd lehűtjük, a csapadékot leszűrjük, etanollal mossuk, majd vákuumban foszfor-pentoxid felett

szárítjuk. 61 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 290 °C.

4.7. 2-[4-(1H-imidazol-4-il)-piperidin-1-il]-1-(1-metil-
etil)-1H-benzimidazol

27,6 g (0,123 mól) előző lépésben előállított vegyület oldatához 47,3 ml (0,25 mól) nátrium-metilátot adunk. Az elegyet 15 percig keverjük, majd térfogatának 2/3 részére vákuumban bepároljuk és hozzáadunk 200 ml diklór-metánt. A keletkező nátrium-klorid csapadékot leszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk. A kristályos maradékot 12 g (0,061 mól) 2-klór-1-(1-metil-etil)-1H-benzimidazol 60 ml 3-metil-bután-1-ollal készített oldatával reagáltatjuk 120 °C-on 36 órán keresztül. A feleslegben lévő piperidin-monoklór-hidrát csapadékot (8 g) leszűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként diklór-metán/metanol 95:5 és 90:10 között változó térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A szilárd anyagot dietil-éterrel mossuk és vákuumban szárítjuk. 14,3 g vegyületet kapunk. O.p.: 183 °C.

A következő 1. táblázatban összefoglaljuk néhány találmány szerint előállított vegyület szerkezetét és fizikai tulajdonságait. (I)

(I) általános képletű vegyületek

N°	R ₁	X	Z	F (°C)	Sc
1	CH ₃	N-CH(CH ₃) ₂	H	258 182 163-165	- fum. (3:2) mal. (1:2)
2	H	N-CH(CH ₃) ₂	H	183	-
3	CH ₃	S	H	190	mal.
4	H	N-C ₆ H ₅	H	202	fum. (3:2)
5	H	N-n-C ₈ H ₁₇	H	149-151	fum.
6	H	N-CH ₃	H	220-223	-
7	H	N-CH ₂ -cC ₆ H ₁₁	H	85-95	-
8	H	N-n-C ₃ H ₇	H	152-155	fum.
9	H	N-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	118-123	-
10	H	N-CH ₂ -4-C ₅ H ₄ N	H	238-243	-
11	H	N-CH ₂ -3-C ₅ H ₄ N	H	243	-
12	H	N-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	168-173	oxa.
13	H	N-CH ₂ -cC ₃ H ₅	H	175-180	fum.
14	H	N-CH(CH ₃) ₂	F	185	-
15	CH ₃	N-C ₆ H ₅	H	142-145	fum. (3:2)

N°	R ₁	X	Z	F (°C)	S ¹ ₀
16	CH ₃	N-CH ₂ -cC ₃ H ₅	H	85-90	-
17	CH ₃	N-n-C ₃ H ₇	H	177	mal. (2:1)
18	CH ₃	N-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	214-215	oxa.
19	CH ₃	N-CH ₂ -cC ₆ H ₁₁	H	90-98	-
20	CH ₃	N-n-C ₈ H ₁₇	H	121-123	fum. (5:2)
21	CH ₃	N-CH ₂ -3-C ₅ H ₄ N	H	196	-
22	CH ₃	N-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	187-190	oxa.
23	CH ₃	NH	H	> 270	chlor. (2:1)
24	CH ₃	N-CH(CH ₃) ₂	F	270-275	-
25	CH ₃	N-CH ₃	H	248-250	oxa. (1:2)
26	H	S	H	174	mal.
27	CH ₃	N-CH ₂ -4-C ₅ H ₄ N	H	96-104	-
28	H	O	H	182-186	-
29	H	NH	H	> 230	-
30	CH ₃	N-cC ₃ H ₅	H	185-195	fum.
31	H	N-cC ₃ H ₅	H	205-210	-
32	C ₂ H ₅	N-CH(CH ₃) ₂	H	>210	-
33	CH(CH ₃) ₂	N-CH(CH ₃) ₂	H	108-115 (d)	-
34	cC ₆ H ₁₁	N-CH(CH ₃) ₂	H	130-135 (d)	-

A táblázatban található jelölések magyarázata a következő:

A táblázat "X" oszlopában

cC_6H_{11} ciklohexilcsoportot jelent,

$4-C_5H_4N$ piridin-4-il-csoportot jelent,

$3-C_5H_4N$ piridin-3-il-csoportot jelent,

cC_3H_5 ciklopropilcsoportot jelent;

A táblázat O.p. ($^{\circ}C$) oszlopában (d) bomlást jelent;

A táblázat "só" oszlopában

az arányszám (x:y) azt jelenti, hogy y mól bázishoz x mól sav tartozik; ahol ilyen jelzés nem szerepel, a vegyület bázis formában fordul elő;

chlor. klór-hidrátot jelent,

fum. fumarátot jelent,

mal. maleátot jelent,

oxa. oxalátot jelent.

