

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, vagy egymással összekapcsolód-

va etiléncsoportot vagy propiléncsoportot alkotnak;

W jelentése O vagy S;

V jelentése O, S, CR^6R^7 vagy NR^8 ,

Z jelentése $-CH=CH-$ vagy $-(CH_2)_m-$, és

az X-ből kiinduló szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kötést jelent, ha ilyen kötés nincs jelen, akkor

X jelentése N vagy CH, míg ha jelen van, akkor

X jelentése C -

és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik központi szertonin $5-HT_{1A}$ és dopamin D_2 receptorokra fejtenek ki hatást, amelynek következtében pszichikai és neurológiai rendellenességek, különösen pszichózisok kezelésére alkalmazhatók.

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Magyarországi Szabadalmi Hivatal
H-1051 Budapest, Mátyásföldi út 10-12.
1051 Budapest, Mátyásföldi út 10-12.
1051 Budapest, Mátyásföldi út 10-12.

**SZEROTONIN 5-HT_{1A} ÉS DOPAMIN D₂ RECEPTOR
LIGANDUMOK**

H. LUNDBECK A/S, Valby Kopenhága, DK

Feltalálók:

PERREGAARD Jens Kristian, Jaegerspris, DK

MOLTZEN Ejner Knud, Gentofte, DK

A bejelentés napja: 1995. 06. 08.

Elsőbbsége: 1994. 06. 08. (0657/94) DK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DK95/00229

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/33729

A találmány új 4-fenil-piperazin-, 4-fenil-piperidin- és 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-származékokra vonatkozik, amelyek a központi szerotonin 5-HT_{1A} és dopamin D₂ receptorokra kifejtett hatásuk következtében pszichikai és neurológiai rendellenességek kezelésére alkalmazhatók.

A WO 92/03426 számon publikált nemzetközi szabadalmi leírásban ismertetnek olyan piperazinszármazékokat, amelyek 4-es helyzetben fenil-, naftil- vagy kinolilcsoportot, és 1-es helyzetben N-aril-szubsztituált karbamoil-alkil-csoportot vagy N-aril-szubsztituált karbamido-alkil-csoportot tartalmaznak. Ezek a vegyületek különféle receptorokkal, például 5-HT₂, 5-HT_{1A}, alfa és dopamind receptorokkal szemben mutatnak affinitást.

Az EP A1 0376607 számú szabadalmi leírásban 1-[4-(3-indolil)-butil]-4-(2-oxi-fenil)-piperazin-származékokat ismertetnek, amelyek 5-HT_{1A} részleges agonista aktivitással rendelkeznek.

Az EP A1 0526434 számú szabadalmi leírásban többek között 1-[(4-fenil-piperazin-1-il)-(2-6 szénatomos)alkil]-benzimidazol-2-on-származékokat ismertetnek, amelyek 5-HT_{1A} agonista aktivitással és 5-HT_{2A} antagonistá aktivitással rendelkeznek.

Az US 3 374 237 számú szabadalmi leírásban 1-fenil-3-[4-fenil-1-piperazinil-(2-4 szénatomos)alkil]-2-imidazolidinonokat ismertetnek, amelyek nyugtatószerként alkalmazhatók. Nem ismertetnek azonban biológiai vizsgálati adatokat. Az FR 1 394 708 és 1 513 604 számú szabadalmi leírásban hasonló vegyületeket ismertetnek, amelyek azonban a piperazinilcsoport 4-es helyzetében nem tartalmaznak fenil-szubsztituentet, ezek a vegyületek nyugtató, illetve pszichofarmakodinamikus tulajdonság-

gokkal rendelkeznek.

Az AU 15658/83 számú szabadalmi leírásban vérnyomás-csökkentő hatású 3-[4-fenil-1-piperazinil-(2-4 szénatomos)alkil]-hidantoin-származékokat írnak le.

A WO 92/00282 számon publikált szabadalmi leírásban ismertetik az US 3 374 237 számú szabadalmi leírásban foglalt vegyületek egy alcsoportját, amelyek 1-fenil-3-[4-(4-fenil-1-piperazinil)-1-butil]-2-imidazolidinon-származékok, és az imidazolidinongyűrű 1-es helyzetében lévő fenil-szubsztituens 2-es helyzetében adott esetben klóratomot, és az egyéb helyzetben lévő fenil-szubsztituens 2-es és/vagy 3-as helyzetében metoxi- vagy etoxi-szubsztituenst tartalmaznak. Ezek a vegyületek dopaminerg hatásokkal rendelkeznek.

Ismert 5-HT_{1A} részleges agonista tulajdonságú vegyületekkel, például buspironnal /8-{4-[4-(2-pirimidil)-1-piperazinil]-butil}-8-aza-spiro[4,5]dekán-7,9-dion/, gepironnal /4,4-dimetil-1-{4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-butil}-2,6-piperidindion/ és ipsapironnal /2-{4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-butil}-1,2-benzotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid/ végzett klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az 5-HT_{1A} részleges agonisták szorongásos rendellenességek, például generalizált szorongás, pánik, és rögeszmés kényszeres rendellenességek kezelésére alkalmazhatók [Glitz D. A., Pohl. R., Drugs 41, 11 (1991)]. A preklinikai vizsgálatok azt jelzik, hogy a teljes agonisták is alkalmazhatók a fent említett, szorongással kapcsolatos rendellenességek kezelésére.

Klinikai és preklinikai vizsgálatok bizonyítják továbbá az 5-HT_{1A} agonisták jótékony hatását a depresszió, ösztönkontroll

rendellenességek és alkoholizmus kezelésében [van Hest, Psychopharmacol. 107, 474 (1992); Schipper és munkatársai, Human Psychopharmacol. 6, S53 (1991); Cervo és munkatársai, Eur. J. Pharmacol., 158, 53 (1988); Glitz D. A., Pohl. R., Drugs 41, 11 (1991); Grof és munkatársai, Int. Clin. Psychopharmacol. 8, 167-172 (1993); Ansseau és munkatársai, Human Psychopharmacol. 8, 279-283 (1993)].

Az 5-HT_{1A} agonisták és részleges agonisták gátolják hím egerek elkülönítéssel kiváltott agresszióját is, jelezvén, hogy ezek a vegyületek az agresszió kezelésére is alkalmasak [Sanchéz és munkatársai, Psychopharmacology 110, 53-59 (1993)].

Ezenkívül ismertették azt is, hogy az 5-HT_{1A} agonisták antipszichotikus hatást mutatnak állatmodellekben [Wadenberg és Ahlenius, J. Neural. Transm. 83, 43 (1991); Ahlenius, Pharmacol. & Toxicol. 64, 3 (1989); Lowe és munkatársai, J. Med. Chem. 34, 1860 (1991); New és munkatársai, J. Med. Chem. 32, 1147 (1989); és Martin és munkatársai, J. Med. Chem. 32, 1052 (1989)], és az újabb vizsgálatok azt is jelzik, hogy az 5-HT_{1A} receptorok fontos szerepet töltenek be a haloperidollal indukált katalepszia szerotonerg szabályozásában [Hicks, Life Science 47, 1609 (1990); Wadenberg és munkatársai, Pharmacol. Biochem. & Behav. 47, 509-513 (1994)], ami azt jelzi, hogy az 5-HT_{1A} agonisták a szokásosan alkalmazott antipszichotikus szerek, például haloperidol által indukált extrapiramidális mellékhatások (EPS) kezelésére is alkalmazhatók.

A dopamin (DA) hiperaktivitás mérséklése DA-receptor-blokkoló szerekkel az alapelv manapság a skizofrénia, és külö-

nösen annak pozitív tünetei, és egyéb pszichózisok kezelésében. A klasszikus neuroleptikumokról, például a haloperidolról, a cisz(Z)-flupentixolról és a klórpromazinról feltételezik, hogy antipszichotikus hatást indukálnak a DA-receptor blokádán keresztül. Sajnos ezek a klasszikus neuroleptikumok EPS-t is indukálnak, ami valószínűleg összefüggésben van ezen vegyületek katalepsiát indukáló hajlamával rágcslókban [Arnt és munkatársai, *Neuropharmacology* 20, 1331-1334 (1981)]. Ezért nagyon előnyös lenne a skizofrénia pozitív tüneteinek kezelésére az 5-HT_{1A} receptor agonista hatás (amely emberben a fentiek szerint képes az EPS-t megakadályozni) és a dopamin-receptor blokád kombinálása.

Ezenkívül az 5-HT_{1A} agonisták a fokális és globális agyi ischémia rágcslómodelljében neuroprotektív tulajdonságokat mutatnak, ezért ischémias kóros állapotok kezelésére is alkalmazhatók [Prehn, *Eur. J. Pharm.* 203, 213 (1991)].

