



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **178262**

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 213/74, 409/12, 401/10, 211/82

Styret for det industrielle rettsvern

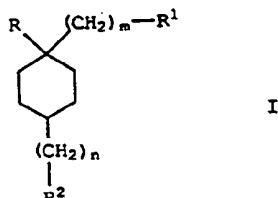
(21) Søknadsnr	905253	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	05.12.90	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	05.12.90	(30) Prioritet	06.12.89, US, 446901 02.05.90, US, 517913
(41) Alm. tilgj.	07.06.91		
(44) Utlegningsdato	13.11.95		

(71) Patentsøker Warner-Lambert Co, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, US
 (72) Oppfinner Bradley William Caprathe, Redford, MI, US
 Juan Carlos Jaen, Plymouth, MI, US
 Sarah Jane Smith, Ann Arbor, MI, US
 Lawrence David Wise, Ann Arbor, MI, US
 (74) Fullmektig Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive substituerte cykloheksanoler**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Terapeutisk aktive forbindelser med formel I

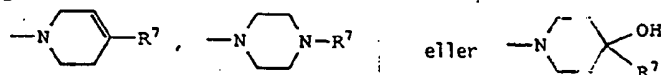


hvor R er -OR³, hvor R³ er hydrogen, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl-alkyl, alkanoyl, aroyl, aryl-alkanoyl, -NR⁴R⁵, hvor R⁴ og R⁵ er hydrogen, alkyl, cykloalkyl, cykloalkyl-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-alkyl, heteroaryl-alkyl, alkanoyl, cykloalkanoyl, cykloalkylalkanoyl, aryl-alkanoyl, heteroaryl-alkanoyl, aroyl, heteroaroyl, eller R⁴ og R⁵ sammen med det nitrogenatom de er knyttet til, danner en eventuelt substituert ring som kan inneholde et ytterligere heteroatom;

m er 0, 1 eller 2;

R¹ er hydrogen; aryl; 2-, 3- eller 4-pyridinyl; 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl eller 2-pyrazinyl som hver eventuelt er substituert med alkyl, alkoksy eller halogen; 2- eller 3-tienyl; 2- eller 3-furanyl eller 2-, 4- eller 5-tiazolyl som eventuelt er substituert med alkyl eller halogen; n er 0 eller et helt tall fra 1 til 4,

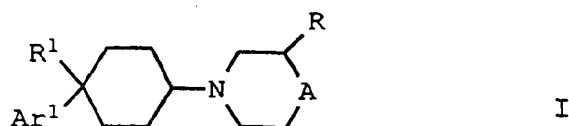
R² er



hvor R⁷ er som definert for R¹, bortsett fra hydrogen; og de tilsvarende cis- og trans-isomerer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, er nyttige som antipsykotiske midler ved behandling av psykoser så som schizofreni, som antihypertensive midler og ved behandling av forstyrrelser som påvirkes av dopaminerg aktivering. Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

Den foreliggende oppfinnelse angår en analogi-fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive hittil ukjente cykloheks-anoler og cykloheksylaminer og derivater derav, hvilke er nyttige som farmasøytiske midler. De hittil ukjente forbindelser som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, er sentralnervesystem-midler. Nærmere bestemt er de hittil ukjente forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen, dopaminerge midler.

I US patentskrift nr. 4.329.353 beskrives en rekke 1-(4-arylcykloheksyl)piperidiner som strukturelt kan betegnes med formelen



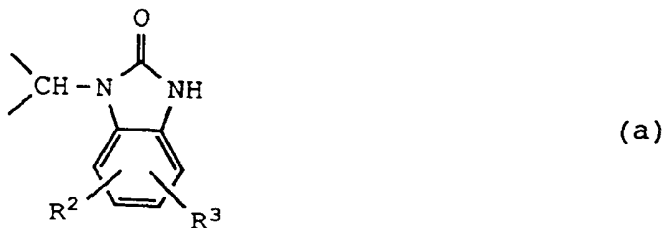
farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav og stereo-kjemisk isomere former derav, hvor