Megvizsgálatuk a találmány szerinti vegyületek farmakológiai tulajdonságai. Eszerint ezek a vegyületek hatóanyagként használhatók a gyógyításban.

Megvizsgálatuk a vegyületek gátló hatását a [3H]kipazin és a patkányok agykéregében jelen lévő 5-HT₃ típusú szertoninerg receptorok közötti kötésre a J. Neurochem., 52, 1787-1792, 1989 irodalmi helyen ismertetett eljárás egy változata szerint.

Valamennyi kísérletben 150-200 grammos Sprague-Dawley hím patkányokat használunk. Kivesszük az agykérgüket és azt 20 térfogatrész (tömeg/térfogat) 25 mmólos Hepes pufferban vagy

25 mmólos 180 mmól nátrium-kloridot, 2,5 mmól kalcium-kloridot, 5 mmól kálium-kloridot és 1,2 mmól magnézium-kloridot tartalmazó Hepes pufferban (pH=7,4) Polytron őrlő segítségével homogenizáljuk. A szuszpenziót 10 percig 45000xg-vel centrifugáljuk, majd az üledéket a kezdeti puffertérfogatban szuszpendáljuk, amely adott esetben 0,05 tömeg% Triton X100-at is tartalmaz és a szuszpenziót először 30 percig 37 °C-on inkubáljuk. Ezután még két centrifugálást végzünk a fentiek szerint és a végső üledéket 11,7 térfogatrész 25 mmólos pH=7,4-es Hepes pufferrel felvesszük.

A [³H]kipazin (51,6-69,8 Ci/mmól, New England Nuclear, Boston, Ma, USA) kötést úgy határozzuk meg, hogy 150 µl membrán szuszpenziót 0,8 nm rádioliganddal együtt 1 ml végső térfogatban 30 percig 25 °C-on inkubálunk a vizsgálandó vegyület jelenlétében, illetve anélkül. Az inkubálást 0,1 µmól paroxetin és 1 µmól ketanszerin jelenlétében végezzük. A nem specifikus kötést 1 µmól ondansetron jelenlétében határozzuk meg. Inkubálás után a vizsgált elegyet 5 ml 50 mmólos jeges trisz-HCl pufferrel higitjuk (pH=7,4 0 °C-on). A membránokat szűréssel választjuk el, előzetesen 0,05 tömeg% polietilén-iminzel kezelt Whatman GF/B szűrőn szűrve le, majd 3x5 ml 50 mmólos jeges trisz-HCl pufferrel mossuk.

A szűrőn visszamaradó radioaktivitást spektrometrián és folyadékszintillációs módszerrel határozzuk meg, 50-60 %-os hatékonysággal.

Az eredményeket a (CI₅₀) vizsgált vegyület azon koncentrációjában fejezzük ki, amely 50 %-osan gátolja a [³H]kipazin kötést. Ezt grafikus vagy matematikai módszerrel határozzuk

meg. A legaktívabb találmány szerinti vegyületek ebben a vizsgálatban >1 nmól (10^{-9} mól) CI_{50} értékekkel rendelkeznek.

Megvizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek hatását a Bezold-Jarisch reflexre is, vagyis a szerotonin intravénás injektálásával kiváltott erőteljes szívverés lassulásra. Ebben a reflexben a kóborideg specifikus 5-HT receptora stimulálásáról van szó, amely depolarizálást hoz létre, ezáltal acetin-kolin választódik ki, ez pedig a kóborideg természetes neurotransmittere.

Uretánnal (1-25 g/kg intraperitoneálisan) elaltattunk hím Sprague-Dawley patkányokat, megmértük a vérnyomásukat egy a fej verőérbe helyezett katéterrel és a nyomás impulziókat használjuk a kardiosztachométer aktiválására. A két combérbe kanülöket helyezünk a vegyületek intravénás adagolásának megkönnyítésére.