Farmakológiai vizsgálatok bizonyítják, hogy az 5-HT_{1A} antagonisták az aggkori elmebaj kezelésére alkalmazhatók [Bowen és munkatársai, *Trends Neur. Sci.*, 15, 84 (1992)].

Állatkísérletekben és klinikai kísérletekben is kimutatták, hogy az 5-HT_{1A} agonisták vérnyomáscsökkentő hatást fejtenek ki egy centrális mechanizmuson keresztül [Saxena és Villalón: *Trends Pharm. Sci.* 11, 95 (1990); Gillis és munkatársai, *J. Pharm. Exp. Ther.* 248, 851 (1989)]. Ezért az 5-HT_{1A} ligandumok alkalmasak lehetnek kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésére is.

Fentiek szerint azok a szerek, amelyek mind az 5-HT_{1A} receptorokra hatnak (beleértve az agonista, részleges agonista és

antagonista hatást is), és ugyanakkor blokkolják a dopamin D_2 receptort, várhatóan alkalmazhatók a fenti betegségek kezelésére, különösen a pszichózis kezelésére, ezért az ilyen vegyületek előállítása nagyon kívánatos.

Azt találtuk, hogy az új 4-fenil-piperazinok, -piperidinek és -1,2,3,6-tetrahidro-piridinek centrális szerotonerg $5-HT_{1A}$ aktivitással és antidopaminerg D_2 aktivitással is rendelkeznek.

A találmány fentieknek megfelelően az új (I) általános képletű 4-fenil-piperazin-, 4-fenil-piperidin- és 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-származékokra és azok gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóira vonatkozik, a fenti képletben

- A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 3-8 szénatomos alkilénecsoprt, 3-8 szénatomos alkenilénecsoprt, 3-8 szénatomos alkinilénecsoprt és 3-7 szénatomos cikloalkilénecsoprt közül választott összekötő csoport, amely adott esetben rövid szénláncú alkilcsoprttal, arilcsoprttal vagy hidroxilcsoprttal van szubsztituálva;
- R^1 jelentése elágazó szénláncú 3-10 szénatomos alkilcsoprt, 3-10 szénatomos alkenilcsoprt vagy 3-10 szénatomos alkinilcsoprt, cikloalk(en)ilcsoprt, cikloalk(en)il-(rövid szénláncú)alk(en/in)il-csopt, trifluor-metil-szulfonil-csopt vagy rövid szénláncú alkil-szulfonil-csopt;
- R^2-R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoprt, rövid szénláncú alkoxicsoprt, rövid szénláncú alkil-tio-csopt, hidroxilcsoprt, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csopt, ciano-

csoport, rövid szénláncú alkil-karbonil-csoport, fenil-karbonil-csoport, halogénatommal szubsztituált fenil-karbonil-csoport, trifluor-metil-csoport, trifluor-metil-szulfonil-oxi-csoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-(rövid szénláncú)alkil-csoport, nitrocssoport, rövid szénláncú alkil-amino-csoport, di(rövid szénláncú)alkil-amino-csoport vagy trifluor-metil-tio-csoport;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, vagy egymással összekapcsolódva etiléncsoport vagy propiléncsoport áthidalást alkotnak;

W jelentése O vagy S;

V jelentése O, S, CR^6R^7 vagy NR^8 , ahol

R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-(rövid szénláncú)alkil-csoport, aril-(rövid szénláncú)alkil-csoport vagy arilcsoport, vagy

R^6 és R^7 egymással összekapcsolódva 3-7 tagú, spiroszénatomon keresztül kapcsolódó gyűrűt alkot;

Z jelentése $-(CH_2)_m-$, ahol m értéke 2 vagy 3, vagy

Z jelentése $-CH=CH-$;

az X-ből kiinduló szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kötést jelent, ha ilyen kötés nincs jelen, akkor

X jelentése N vagy CH, míg ha jelen van, akkor

X jelentése C; és

bármely jelenlévő alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport adott esetben egy vagy két hidroxilcsoporttal lehet szubsztituálva, amely hidroxilcsoport adott esetben alifás vagy aromás karbonsavval lehet észterezve; és bármely jelenlévő arilcsoport adott esetben halogénatommal, rövid szénláncú alkilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxycsoporttal, rövid szénláncú alkil-tio-csoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoporttal, cianocsoporttal, acilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, trifluor-metil-szulfonil-oxi-csoporttal, cikloalkilcsoporttal, cikloalkil-alkil-csoporttal vagy nitrocsoporttal lehet szubsztituálva.

A találmány szerinti vegyületek affinitást mutatnak az 5-HT_{1A} receptorokhoz és dopamin D₂ receptorokhoz in vitro, és 5-HT_{1A} agonista és antagonistá, valamint dopaminerg aktivitást mutatnak in vivo. Ezenkívül a találmány szerinti vegyületek nem, vagy csak gyenge kataleptogén hatást fejtenek ki patkányban, amiből arra lehet következtetni, hogy emberben csak igen kis hajlamot mutatnak EPS indukálására. Fentiek következtében a találmány szerinti vegyületek gyógyszerként alkalmasak pszichózisok, a skizofrénia pozitív tünetei, szorongásos rendellenességek, például generalizált szorongás, pánik és rögeszmés kényszeres betegség, depresszió, ösztönkontroll rendellenesség, alkoholizmus, agresszió, hagyományos antipszichotikumokkal indukált EPS, ischémiás állapotok, aggkori elmebaj és kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésére.

A találmány tárgyát képezik továbbá gyógyászati készítmények, amelyek hatásos mennyiségben tartalmazznak legalább egy találmány szerinti új 4-fenil-piperazin-, 4-fenil-piperidin- vagy

4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-származékot, vagy annak gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját vagy prodrogját, egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítóanyaggal kombinálva.

A találmány tárgyát képezi továbbá a találmány szerinti 4-fenil-piperazin-, 4-fenil-piperidin- vagy 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-származékok vagy savaddíciós sóik vagy prodrogjaik alkalmazása gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek a fent említett rendellenességek és betegségek kezelésére alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek optikai izomerek formájában is létezhetnek, a találmány tárgykörébe tartoznak az ilyen optikai izomerek is.

Az (I) általános képletű vegyületek prodrogjai is a találmány tárgykörébe tartoznak.

Cikloalkilcsoport alatt 3-8 szénatomot tartalmazó karbociklusos gyűrűt értünk, beleértve a biciklusos vagy triciklusos gyűrűket is, ilyenek például az adamantilcsoport, és cikloalkenilcsoport alatt a megfelelő, telítetlen kötést tartalmazó csoportokat értjük.

Rövid szénláncú alkilcsoport alatt egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoportot értünk. A fenti csoportokra példaként említjük a metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil-, 2-butil-, 2-metil-2-propil- és 2-metil-1-propil-csoportot. Ezzel összhangban rövid szénláncú alkoxics csoport, rövid szénláncú alkil-tio-csoport, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport, rövid szénláncú alkil-karbonil-csoport, és rövid szénláncú alkil-amino-csoport alatt olyan csoportokat értünk, amelyekben az al-

kil-maradék egy fent definiált rövid szénláncú alkilcsoport, ilyenek például a metoxi-, etoxi-, 1-propoxi-, metil-tio-, etil-tio-, 1-propil-tio-, 2-propil-tio-, metil-szulfonil-, etil-szulfonil-csoport, stb. Hasonlóképpen rövid szénláncú alkenilcsoport, illetve alkinilcsoport alatt 2-6 szénatomot tartalmazó ilyen csoportokat értünk, amelyek legalább egy kettős, illetve hármas kötést tartalmaznak. Előnyös rövid szénláncú alkil-, alkenil- és alkinilcsoportok azok, amelyek legfeljebb 4 szénatomot tartalmaznak.

Arilcsoport alatt mono- vagy biciklusos, karbociklusos vagy heterociklusos aromás csoportokat értünk, ilyenek például a fenil-, indolil-, tienil-, pirimidinil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, imidazolil-, benzofuranil-, benztienil-, piridil-, naftil- és furanilcsoport, különösen a fenil-, pirimidinil-, indolil- és tienilcsoport.

Halogénatom alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

Acilcsoport alatt aril-karbonil-csoportot, (1-18 szénatomos)-alkil-karbonil-csoportot, (1-18 szénatomos)alkil-amino-karbonil- vagy di(1-18 szénatomos)alkil-amino-karbonil-csoportot értünk.

Az alk(en/in)ilcsoport kifejezés azt jelenti, hogy a csoport alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport lehet.

Az (I) általános képletben A jelentése előnyösen $-(CH_2)_n$ -csoport, amelyben n értéke 3 és 8 közötti egész szám, még előnyösebben 4-6, legelőnyösebben 4.