Ar¹ er valgt blant aryl og 1,3-benzodioksolyl,

R er valgt blant hydrogen og lavere alkyl,

R¹ er valgt blant hydrogen, cyano, karboksyl, lavere alkyloksykarbonyl, aryl-lavere alkyloksykarbonyl, aminokarbonyl, mono- og di(lavere alkyl)aminokarbonyl, mono- og di(aryl-lavere alkyl)aminokarbonyl, (aryl-lavere alkyl)-lavere alkylaminokarbonyl, hydroksy, lavere alkyloksy, lavere alkylkarbonyloksy, formyl, lavere alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aryl-lavere alkylkarbonyl, lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl og cykloheksyl, og

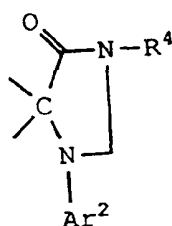
A er en bivalent gruppe med formelen



hvor

R^2 og R^3 uavhengig er valgt blant hydrogen, halogen, trifluormetyl, lavere alkyl og lavere alkyloksy, eller

A er en bivalent gruppe med formelen

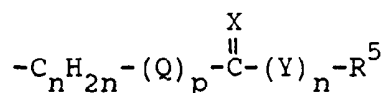


(b)

hvor

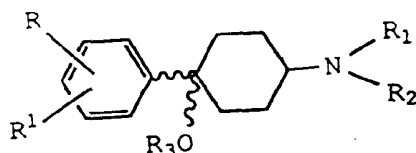
Ar^2 er aryl, og

R^4 er valgt blant hydrogen, lavere alkyl, aryl-lavere alkyl, cyano-lavere alkyl, amino-lavere alkyl, mono- og di(lavere alkyl)amino-lavere alkyl, mono- og di(aryl-lavere alkyl)amino-lavere alkyl, [(aryl-lavere alkyl)-lavere alkyl-amino]-lavere alkyl, hydroksy-lavere alkyl, merkpto-lavere alkyl, lavere alkyloksy-lavere alkyl, lavere alkyltio-lavere alkyl, aryloksy-lavere alkyl, aryltio-lavere alkyl, aryl-lavere alkyloksy-lavere alkyl, aryl-lavere alkyltio-lavere alkyl og en gruppe med formelen



hvor n er 0 eller et helt tall mellom 1 og 6, Q er O, S eller NR^6 , p er 0 eller 1, X er O eller S, R^5 er hydrogen, lavere alkyl, aryl eller aryl-lavere alkyl, m er 0 eller 1 og Y er O, S eller NR^6 , hvor R^6 er hydrogen, lavere alkyl, aryl eller aryl-lavere alkyl, med det forbehold at når Y er O og m og p begge er 1, så er R^5 forskjellig fra hydrogen og med det forbehold at når p er 1, så er n forskjellig fra 0, hvor aryl er valgt blant fenyl, tienyl, pyridinyl, naftalenyl og fenyl substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt blant halogen, lavere alkyl, lavere alkyloksy, fenyl-lavere alkyloksy, trifluormetyl, nitro, amino og hydroksy, med psykotrop og antiemetisk aktivitet.

I belgisk patentskrift nr. 790836 beskrives en rekke 4-alkoksy-4-(substituert fenyl)-cykloheksylaminer med formel



hvor -- indikerer cis eller trans konfigurasjon med den betingelse at når R_3O -bindingen er cis med hensyn til amino-gruppen, er den binding som forbinder fenyl- og cykloheksylringen trans og vice versa,

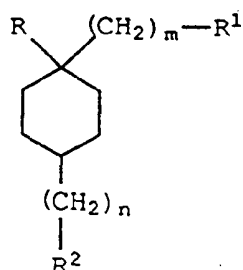
R er C_{1-4} alkyl, Cl, F, Br, CF_3 eller C_{1-4} alkoksy,

R' er R eller H,

R^1 er H eller C_{1-4} alkyl, R^2 er H eller C_{1-4} alkyl, aroylalkyl (monosubstituert på arylringen med R eller C_{6-10} aryl) eller bis-arylalkyl (monosubstituert på arylringen med R' eller C_{6-10} aryl) eller R^1 og R^2 sammen med N-atomet danner en mettet heterocyklisk gruppe valgt blant pyrrolidino, piperidino, heksametylenimino, morfolino og piperazino (eventuelt monosubstituert), R_3 er C_{1-4} alkyl, med sentralnervesystemsundertrykkende aktivitet.