A $30 \mu\text{g/kg}$ szerotonin injektálásával kiváltott szívverés lassulást meghatározzuk a különböző dózisok esetén, ezt mérjük a vizsgálandó vegyület injektálása előtt és után. A kapott adatokból diagrammot rajzolunk. Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek közül a leghatékonyabbak mintegy $10 \mu\text{g/kg}$ intravénásan adagolt dózis esetén legalább 50 %-ig gátolják a szerotonin által kiváltott bradycardiát (szívveréslassulást). Elvégeztünk egy in vivo vizsgálatot is. Patkányoknál a gyomor ürítési vizsgálatot Scarpignato (J. Pharmacol., /Párizs/, 14(2), 261-268, 1983) módszere szerint. 180-200 grammos hím CD patkányokat vizsgálunk, amelyek 24 óra óta nem kaptak táplálékot. A vizsgálandó vegyületeket intraperitoneálisan vagy orálisan adagoljuk 15 vagy 30 perccel a nem emészt-

hető folyékony étkezés (metil-cellulóz és fenol-vörös) előtt. Az állatokat 10 perccel az étel adagolása után leöljük és spektrofotometriás eljárással meghatározzuk a gyomorban maradó fenol-vörös mennyiséget. Összehasonlításként olyan patkánycsoportokat használunk, amelyeket közvetlenül az étkezés után ölünk le.

Az ebben a vizsgálatban leghatékonyabbnak mutatkozó találmány szerinti vegyületek már 1 mg/kg intraperitoneálisan vagy orálisan adagolt dózissal növelik a gyomor kiürülését.

A találmány szerinti vegyületek hányásra gyakorolt hatását is megvizsgálatuk vadászgörénynél (hím, 1-1,4 kg) Costall és munkatársai (Neuropharmacology 25(8), 959-961, 1986) módszere szerint.

A vizsgálandó vegyületeket vagy fiziológiás szérumot intravénásan adagoljuk (a nyakérbe) halotánnal végzett altatásban, közvetlenül 10 mg/kg ciszplatin 10 perc alatt történő intravénás perfúziója előtt. Ezután az állatokat 3 órán keresztül megfigyeljük és feljegyezzük a hányingerek számát, a görcsök és a hányások összes számát, valamint az első roham megjelenését. Ebben a vizsgálatban a legaktívabb találmány szerinti vegyületek már kevesebb mint 5 mg/kg dózis (intravénásan adagolva) esetén hányinger ellenes hatással rendelkeznek.

Végül a találmány szerinti vegyületeknek megvizsgáltuk hatását atipikus 5-HT receptorokra (5-HT₄) tengerimalac ileumjában (Craig és Clarke, J. Pharm. Exp. Ther., 252 (3), 1378-1386 (1990)) módszere szerint.

300-400 grammos hímnemű Jegard háromszínű tengerimalaco-

kat elaltatunk és levágunk. Gyorsan kiveszünk egy mintegy 3 cm-es csípőbél darabot a csípőbél és a vastagbél csatlakozásánál és azt 10 ml lágyított Krebs pufferrel mossuk (összetétele mmólban: $\text{NaCl}=118$, $\text{CaCl}_2=2,6$, $\text{KCl}=4,9$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4=1$, $\text{MgSO}_4=1,2$, $\text{NaHCO}_3=25$, glükóz=11,7). A csípőbelet egy 2 ml-es pipettára helyezzük és a hosszirányú izmot óvatosan elválasztjuk egy Krebs pufferrel átitatott fogazott pamutszövettel. A szervet egy izometriás transzduktorhoz kapcsoljuk 0,5 g alapheszültséggel és 37 °C-os Krebs fürdőben tartjuk, amelyet oxigén és szén-dioxid keverékével levegőztetünk. Mintegy 30 perces pihenés után elektromos stimulálást alkalmazunk (0,2 Hz; 1,5 monoszubsztituált, szupramaximális feszültség ≤ 45 V) Sachs féle F2H típusú elektródákkal, amelyeket egy Grass S88 stimulatorhoz kapcsolunk. Az összhúzóadások (vagy "twitches") stabilizálódásáig. Ekkor a fürdőbe 3×10^{-7} mól fenoxi-benzamint adagolunk, amely kevesebb mint 30 perc alatt kb. a felére csökkenti az összehúzóadások amplitudóját. A szervet azután hatszor mossuk 5 percenként. A negyedik mosás előtt 3×10^{-7} mól szertonint adagolunk. Szükség esetén az összehúzóadások amplitudóját a supermaximális amplitudó 50 %-ára csökkentjük, a hatodik mosás után az elektromos feszültség csökkentésével. Felrajzolunk egy görbét a koncentráció-hatás összefüggéséről, a vizsgálandó vegyület kumulatív adagolásával 1 perc intervallumonként. A reakciót azzal a kapacitással fejezzük ki, amely szükséges az összehúzóadási amplitudó visszaállítására arra a szintre, amelyet a supermaximális feszültséggel kapunk, és fenoxi-benzaminos kezelés után.