R^1 jelentése előnyösen elágazó szénláncú 3-6 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-(rövid szénláncú)alkil-

-csoport vagy trifluor-metil-szulfonil-csoport, még előnyösebben 2-propil-, 2-metil-1-propil-, 2-butil-, 3-pentil-, 2,2-dimetil-1-propil-, terc-butil-, ciklopropil-metil-, ciklopentil-, 2,4-dimetil-3-pentil-, vagy trifluor-metil-szulfonil-csoport, különösen előnyösen 2-propil-, ciklopentil-, ciklopropil-metil- vagy trifluor-metil-szulfonil-csoport.

R^2 - R^5 jelentése előnyösen hidrogénatom, halogénatom vagy cianocsoport, még előnyösebben mindegyike hidrogénatomot, vagy a szubsztituensek egyike halogénatomot, míg a többiek hidrogénatomot jelentenek. R^9 és R^{10} jelentése előnyösen hidrogénatom.

Z jelentése előnyösen $-CH_2CH_2-$ vagy $-CH=CH-$ és V előnyösen $N-R^8$ csoportot jelent, amelyben R^8 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, fenilcsoport, vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, legelőnyösebben ciklohexil-, adamantil-, izopropil- vagy 4-fluor-fenil-csoport. W jelentése előnyösen oxigénatom.

Előnyösek az alábbi vegyületek:

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

3-(4-fluor-fenil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(ciklopentil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

1-[4-{4-[2-(ciklopentil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-3-(4-fluor-fenil)-2-imidazolidinon;

1-[3-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-1-propil]-3-fenil-2-imidazolidinon;

3-(4-fluor-fenil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

3-ciklohexil-1-[3-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-1-propil]-2-imidazolidinon;

3-(2-propil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-1-butí]l]-2-imidazolidinon;

3-ciklohexil-1-[6-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-hexán-1-il]-2-imidazolidinon;

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(ciklopropil-metil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2,2-dimetil-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-on;

3-(1-adamantil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-on;

3-(4-fluor-fenil)-1-[4-{4-[2-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

3-(4-fluor-fenil)-1-[4-{4-[2-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

3-(4-fluor-fenil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;

3-ciklohexil-1-{4-[4-(ciklopropil-metil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetra-
hidro-piridin-1-il}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;
3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-
-piridin-1-il}-bután-1-il]-2,3-dihidro-imidazol-2-on;
3-(1-adamantil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahid-
ro-piridin-1-il}-bután-1-il]-2,3-dihidro-imidazol-2-on;
3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(1,1-dimetil-etil-oxi)-fenil]-1-piperidi-
nil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;
3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(ciklopropil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-
-bután-1-il]-2-imidazolidinon;
3-ciklopentil-1-[3-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bu-
tán-1-il]-2-imidazolidinon;
3-ciklohexil-1-[4-{4-[5-fluor-2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidi-
nil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;
3-ciklohexil-1-[4-{4-[4-klór-2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidi-
nil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;
3-ciklohexil-1-[4-{4-[5-bróm-2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidi-
nil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;
3-ciklohexil-1-[4-{4-[5-ciano-2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidi-
nil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon;
3-adamantil-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bu-
tán-1-il]-2-imidazolidinon;
3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2,4-dimetil-3-pentil-oxi)-fenil]-1-pipe-
ridinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon.

A találmány szerinti savaddíciós sók az (I) általános kép-
letű vegyületek nem-toxikus savakkal képzett, gyógyászatilag
elfogadható sói. A fenti szerves sókra példaként említjük a ma-
leinsavval, fumársavval, benzoesavval, aszkorbinsavval, em-

bonsavval, borostyánkőssavval, oxálsavval, bisz-metilén-szalicil-savval, metánszulfonsavval, etándiszulfonsavval, ecetsavval, propionsavval, borkőssavval, szalicilsavval, citromsavval, glükonsavval, tejsavval, almasavval, mandulasavval, fahéjsavval, citrakonsavval, aszparaginsavval, sztearinsavval, palmitinsavval, itakonsavval, glikolsavval, p-amino-benzoessavval, glutaminsavval, benzolszulfonsavval és teofillin-ecetsavval képzett sókat, valamint a 8-halogén-teofillineket, például 8-bróm-teofilint. A szervesetlen sókra példaként említjük a hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, szulfaminsavval, foszforsavval és salétromsavval képzett sókat.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket, vagy a találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítményeket bármely arra alkalmas módon adagolhatjuk, például orálisan, tabletták, kapszulák, porok, szirupok, stb. formájában, vagy parenterálisan, injekciózásra alkalmas oldatok formájában. A fenti készítmények előállítására szolgáló eljárások jól ismertek, és az előállításra bármely gyógyászatilag elfogadható hordozóanyag, hígítóanyag, segédanyag vagy egyéb adalékanyag alkalmazható.

A találmány szerinti vegyületeket célszerűen dózisegység formájában adagoljuk, amelyek a találmány szerinti vegyületeket körülbelül 0,01-100 mg mennyiségben tartalmazzák.

A teljes napi dózis általában 0,05-500 mg, legelőnyösebben körülbelül 0,1-50 mg a találmány szerinti hatóanyagból.

A találmány tárgyát képező továbbá eljárás az (I) általános képletű új 4-fenil-piperazinok, 4-fenil-piperidinek és 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridinek előállítására, amelynek értelmében

a) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben

R^1-R^5 , R^9 , R^{10} , X és a szaggatott vonal jelentése a fenti megadott -

egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben

V, W, Z és n jelentése a fent megadott, és

Y jelentése megfelelő kilépő csoport, például halogénatom, mezilát vagy tozilát -

reagáltatunk; vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyület - a képletben

R^1-R^5 , R^9 , R^{10} , X, V, W, Z, n és a szaggatott vonal jelentése a fent megadott -

amid-kötésű karbonilcsoportját redukáljuk; vagy

c) egy (V) általános képletű vegyületet - a képletben

R^2-R^5 , R^9 , R^{10} , X, V, W, Z, A és a szaggatott vonal jelentése a fent megadott -

egy R^1Y általános képletű vegyülettel - a képletben

R^1 jelentése a fent megadott, és

Y jelentése megfelelő kilépő csoport, például halogénatom, mezilát vagy tozilát -

reagáltatunk; vagy

d) egy (VI) általános képletű vegyület - a képletben

R^1-R^5 , R^9 , R^{10} , X, V, W, Z, A és a szaggatott vonal jelentése a fent megadott -

NH csoportját egy $R'CHO$ általános képletű aldehiddel, $R''R'''CO$ általános képletű ketonnal, vagy $R'COOH$ általános képletű karbonsavval - a képletekben

R' , R'' és R''' olyan csoportokat jelentenek, amelyek a nitrogénatommal együtt a V jelentésére definiált $N-CH_2R'$ és $N-CHR''R'''$ csoportokat alkotnak -

reduktíven alkilezzük; vagy

e) egy (VII) általános képletű 1,2,3,6-tetrahidro-piridin-származék kettős kötését - a képletben

R^1 - R^5 , R^9 , R^{10} , X, V, W, Z és A jelentése a fent megadott - redukáljuk;

majd az (I) általános képletű vegyületet szabad bázis vagy gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sója formájában izoláljuk.

Az a) eljárás szerint a (II) általános képletű vegyület reagáltatását (III) általános képletű vegyülettel megfelelő szerves oldószerben, például acetonban, metil-izobutil-etonban, etanolban, 2-propanolban, N-metil-2-pirrolidinonban végezzük, előnyösen magasabb hőmérsékleten, például az oldószer forráspontjának hőmérsékletén, és általában egy bázis, például kálium-karbonát vagy trietil-amin jelenlétében.

A találmány szerinti b) eljárás értelmében a redukálást célszerűen lítium-alumínium-hidriddel, alumínium-hidriddel vagy diboránnal végezzük inert oldószerben, például tetrahidrofuránban, dioxánban vagy dietil-éterben, szobahőmérsékleten vagy kissé magasabb hőmérsékleten.

A találmány szerinti c) eljárás értelmében az (V) általános képletű fenolvegyület reakcióját általában úgy játszadjuk le, hogy először erős bázis (például kálium-terc-butoxid) hozzáadásával, inert oldószerben, például dietil-éterben, tetrahidrofuránban, toluolban vagy dimetoxi-etánban, előnyösen szobahőmérsékleten vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten előállítjuk a fenolát-iont. A fenolát-iont ezután az R^1Y általános képletű vegyülettel magasabb hőmérsékleten, például az oldószer forráspontjának hőmérsékletén reagáltatjuk. A trifluor-metil-szulfonil-

-oxi-származékokat célszerűen a megfelelően szubsztituált (V) általános képletű fenolok triflátozásával állítjuk elő (lásd a WO 93/11761 számon publikált szabadalmi leírásban ismertetett eljárásokat). Triflátozó szerként előnyösen (trifluor-metánszulfonsav)anhidridet, N-fenil-trifluor-metánszulfonamidot és trifluor-metánszulfonsav-kloridot alkalmazunk.

A találmány szerinti d) eljárásban a (VI) általános képletű vegyület redukatív alkilezését általában savas körülmények között, például ecetsavban játszadjuk le, NaBH_4 , NaCNBH_3 alkalmazásával, vagy katalitikus hidrogénezéssel, platina- vagy palládiumkatalizátor jelenlétében. A reakciót általában szobahőmérsékleten vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten játszadjuk le.

A találmány szerinti e) eljárásban a (VII) általános képletű vegyületben a tetrahidropiridil-csoport kettős kötésének redukálását általában katalitikus hidrogénezéssel hajtjuk végre alacsony nyomáson ($< 2,94 \cdot 10^5$ Pa), Parr-készülékben, vagy redukálószerrel, például diboránt alkalmazunk inert oldószerben, például tetrahidrofuranban, dioxánban vagy dietil-éterben.

A (II) általános képletű 1-szubsztituálatlan 4-aril-piperazinnok ($X = N$) kereskedelmi forgalomból beszerezhetők, vagy a megfelelő anilinekból és N',N'-bisz(2-klór-etil)-aminból állíthatók elő magas forráspontú oldószerekben, például klór-benzolban néhány (2-3) napon keresztül visszafolyató hűtő alatti forrással, Martin és munkatársai módszere szerint [J. Med. Chem. 32, 1052-1056 (1989)].

A (II) általános képletű 4-fenil-piperidinek ($X = CH$) vagy kereskedelmi forgalomból beszerezhetők, vagy például az US 2891066 számú szabadalmi leírásban ismertetett módon, vagy

McElvain és munkatársai [J. Amer. Chem. Soc. 72, 3134 (1950)] vagy Bally és munkatársai [Chem. Ber. 20, 2590 (1887)] módszere szerint állíthatók elő. A megfelelő (II) általános képletű 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridineket ($X = C$) az N-védett 4-piperidonokból állíthatjuk elő megfelelően szubsztituált fenil-lítium- vagy fenil-magnézium-halogenidek addicionálásával, majd savkatalizálta víz-eliminációval. Végül az N-védőcsoportot (karbamát-, benzil-, szulfonil-, acetyl csoport) szokásos módon távolítjuk el.

A (II) általános képletű vegyületek néhány képviselőjének szintézisét közelebbről is ismertetjük a kísérleti részben.

Az 1-(3-klór-propil)-, 1-(4-klór-butil)-, 1-(5-klór-pentil)- és 1-(6-klór-hexil)-2-imidazolidinonokat vagy a megfelelő, 3-szubsztituált 2-imidazolidinonokat Perregaard és munkatársai módszere szerint [lásd J. Med. Chem. 35, 1092-1101 (1992) és a benne idézett irodalmakat] vagy az alább részletesen ismertetett eljárásokkal állítjuk elő.

A találmányt közelebbről - a korlátozás szándéka nélkül - az alábbi példákkal kívánjuk szemléltetni.

Az összes példában az olvadáspontokat Büchi SMP-20 készülékkel határoztuk meg, és nem korrigáltuk. Az ^1H -NMR-spektrumokat 250 MHz-en vettük fel Bruker AC 250 spektrométerrel. Oldószerként deuterált kloroformot (99,8% D) vagy dimetil-szulfoxidot (99,9% D) alkalmaztunk. Belső referencia standardként TMS-t alkalmaztunk. A kémiai eltolódásokat ppm értékben adtuk meg. Az NMR-jelek multiplicitására az alábbi rövidítéseket alkalmaztuk: s = szingulett, d = dublett, t = triplett, q = kvartett, p = pentett, h = heptett, dd = kettős dublett, dt =

kettős tripllett, dq = kettős kvartett, qui = triplettek kvintettje, m = multipllett.

1. példa [d] eljárás analógja

1-(4-Klór-1-butil)-3-ciklohexil-2-imidazolidinon (1a)

50 g 1-(4-klór-1-butil)-2-imidazolidinon és 83,3 g ciklohexanon elegyét 1000 ml jégcetben, szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az elegyet 10-15 °C-ra hűtjük, és kis részletekben, 5 óra alatt hozzáadunk 42,4 g NaBH₄-et. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük, majd az ecetsavat vákuumban elpárologtatjuk. Hozzáadunk 500 ml vizet és 300 ml diklór-metánt, és híg, vizes ammónium-hidroxid-oldat hozzáadásával pH >9 értékre állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradék nyersterméket szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást etil-acetáttal végezzük. Állás közben tiszta, cím szerinti (1a) vegyület kristályosodik ki. Hozam: 33 g, olvadáspont: 30-35 °C.

Hasonló módon eljárva állítjuk elő az alábbi imidazolidinon-származékokat is:

1-(3-klór-1-propil)-3-ciklohexil-2-imidazolidinon (1b);

1-(4-klór-1-butil)-3-izopropil-2-imidazolidinon (1c);

1-(6-klór-1-hexil)-3-ciklohexil-2-imidazolidinon (1d).

2. példa

1-(4-Klór-1-butil)-3-(4-fluor-fenil)-2-imidazolidinon (2a)

1100 g 2-amino-etanol és 1000 ml etanol elegyéhez 220 g 4-klór-butanolt adunk. A reakcióelegyet 4 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd 10 °C-ra lehűtjük, és nátrium-

-metoxidot adunk hozzá 380 ml metanolban. A csapadékot leszűrjük, és az illékony anyagot vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó olajat vákuumban desztilláljuk. 4-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-butanolt kapunk 135-140 °C-on, 25,8-51,6 Pa nyomáson. Hozam: 106 g.

25 g fenti amino-alkoholt 150 ml diklór-metánban oldunk, és cseppenként, 0-8 °C-on hozzáadjuk 26 g 4-fluor-fenil-izocianát 25 ml diklór-metánnal készült oldatát. A reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 56 g nyers 1-(2-hidroxi-etil)-1-(4-hidroxi-butil)-3-(4-fluor-fenil)-karbamidot kapunk olaj formájában.

A fenti nyers karbamidszármazék és 1 ml N,N-dimetil-formamid 250 ml diklór-metánnal készült oldatához cseppenként, 10-20 °C-on hozzáadjuk 40 ml tionil-klorid 60 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az illékony anyagot vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 130-150 °C-on 2 órán keresztül melegítjük. Hozzáadunk 50 ml diklór-metánt, és az elegyet közvetlenül szilikagélen szűrjük, az eulálást 1:1 arányú etil-acetát/heptán eleggyel végezzük. A cím szerinti (2a) vegyület az oldószerek elpárologtatásával kristályosodik. Hozam: 33 g, olvadáspont: 62-64 °C.

Hasonló módon eljárva állítjuk elő az alábbi imidazolidinon-származékot is:

1-(3-klór-1-propil)-3-fenil-2-imidazolidinon (2b).

3. példa

1-(3-Ciklohexil-1,3-dihidro-imidazol-2-on-1-il)-1-butil- -metánszulfonát (3a)

54 g 4-butirolakton és 55 g amino-acetaldehyd-dimetil-acetál elegyét 500 ml tetrahydrofuránban 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Újabb 27 g amino-acetaldehyd-dimetil-acetált adunk hozzá, és az elegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A visszafolyató hűtő alatti forralást folytatjuk, és 2 órás időközökben újabb két adag acetált adunk hozzá. A reakcióelegyet vákuumban koncentrálnak, majd a visszamaradó olajat desztillálnak. N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-hidroxi-butyramidot kapunk olaj formájában, forráspontja 230 °C 1290 Pa nyomáson, a hozam 72 g.

A kapott olajat 800 ml tetrahydrofuránban oldjuk, és lassan hozzáadjuk 200 ml tetrahydrofurános lítium-alumínium-hidrid szuszpenzióhoz. A reakcióelegyet 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, és 88 ml vizet, 44 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot és 220 ml vizet adunk hozzá. Szűrés és az oldószer vákuumban történő eltávolítása után olajat kapunk, amelyet 500 ml metilén-kloridban oldunk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítunk. Szűrés és az oldószer vákuumban történő eltávolítása után 62 g 4-(2,2-dimetoxi-etil-amino)-1-butanolt kapunk olaj formájában.

20 g fenti olajat 100 ml metilén-kloridban oldunk, és cseppenként, 5 °C-on hozzáadjuk 50 ml metilén-kloridos ciklohexil-izocianát-oldathoz. A reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban koncentrálnak. 35 g N-ciklohexil-N'-(2,2-dimetoxi-etil)-N'-(4-hidroxi-1-butil)-

-karbamidot kapunk olaj formájában.

A fent kapott olajat 200 ml tetrahidrofurán és 200 ml 2 mol/l koncentrációjú sósavoldat elegyében oldjuk, majd 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban koncentrálnak, majd hozzáadunk 300 ml etil-acetátot és 300 ml 4 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldatot. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 29 g 1-ciklohexil-3-(4-hidroxi-1-butyl)-1,3-dihidro-imidazol-2-ont kapunk olaj formájában.