A találmány szerinti vegyületek agonistaként, részleges

agonistaként vagy antagonistaként viselkednek az említett receptorokkal szemben. A vegyületek közül néhány már 10 nm alatti koncentrációban is hatásos.

A biológiai vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek a szerotoninerg receptorok ligandumai. Amint a fentiekben kimutattuk, különösen az 5-HT₃ és az 5-HT₄ típusú receptorokkal lépnek kölcsönhatásba.

A vegyületek tehát olyan rendellenességek kezelésére és megelőzésére használhatók, amelyekben az 5-HT receptorok szerepet játszanak. Ilyen például a hányinger és a hányás, például amikor ez daganattal ellentétben kezelés vagy altatószer adagolása után jelentkezik; a központi idegrendszer zavarai, például skizofrénia, mániákusság, nyugtalanság vagy depresszió; a kognitív rendszer zavarai, például az Alzheimer-féle agykori vagy azt megelőző elbutulás; mozgatóképesség zavarai, fájdalom, migrének és fejfájások; alkohol vagy drogfüggőség vagy leszoktatás során fellépő zavarok; a gyomor-bélrendszer működési zavarai, például diszlepszia, gyomorfekély, gyomorsavval kapcsolatos zavarok, felfúvódás; szív- és érrendszeri zavarok és légzőszervi zavarok.

A vegyületek erre a célra bármely orális vagy parenterális adagolást alkalmas formában kiszerezhetők, például tabletta, draszté, kocsonyaszerű pirula, kapszula, iható vagy injektható szuszpenzió vagy oldat, és hasonló formájában. A gyógyszerkészítmények megfelelő vívő- vagy hordozóanyagokat is tartalmaznak a hatóanyagokon kívül. A vegyületekből a napi dózis általában 0,005-5 mg/kg naponti 1-4 alkalommal.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol
 - R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
 - X jelentése oxigénatom, kénatom vagy egy NR³ általános képletű csoport, amelyben
 - R³ jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, fenilcsoport, piridin-4-il-csoport vagy piridin-3-il-csoport,
 - Z jelentése hidrogénatom vagy fluoratom, valamint gyógyászatilag alkalmazható savakkal alkotott addíciós sóik.

Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy a (I) általános képletben

- R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport
- X jelentése NR³ általános képletű csoport, amelyben
- R³ jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport,
- Z jelentése hidrogénatom vagy fluoratom.

3. 2-[4-(5-Metil-1H-imidazol-4-il)-piperidin-1-il]-1-(1-metil-etil)-1H-benzimidazol és gyógyászatilag alkalmazható savakkal alkotott addíciós sói.

4. 2-[4-(1H-imidazol-4-il)-piperidin-1-il]-1-(1-metil-etil)-1H-benzimidazol és gyógyászatilag alkalmas savakkal alkotott addíciós sói.

5. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és gyógyásza-

tilag alkalmazható savakkal alkotott addíciós sóik előállítására, a (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy egy NR^3 általános képletű csoport, amelyben

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, fenilcsoport, piridin-4-il-csoport vagy piridin-3-il-csoport,

Z jelentése hidrogénatom vagy fluoratom,

azzal jellemezve, hogy

a) (IX) általános képletű vegyületet - ahol R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatunk, majd a kapott (VIII) általános képletű vegyületet - ahol R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - tozil-kloriddal reagáltatjuk, majd a kapott (VII) általános képletű vegyülethez kálium-etilát abszolút etanollal készített oldatát, majd tömény sósavat adunk, majd a kapott (VI) általános képletű vegyületet - ahol R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - kálium-tio-cianáttal reagáltatjuk, majd a kapott (V) általános képletű vegyületet - ahol R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - salétromsavval reagáltatjuk, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületet - ahol R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - katalitikusan hidrogénezzük, majd a kapott (III) általános képletű vegyületet - ahol R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - egy (II) általános képletű vegyülettel - ahol Z és X jelentése

a tárgyi kör szerinti - reagáltatjuk, vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületet - ahol R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - egy (II) általános képletű vegyülettel - ahol Z és X jelentése a tárgyi kör szerinti - reagáltatunk, és

kívánt esetben a bármely fenti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszerészeti célra alkalmas savval reagáltatjuk.