A kapott olajat 250 ml metilén-kloridban oldjuk, és hozzáadunk 13 g trietil-amint, majd 5 °C-ra hűtjük. Cseppenként hozzáadjuk 14 g metánszulfonil-klorid 20 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd szobahőmérsékleten 1,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban koncentrálnak. 36 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,25 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 4H), 1,60-2,00 (m, 9H), 3,00 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,85-4,05 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,25 (d, 1H).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő az alábbi 1,3-dihidro-imidazol-2-on-származékot is:

4-[3-(1-adamantil)-1,3-dihidro-imidazol-2-on-1-il]-1-butyl-metánszulfonát (3b).

4. példa [a] eljárás]

3-Ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon-oxalát (4a)

5,0 g 1-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-piperazin, 3,0 g 1-(4-klór-1-

-butil)-3-ciklohexil-2-imidazolidinon [(1a) vegyület], egy kálium-jodid kristály és 4,0 g kálium-karbonát elegyét 100 ml metil-izobutil-ketonban (MIBK) 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyből a szervesetlen sókat még forrón leszűrjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd szilikagélen átszűrjük, az eluálást 1/1 arányú etil-acetát/metanol eleggyel végezzük. Az oldószerek elpárologtatása után 3,9 g nyers-terméket kapunk viszkózus olaj formájában. Az oxalát-sót acetontól kristályosítjuk. Hozam 2,4 g, olvadáspont: 133-134 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,00-1,80 (m, 14H), 1,25 (h, 6H), 2,85-3,30 (m, 16H), 3,35-3,55 (m, 1H), 4,60 (h, 1H), 6,80-7,00 (m, 4H).

Hasonló módon eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

3-(4-fluor-fenil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon-oxalát (4b), olvadáspont: 135-137 °C (etil-acetát),

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,45 (d, 6H) , 1,60 (t, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,65 (széles s, 4H), 3,15 (széles s, 4H), 3,35 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,60 (h, 1H), 6,85-7,00 (m, 4H), 7,05 (t, 2H), 7,50 (dd, 2H);

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2-ciklopentil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon-dihidroklorid (4c), olvadáspont: 182-193 °C (aceton),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,05-2,00 (m, 22H), 3,05-3,20 (m, 8H), 3,40-3,55 (m, 5H), 4,85 (qui, 1H), 6,85-7,00 (m, 4H), 7,60 (széles s, 1H), 11,05 (széles s, 1H);

1-[4-{4-[2-(ciklopentil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-3-(4-fluor-fenil)-2-imidazolidinon (4d), olvadáspont: 111-116 °C (aceton),

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,60-1,95 (m, 12H), 2,40 (széles t, 2H), 2,65 (széles s, 4H), 3,05 (széles s, 4H), 3,25 (széles t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,80 (qui, 1H), 6,80-7,05 (m, 6H), 7,45 (dd, 2H);

1-[3-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-1-propil]-3-fenil-2-imidazolidinon (4e), olvadáspont: 167-168 °C (etanol),

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (d, 6H), 1,75 (qui, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,60 (h, 1H), 6,60 (s, 3H), 6,80-6,95 (m, 4H), 7,00 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,55 (d, 2H).

5. példa

1-(terc-Butil-oxi-karbonil)-4-(2-hidroxi-fenil)-piperidin (5a)

200 g 2-metoxi-benzaldehydet és 400 g etil-aceto-acetátot elegyítünk, és 5 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 25 ml piperidint, és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A következő napon hozzáadunk 25 g kálium-terc-butoxidot. 1,5 óra elteltével az elegy teljesen megszilárdul. Az elegyet 2 napon keresztül állni hagyjuk. Hozzáadunk 2000 ml etanolt, és a csapadékot leszűrjük, etanollal mossuk, végül vákuumban szárítjuk. Hozam: 326 g.

A fent kapott szilárd anyag teljes mennyiségét (325 g) kis részletekben, 1 óra alatt hozzáadjuk 260 g kálium-hidroxid 320 ml vízzel készült, 80-90 °C-on tartott oldatához. Az elegyet 80 °C-on 2 órán keresztül tovább keverjük, majd hozzáadunk 2000

ml vizet és 1000 ml dietil-étert. Keverés után a szerves fázist elválasztjuk, és elöntjük. A visszamaradó vizes oldathoz jeget adunk, és pH-ját tömény sósavval <1 értékre állítjuk. Az oldatot 45 percen keresztül keverjük, majd a kicsapódott terméket szűrjük, és szárítjuk. 137 g 3-(2-metoxi-fenil)-1,5-pentándikarbonsavat kapunk, olvadáspontja $183-185^{\circ}\text{C}$.

97 g fenti pentándikarbonsav és 28 g karbamid elegyét $160-165^{\circ}\text{C}$ -on 2 órán keresztül melegítjük. Az elegyet 70°C -ra hűtjük, és hozzáadunk 150 ml etanolt. A kicsapódott 4-(2-metoxi-fenil)-2,6-piperidindiont leszűrjük, és szárítjuk. Hozam: 66 g, olvadáspont: $127-129^{\circ}\text{C}$.

30 g lítium-alumínium-hidrid 1000 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához kis részletekben hozzáadunk összesen 65 g fenti piperidindiont, miközben a hőmérsékletet fokozatosan forráspontig emeljük. Az elegyet 2,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 10°C alá hűtjük, és óvatosan hozzáadunk 60 ml 4 mol/l koncentrációjú, vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A kicsapódott szervesetlen sókat leszűrjük. Az oldószert elpárologtatjuk, és a visszamaradó olajat diklór-metánban oldjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és a diklór-metánt elpárologtatjuk. 56 g 4-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk olaj formájában.

A piperidin teljes mennyiségét 400 ml 48%-os vizes hidrogén-bromid-oldat és 400 ml 33%-os ecetsavas hidrogén-bromid-oldat elegyében oldjuk. Az oldatot 19 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A hidrogén-bromid és az ecetsav feleslegét vákuumban elpárologtatjuk. 47 g 4-(2-hidroxi-fenil)-piperidin-hidrobromidot kapunk viszkózus olaj formájában.

45 g fenti hidrobromidot 300 ml víz és 150 ml tetrahidrofuran elegyében oldunk. Kis részletekben hozzáadunk 80 g kálium-karbonátot. Cseppenként hozzáadjuk 40 g di(terc-butil)-dikarbonát 150 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük. A vizes fázist elválasztjuk, és kétszer 100 ml dietil-éterrel mossuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószereket elpárologtatjuk. A visszamaradt terméket diizopropil-éterrel eldörzsöljük, és a kicsapódó terméket szűrjük. 24 g cím szerinti (5a) fenolvegyületet kapunk, olvadáspontja 187-189 °C.

6. példa [a) eljárás]

3-(4-Fluor-fenil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon-oxalát (6a)

5 g 1-(terc-butil-oxi-karbonil)-4-(2-hidroxi-fenil)-piperidin (5a) 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 2,2 g kálium-terc-butoxidot adunk. A reakcióelegyet 5 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 9 g 2-jód-propánt, és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután hozzáadunk 1,1 g kálium-terc-butoxidot, és az elegyet egy éjszakán keresztül tovább forraljuk visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a szervetlen sókat leszűrjük, és az oldószereket vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó olajat szilikagélen keresztüli szűréssel tisztítjuk, az eluálást 7/3 arányú heptán/etil-acetát eleggyel végezzük. 4,5 g 1-(terc-butil-oxi-karbonil)-4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-piperidint kapunk.

A kapott piperidin teljes mennyiségét 90 ml diklór-metán és 40 ml trifluor-ecetsav elegyében oldjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd az összes illékony

anyagot vákuumban elpárologatjuk. A visszamaradó olajhoz 200 ml etil-acetátot és 200 ml vizet adunk, majd pH-ját híg, vizes ammónium-hidroxid-oldattal >10 értékre állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, és 250 ml sóoldattal mossuk. A szerves fázis feldolgozásával 2,6 g 4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-piperidint kapunk.

2,5 g fent kapott 1-szubsztituálatlan piperidin, 3,0 g 1-(4-klór-1-butyl)-3-(4-fluor-fenil)-2-imidazolidinon (2a), 1,6 g kálium-karbonát és 0,5 g kálium-jodid 50 ml metil-izobutil-ketonnal készült elegyét egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A szervetlen sókat leszűrjük, és a metil-izobutil-ketont vákuumban elpárologtatjuk. A fennmaradó nyersterméket szilikagélen, oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az elutalást 4% trietil-amint tartalmazó etil-acetáttal végezzük. A tiszta, cím szerinti vegyületet etil-acetátból kristályosítjuk. Hozam: 2,6 g, olvadáspont: 130-131 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,45, (d, 6H), 1,60 (t, 4H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,00-2,15 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,90-3,05 (m, 3H), 3,35 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,55 (h, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,00 (t, 2H), 7,10 (dt, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,50 (dd, 2H).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon-oxalát (6b), olvadáspont: 138-141 °C (aceton),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,95-1,20 (m, 1H), 1,20-1,40 (m, 4H), 1,30 (d, 6H), 1,40-1,80 (m, 9H), 1,80-2,00 (m, 4H), 2,90-

-3,20 (m, 7H), 3,25 (s, 4H), 3,40-3,60 (m, 3H), 4,65 (h, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H);

3-ciklohexil-1-[3-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-1-propil]-2-imidazolidinon-oxalát (6c), olvadáspont: 136-139 °C (aceton),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,95-1,45 (m, 5H), 1,30 (d, 6H), 1,50-1,65 (m, 3H), 1,65-2,00 (m, 8H), 2,85-3,15 (m, 7H), 3,25 (s, 4H), 3,40-3,60 (m, 3H), 4,60 (h, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,05-7,25 (m, 2H);

3-(2-propil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-1-butyl]-2-imidazolidinon-oxalát (6d), olvadáspont: 82-84 °C (aceton),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,05 (d, 6H), 1,25 (d, 6H), 1,40-1,55 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 4H), 2,90-3,15 (m, 7H), 3,15-3,30 (m, 4H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,90 (h, 1H), 4,60 (h, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,05-7,25 (m, 2H);

3-ciklohexil-1-[6-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-1-hexil]-2-imidazolidinon-oxalát (6e), olvadáspont: 77-79 °C (aceton),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,95-1,50 (m, 14H), 1,25 (d, 6H), 1,50-1,80 (m, 6H), 1,80-2,00 (m, 4H), 2,80-3,15 (m, 7H), 3,15-3,25 (m, 4H), 3,35-3,60 (m, 3H), 4,60 (h, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,05-7,25 (m, 2H);

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(ciklopropil-metoxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon-oxalát (6f), olvadáspont: 186-193 °C (etil-acetát),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,25-0,40 (m, 2H), 0,60-0,70 (m, 2H), 0,95-1,15 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 5H), 1,50-1,90 (m, 9H),

1,95-2,10 (m, 2H), 2,10-2,35 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,05-3,25 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,25-3,35 (m, 4H), 3,55-3,85 (m, 3H), 3,80 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (t, 1), 7,10-7,25 (m, 2H);

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2,2-dimetil-1-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon-oxalát (6g), olvadáspont: 162-168 °C (etil-acetát/aceton),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,05 (s, 9H), 1,15-1,85 (m, 14H), 1,80-2,05 (m, 4H), 2,85-3,15 (m, 7H), 3,20 (s, 4H), 3,35-3,60 (m, 3H), 3,65 (s, 2H), 6,85-7,00 (m, 2H), 7,05-7,25 (m, 2H).

Analóg módon eljárva, de alkilezőszerként kloridok helyett (3a), illetve (3b) mezilátokat alkalmazva állítjuk elő az alábbi származékokat:

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-on-oxalát (6h), olvadáspont: 68-71 °C (aceton),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,05-1,55 (m, 5H), 1,30 (d, 6H), 1,55-1,85 (m, 9H), 1,85-2,00 (m, 4H), 2,90-3,20 (m, 5H), 3,40-3,60 (m, 4H), 3,75 (dt, 1H), 4,65 (h, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H);

3-(1-adamantil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-on-oxalát (6i), olvadáspont: 116-122 °C (etil-acetát/aceton),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,30 (d, 6H), 1,50-1,75 (m, 10H), 1,75-2,10 (m, 4H), 2,00-2,20 (m, 9H), 2,85-3,20 (m, 5H), 3,35-3,60 (m, 4H), 4,65 (h, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,05-7,25 (m, 2H).

7. példa [a] eljárás]**3-(4-Fluor-fenil)-1-[4-{4-[2-(trifluor-metil-szulfonil-
-oxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon
(7a)**

9 g 1-(terc-butyl-oxi-karbonil)-4-(2-hidroxi-fenil)-piperidin (5a) és 7 ml trietil-amin 90 ml diklór-metánnal készült oldatát 0 °C-ra hűtjük, és cseppenként hozzáadjuk 10 ml (trifluor-metánszulfonsav)anhidrid 15 ml diklór-metánnal készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd 200 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, és a fentiek szerint feldolgozzuk. 14 g nyers 1-(terc-butyl-oxi-karbonil)-4-[2-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-fenil]-piperidint kapunk.

Az N-védőcsoportot, vagyis az 1-(terc-butyl-oxi-karbonil)-csoportot az 5. példában ismertetett módon hasítjuk le. 9 g nyers 4-[2-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-fenil]-piperidint kapunk.

5,5 g fenti módon előállított 1-szubsztituátlan piperidin, 4,0 g 1-(4-klór-1-butyl)-3-(4-fluor-fenil)-2-imidazolidinon (2a) és 0,5 g kálium-jodid 80 ml metil-izobutyl-ketonnal készült elegyét egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A metil-izobutyl-ketont vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó olajat 100 ml etil-acetát és 100 ml víz elegyében oldjuk, a pH-t híg, vizes ammónium-hidroxid-oldattal >9 értékre állítjuk be. A szerves fázist elválasztjuk, és a fentiek szerint feldolgozzuk. A kapott nyersterméket szilikagélen, oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 4% trietil-amint tartalmazó 9/1 arányú etil-acetát/etanol eleggyel végezzük. A cím szerinti tiszta (7a) vegyületet 1:1 arányú dietil-éter/diizopropil-éter elegyből

kristályosítjuk. Hozam: 2,0 g, olvadáspont: 77-79 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,55-1,70 (m, 4H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,05 (dt, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,05 (d, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 7,00 (t, 2H), 7,20-7,45 (m, 4H), 7,50 (dd, 2H).

Hasonló módon eljárva állítjuk elő az alábbi trifluor-metil-szulfonil-oxi-származékokat is:

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon-hidroklorid (7b), olvadáspont: 153-154 °C (aceton),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,00-1,75 (m, 14H), 3,00-3,55 (m, 17H), 7,25-7,50 (m, 4H), 11,20 (s, 1H);

3-(4-fluor-fenil)-1-[4-{4-[2-(trifluor-metil-szulfonil-oxi)-fenil]-1-piperazinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon (7c), olvadáspont: 68-70 °C (diizopropil-éter),

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,55-1,65 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,65 (széles s, 4H), 3,05 (t, 4H), 3,35 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 7,00-7,20 (m, 5H), 7,35 (dt, 1H), 7,50 (dd, 2H).

8. példa

4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin (8a)

10 g 2-bróm-fenol, 7,1 g 2-bróm-propán, 12 g kálium-karbonát és egy kálium-jodid kristály elegyét 100 ml metil-izobutil-ketonban 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A szervetlen sókat leszűrjük, és metil-izobutil-ketont vákuumban elpárologtatjuk. A maradékhoz jéggel hűtött vizet és 200 ml di-etil-étert adunk, és a pH-t híg, vizes nátrium-hidroxid-oldattal >10 értékre állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a fentiek szerint feldolgozzuk. 11 g (2-bróm-fenil)-(2-propil)-étert kapunk

olaj formájában.

38 ml -10°C alá hűtött dietil-éterhez 31 ml 1,6 mol/l koncentrációjú, hexánnal készült n-butil-lítium-oldatot adunk. A kapott oldatot -50°C -ra hűtjük, és cseppenként hozzáadjuk a fenti módon előállított (2-bróm-fenil)-(2-propil)-éter teljes mennyiségét 20 ml dietil-éterben. A reakcióelegyet -50°C -on 20 percen keresztül tovább keverjük, majd -50°C -on, cseppenként hozzáadjuk 9,7 g 1-benzil-4-piperidon 25 ml dietil-éterrel készült oldatát. A reakcióelegyet fokozatosan -10°C -ra hagyjuk melegedni, és híg, vizes sósavoldatba öntjük. A szerves fázist elöntjük, és a vizes fázis pH-ját híg, vizes ammónium-hidroxid-oldattal >9 értékre állítjuk be. Az elegyet kétszer 200 ml dietil-éterrel extraháljuk, és a szerves fázist a fentiek szerint feldolgozzuk. 13,7 g 1-benzil-4-hidroxi-4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-piperidint kapunk olaj formájában.

A hidroxi-piperidin teljes mennyiségét 100 ml trifluor-ecetsavban 2,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Hozzáadunk 1000 g jeget és 300 ml dietil-étert, és a pH-t híg, vizes ammónium-hidroxid-oldattal >9 értékre állítjuk. Az elegyet háromszor 200 ml dietil-éterrel extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat a fentiek szerint feldolgozzuk. A nyersterméket szilikagélen, oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 4% trietil-amint tartalmazó 3/1 arányú heptán/etil-acetát eleggyel végezzük. 4,2 g 1-benzil-4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridint kapunk olaj formájában.