6. Gyógyszer, **azzal jellemezve**, hogy egy az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

7. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve, hogy egy az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz, szokásos gyógyszerészeti vivő- és/vagy segédanyagok mellett.**

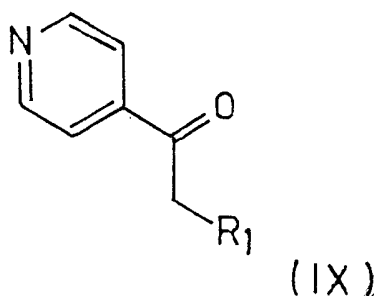
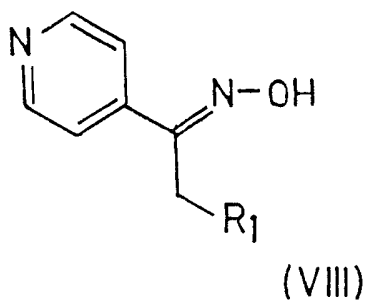
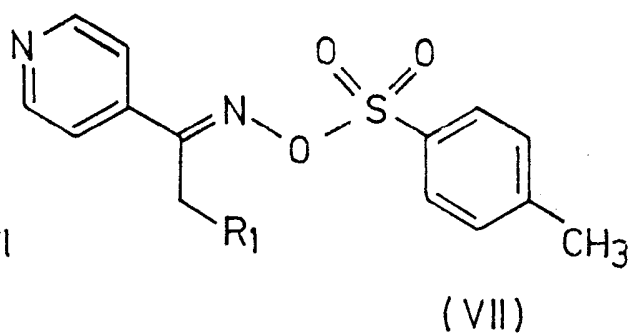
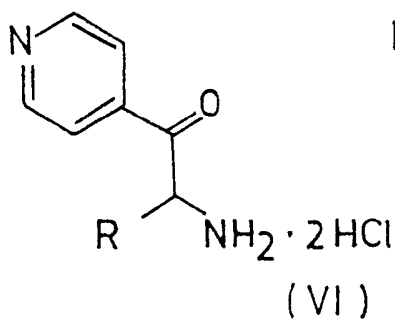
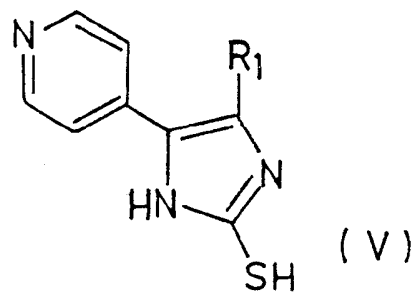
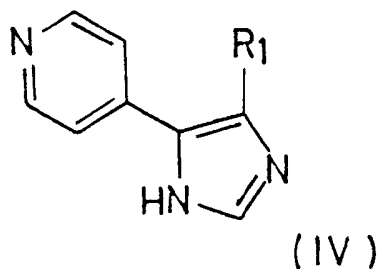
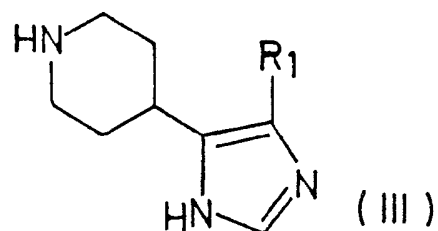
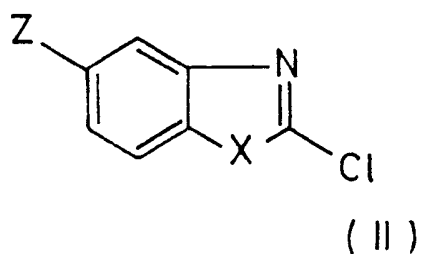
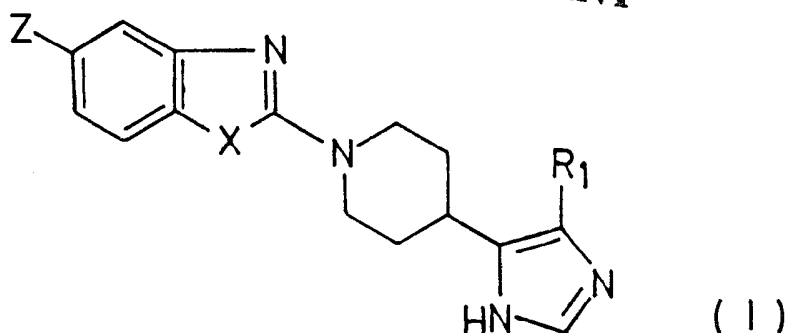
8. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, **azzal jellemezve, hogy egy az 5. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , X és Z jelentése az 5. igénypont szerinti - vagy gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóját szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal összekeverünk és a keveréket gyógyszerkészítménnyé kisereljük.**

A meghatalmazott:

DANUBIA
Védjegy Iroda Kft.
12.

62573

2/1.

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1.) reakcióvázlat

2/2.