A kapott tetrahidropiridin teljes mennyiségéhez 40 ml 1,1,1-triklór-etánban cseppenként hozzáadjuk 2,2 ml 2,2,2-triklór-etil-klór-formiát 10 ml triklór-etánnal készült oldatát reflux hő-

mérsékleten. Az elegyet 1,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A nyersterméket szilikagélen szűrjük, az eluálást 1/3 arányú etil-acetát/heptán eleggyel végezzük. 4,5 g tiszta 2,2,2-triklór-etil-karbamát-származékot kapunk olaj formájában.

A fenti karbamát teljes mennyiségét 40 ml ecetsavban oldjuk. Vizet adunk hozzá, majd 40-50 °C-on, kis részletekben, 10 perc alatt hozzáadunk 8 g cinkport. Az elegyet 50 °C-on 2 órán keresztül keverjük, majd a szervetlen sókat leszűrjük, és az oldószereket vákuumban elpárologtatjuk. A maradékhoz jeget és etil-acetátot adunk, és a pH-t híg, vizes nátrium-hidroxid-oldattal >9 értékre állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a fentiek szerint feldolgozzuk. 2,5 g cím szerinti (8a) vegyületet kapunk olaj formájában.

9. példa

3-Ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-1-il}-bután-1-il]-2-imidazolidinon-oxalát (9a)

2,3 g 4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin (8a), 1,25 g 1-(4-klór-1-butyl)-3-ciklohexil-2-imidazolidinon (1a), 1,6 g kálium-karbonát és egy kálium-jodid kristály elegyét 60 ml metil-izobutil-ketonban egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A szervetlen sókat leszűrjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A nyers cím szerinti (9a) vegyületet szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 4% trietil-amint tartalmazó 3/1 arányú etil-acetát/heptán eleggyel végezzük. Hozam: 1 g (olaj). Az oxalátsót 2-propanolból kristályosítjuk, olvadáspont: 131-133 °C.

Hasonló módon eljárva állítjuk elő az alábbi tetrahidropiridin-származékokat is:

3-(4-fluor-fenil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-1-il}-bután-1-il]-2-imidazolidinon-oxalát (9b),
olvadáspont: 150-152 °C (aceton),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,25 (d, 6H), 1,45-1,65 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,20-3,35 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,65-3,90 (m, 4H), 4,60 (h, 1H), 5,65-5,80 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 7,50-7,65 (m, 2H);

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(ciklopropil-metoxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-1-il}-bután-1-il]-2-imidazolidinon (9c), színtelen olaj,

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,25-0,45 (m, 2H), 0,50-0,75 (m, 2H), 0,90-1,00 (m, 1H), 1,00-1,95 (m, 14H), 2,50 (t, 2H), 2,55-2,75 (m, 4H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,25 (s, 4H), 3,30 (dt, 1H), 3,80 (d, 2H), 5,75-5,80 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,10-7,30 (m, 2H).

Analóg módon eljárva, de alkilezőszerként kloridok helyett mezilátokat [(3a) és (3b)] alkalmazva állítjuk elő az alábbi származékokat:

3-ciklohexil-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin}-bután-1-il]-2,3-dihidro-imidazol-2-on (9d), színtelen olaj,

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,50 (m, 5H), 1,30 (d, 6H), 1,50-1,75 (m, 5H), 1,75-2,00 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,60-2,68 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,90-4,05 (m, 1H), 4,50 (h, 1H), 5,70-5,75 (m, 1H), 6,20 (d,

1H), 6,25 (d, 1H), 6,90 (t, 2H), 7,10-7,25 (m, 2H);

3-(1-adamantil)-1-[4-{4-[2-(2-propil-oxi)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-1-il}-bután-1-il]-2,3-dihidro-imidazol-2-on-oxalát (9e), olvadáspont: 104-109 °C (etil-acetát/aceton),

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,25 (d, 6H), 1,50-1,75 (m, 10H), 2,00-2,20 (m, 9H), 2,60-2,80 (m, 2H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,70-3,85 (m, 2H), 4,60 (h, 1H), 5,70-5,80 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (t, 1H).

10. példa [c) eljárás]

3-Ciklohexil-1-[4-{4-[2-(1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-1-piperidinil}-bután-1-il]-2-imidazolidinon-oxalát (10a)

1 g 3-ciklohexil-1-{4-[4-(2-hidroxi-fenil)-1-piperidinil]-bután-1-il}-2-imidazolidinon [amelyet az 5. példában leírt 4-(2-hidroxi-fenil)-piperidinből és az (1a) vegyületből állítunk elő a 4. példában ismertetett eljárással] 10 ml vízmentes metilén-kloriddal készült oldatát -20 °C-ra hűtjük. Nitrogénatmoszférában hozzáadunk 5 ml -25 °C-on kondenzált izobutilént, majd 0,4 ml trifluor-metánszulfonsavat. Az elegyet -20 °C-on 3 órán keresztül keverjük, majd hozzáadunk 2 ml trietil-amint. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, majd vákuumban koncentráljuk, 2 mol/l ammóniát adunk hozzá, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban koncentráljuk. A kapott olajat szilikagélen, gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 97/2/1 arányú etil-acetát/metanol/trietil-amin eleggyel végezzük. A kapott színtelen olajat etil-acetát és aceton elegyében oldjuk. Oxálsav hozzáadásával kapjuk a cím szerinti (10a) vegyületet,

kristályos anyagként. Hozam: 0,8 g olvadáspont: 147-153 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,95-2,10 (m, 18H), 1,35 (s, 9H), 2,85-3,15 (m, 7H), 3,25 (s, 4H), 3,35-3,60 (m, 3H), 6,90-7,25 (m, 4H).

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai aktivitását az 5-HT_{1A} , illetve D_2 receptor aktivitás és a kataléptogén hatások meghatározására szolgáló, ismert farmakológiai módszerekkel értékeljük ki. A vizsgálatokat az alábbiak szerint végezzük.

$^3\text{H-8-OH-DPAT}$ kötődésének gátlása patkányagyban lévő szerotonin 5-HT_{1A} receptorokhoz in vitro

Ezzel a módszerrel in vitro határozzuk meg az 5-HT_{1A} agonista $^3\text{H-8-OH-DPAT}$ (1 nmol/l) patkányagy minusz cerebellumból kapott membránokon lévő 5-HT_{1A} receptorokhoz való kötődésének vizsgált vegyületek általi gátlását. Ennek megfelelően ez a teszt az 5-HT_{1A} receptorokkal szembeni affinitás kimutatására szolgál. A vizsgálatot Hyttel és munkatársai [Drug Dev. Res. 15, 389-404 (1988)] módszere szerint hajtjuk végre.

$^3\text{H-spiroperidol}$ patkányagyban lévő dopamin D_2 receptorokhoz való kötődésének gátlása in vitro

Ezzel a módszerrel a D_2 antagonist $^3\text{H-spiroperidol}$ (0,5 nmol/l) patkány corpus striatumból származó membránokon lévő D_2 receptorokhoz való kötődésének a vizsgált vegyületek általi gátlását határozzuk meg in vitro. Eszerint ez a teszt a dopamin D_2 receptorral szembeni affinitás kimutatására szolgál. A vizsgálatot J. Hyttel és munkatársai [J. Neurochem. 44, 1615 (1985)] módszere szerint végezzük. A kötődési vizsgálatok eredményeit

az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Kötődési adatok (IC₅₀ értékek nmol/l)

Vegyület száma	³H-8-OH-DPAT (5-HT_{1A})	³H-Spiroperidol (D₂)
4a	1,8	6,4
4b	2,2	3,9
4c	5,4	13
4d	4,0	15
4e	40	24
6a	4,8	7,9
6b	5,4	8,7
6c	35	110
6d	5	7,7
6e	20	16
6f	26	37
6h	4,1	10
7a	37	41
7b	42	49
7c	15	57
9a	9	8,7
9b	2,8	11
9d	26	27
buspirol	41	250
haloperidol	3200	7,5

Kataleptogén hatás

A találmány szerinti vegyületek kataleptogén hatásának kiértékelét Sanchez C. és munkatársai módszere szerint végeztük [Drug Dev. Res. 22, 239-250 (1991)]. A vizsgálati eredményeket a 2. táblázatban ismertetjük.

2. táblázat

(ED₅₀ értékek µmol/kg-ban)

Vegyület száma	Katalepszia (1-6 óra, s.c.)
4a	>38
4b	>44
4c	>37
4d	>42
4e	>34
6a	>44
6b	>38
6d	>41
6e	>33
6h	>38
7b	>35
7c	>37
9a	>38
9b	>37
haloperidol	0,36

A találmány szerinti vegyületek 5-MeO-DMT által indukált 5-HT szindrómát gátló képességét is vizsgáltuk patkányban. Az

5-metoxi-N,N-dimetil-triptamin (5-MeO-DMT) egy 5-HT_{1A} agonista. A részleges 5-HT_{1A} agonisták, például a buspiron, gátolják az 5-MeO-DMT által indukált 5-HT szindrómát. Eszerint ez a vizsgálat a vizsgált vegyületek 5-HT_{1A} receptorokra kifejtett antagonistá hatásának meghatározására szolgál in vivo. A vizsgálatot Smith L. M. és Peroutka S. J. módszere szerint végeztük [Pharmacol. Biochem. Behav. 24, 1513-1519 (1986)]. A találmány szerinti vegyületek ebben a tesztben aktívnak bizonyultak.

A találmány szerinti vegyületeket metil-fenidát tesztel is vizsgáltuk Pedersen és Christensen módszere szerint [Pharmacol. et Toxicol. 31, 488-496 (1972)] valamint a Pergolide rotációs tesztel Arnt J. és Hyttel J. módszere szerint [J. Neural. Transm. 67, 225-240 (1986)]. Mindkét fenti vizsgálati modell in vivo módszert képvisel az antidopaminerg aktivitás meghatározására. A találmány szerinti vegyületek közül néhányan ezekben a tesztekben is hatásosnak bizonyultak.

Amint a fentiekben látható, a találmány szerinti vegyületek mind az 5-HT_{1A}, mind a dopamin D₂ receptorokkal szemben affinitást mutatnak in vivo. Ezenkívül ezek a vegyületek 5-HT_{1A} receptor agonista hatást is mutatnak in vivo, miközben nem fejtenek ki kataleptogén hatást. Végül, a találmány szerinti vegyületek dopamin D₂ antagonistá hatást mutatnak in vivo. Fentiekkel összhangban a találmány szerinti vegyületekben a két receptorra kifejtett hatások kombinációja nyilatkozik meg, azaz az 5-HT_{1A} receptorra agonista, részleges agonista vagy antagonistá hatást, és a dopamin D₂ receptorra gátló hatást fejtenek ki anélkül, hogy kataleptogén hatást mutatnának. Az ilyen tulajdonságokkal rendelkező hatóanyagok a fent említett pszichikai rend-

ellenességek kezelésére alkalmazhatók. Ezek a vegyületek különösen alkalmasak pszichózisok, többek között a skizofrénia pozitív tüneteinek kezelésére.

Formálási példák

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket a gyógyszerkészítésben szokásosan használt eljárásokkal állíthatjuk elő.

A tablettákat például úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot szokásos adjuvánsokkal és/vagy hígítóanyagokkal összekeverjük, majd az elegyet szokásos tablettázó gépen formáljuk. Adjuvánsként vagy hígítóanyagként például kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, talkumot, magnézium-sztearátot, zselatint, laktózt, gumikat és hasonlókat alkalmazhatunk. A fenti célokra szokásosan alkalmazott egyéb adjuvánsok vagy adalékanyagok, például színezőanyagok, ízesítőanyagok, konzerválószeres szintén alkalmazhatók, amennyiben ezek a hatóanyaggal kompatibilisek.

Az injekciós oldatokat úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot és adott esetben az adalékanyagokat az injekciókészítésre alkalmas oldószer, előnyösen steril víz egy részében feloldjuk, az oldatot a kívánt térfogatra töltjük fel, sterilizáljuk, és megfelelő ampullákba vagy fiolákba letöltjük. A gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott bármely megfelelő adalékanyag alkalmazható, például tonicitást beállító szerek, konzerválószeres, antioxidánsok, stb. A találmány szerinti gyógyászati készítmények összetétele tipikusan az alábbi lehet:

1) tabletták, amelyek szabad bázisra számítva 5,0 mg 4a vegyületet tartalmaznak:

4) oldat injektálásra, amely ml-enként az alábbi komponenseket tartalmazza:

6b vegyület		0,5	mg
szorbit		5,1	mg
ecetsav		0,08	mg
víz injekciókészítésre	ad	1	ml

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű 4-fenil-piperazin-, 4-fenil-piperidin- és 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-származékok - a képletben

A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 3-8 szénatomos alkilénecsopott, 3-8 szénatomos alkenilénecsopott, 3-8 szénatomos alkinilénecsopott és 3-7 szénatomos cikloalkilénecsopott közül választott összekötő csopott, amely adott esetben rövid szénláncú alkilcsopotttal, arilcsopotttal vagy hidroxilcsopotttal van szubsztituálva;

R¹ jelentése elágazó szénláncú 3-10 szénatomos alkilcsopott, 3-10 szénatomos alkenilcsopott vagy 3-10 szénatomos alkinilcsopott, cikloalk(en)ilcsopott, cikloalk(en)il-(rövid szénláncú)alk(en/in)il-csoport, trifluor-metil-szulfonil-csoport vagy rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport;

R²-R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövid szénláncú alkilcsopott, rövid szénláncú alkoxicsopott, rövid szénláncú alkil-tio-csoport, hidroxilcsopott, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport, cianocsopott, rövid szénláncú alkil-karbonil-csoport, fenil-karbonil-csoport, halogénatommal szubsztituált fenil-karbonil-csoport, trifluor-metil-csoport, trifluor-metil-szulfonil-oxi-csoport, cikloalkilcsopott, cikloalkil-(rövid szénláncú)alkil-csoport, nitrocsopott, rövid szénláncú alkil-amino-csoport, di(rövid szénláncú)alkil-amino-csoport vagy trifluor-metil-tio-csoport;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, vagy egymással összekapcsolódva etilén-csoport vagy propilén-csoport áthidalást alkotnak;

W jelentése O vagy S;

V jelentése O, S, CR^6R^7 vagy NR^8 , ahol

R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-(rövid szénláncú)alkil-csoport, aril-(rövid szénláncú)alkil-csoport vagy arilcsoport, vagy

R^6 és R^7 egymással összekapcsolódva 3-7 tagú, spiro-szénatomon keresztül kapcsolódó gyűrűt alkot;

Z jelentése $-(CH_2)_m-$, ahol
m értéke 2 vagy 3, vagy

Z jelentése $-CH=CH-$;

az X-ből kiinduló szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kötést jelent, ha ilyen kötés nincs jelen, akkor

X jelentése N vagy CH, míg ha jelen van, akkor

X jelentése C; és

bármely jelenlévő alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport adott esetben egy vagy két hidroxilcsoporttal lehet szubsztituálva, amely hidroxilcsoport adott esetben alifás vagy aromás karbonsavval lehet észterezve; és bármely jelenlévő arilcsoport adott esetben halogénatommal, rövid szénláncú alkilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-tio-cso-

porttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoporttal, cianocsoporttal, acilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, trifluor-metil-szulfonil-oxi-csoporttal, cikloalkilcsoporttal, cikloalkil-alkil-csoporttal vagy nitrocsoporttal lehet szubsztituálva -

vagy gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében

A jelentése $-(CH_2)_n$ - csoport, amelyben
n értéke 3 és 8 közötti egész szám.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében n értéke 4 és 6 közötti egész szám, előnyösen 4.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében

R¹ jelentése elágazó szénláncú 3-6 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-(rövid szénláncú)alkil-csoport vagy trifluor-metil-szulfonil-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében

R¹ jelentése 2-propil-, 2-metil-1-propil-, 2-butil-, 3-pentil-, 2,2-dimetil-1-propil-, terc-butil-, ciklopentil-, ciklopropil-metil-, 2,4-dimetil-3-pentil- vagy trifluor-metil-szulfonil-csoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében

R²-R⁵ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy cianocsoport.

7. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I) általános

képletében

R^2-R^5 jelentése hidrogénatom vagy

R^2-R^5 egyike halogénatom és a többi hidrogénatomot jelent.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében

R^9 és R^{10} jelentése hidrogénatom.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében

Z jelentése $-CH_2CH_2-$ vagy $-CH=CH-$ és

V jelentése $N-R^8$, ahol

R^8 jeletése rövid szénláncú alkilcsoport, cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek (I) általános képletében

W jelentése oxigénatom.

11. Gyógyászati készítmények amelyek legalább egy, az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaznak hatásos mennyiségben, egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítóanyaggal együtt.

12. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik, vagy prodrogjaik alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására pszichózis, skizofrénia pozitív tünetei, szorongásos rendellenességek, például általános szorongás, pánik, és rögeszmés kényszeres rendellenességek, depresszió, ösztönkontroll rendellenességek, alkoholizmus, agresszió, szokásos antipszichotikumokkal indukált EPS, ischémiás kóros állapotok, aggkori elmebaj és

kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésére.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



dr. Kiss Ildikó

szabadalmi ügyvivő

Aktaszámunk: 84824-3086 SI