Imidlertid omfatter 1-(4-arylcykloheksyl)piperidiner beskrevet i US patentskrift nr. 4.329.353 og 4-alkoksy-4-(substituert fenyl)-cykloheksylaminer beskrevet i belgisk patentskrift nr. 790836 ikke kombinasjonen av strukturelle variasjoner av forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, hvilke forbindelser er beskrevet nedenfor.

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstilles en forbindelse med formel Ia



Ia

hvor

R er -OH eller -NH-R⁴, hvor R⁴ er hydrogen, eventuelt med lavere alkoksy eller halogen substituert benzoyl, lavere alkanoyl, cykloalkanoyl, 2- eller 3-tienyl, 2- eller 3-pyridyl eller 2- eller 3-furyl,

m er null eller et helt tall 1 eller 2,

R¹ er H, eventuelt med lavere alkoksy eller halogen substituert fenyl, 2-, 3- eller 4-pyridinyl, 2- eller 3-tienyl eller 2-, 4- eller 5-tiazolyl,

n er null eller et helt tall fra 1 til 4,



hvor R⁷ er fenyl, 2-, 3- eller 4-pyridinyl eller 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl, og de tilsvarende cis- og transisomerer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

Som dopaminerge midler er forbindelsene med formel Ia nyttige som antipsykotiske midler ved behandling av psykoser så som schizofreni. De er også nyttige som antihypertensive midler og ved behandling av forstyrrelser som påvirkes av dopaminergisk aktivering. Således kan forbindelsene med formel I som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, anvendes til behandling av hyperprolaktinemi-relaterte tilstander så som galaktoré, amenoré, menstruasjonsforstyrrelser og seksuell dysfunksjon, og en rekke sentralnervesystem-forstyrrelser så som Parkinson's sykdom, Huntington's chorea og depresjon. Videre er disse forbindelser, som mange kjente antipsykotiske midler, høy-affinitetsligander for sigma-bindingsstedet i sentralnervesystemet.

Forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan anvendes i et farmasøytisk preparat til administrering av en virksom mengde av en forbindelse med formel Ia i enhetsdoseform ved behandling av ovennevnte sykdommer.

Den foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel Ia.

Uttrykket "lavere alkyl" betyr her uforgrenet eller forgrenet hydrokarbon med 1 til 6 karbonatomer, hvilken f.eks. omfatter metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-heksyl eller lignende.

Uttrykket "cykloalkyl" betyr en tre- til syv-leddet mettet hydrokarbonring, hvilken f.eks. omfatter syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl eller lignende.

Uttrykket "cykloalkylalkyl" betyr cykloalkyl som definert ovenfor knyttet til lavere alkyl som definert ovenfor, hvilken f.eks. omfatter syklopropylmetyl, cykloheksylmetyl eller lignende.

Uttrykket "aryl" betyr fenyl eller fenyl substituert med 1 til 4 sustituenten valgt blant lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere tioalkoksy, halogen eller trifluormetyl som f.eks. benzyl, fenetyl eller lignende.

Uttrykket "heteroaryl" betyr en heteroaromatisk gruppe, hvilken omfatter 2-, 3- eller 4-pyridinyl eller 2-, 3- eller 4-pyridinyl substituert med lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen, 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl eller 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl substituert med lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen, 2-pyrazinyl eller 2-pyrazinyl substituert med lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen, 2- eller 3-tienyl eller 2- eller 3-tienyl substituert med lavere alkyl eller halogen, 2- eller 3-furanyl eller 2- eller 3-furanyl substituert med lavere alkyl eller halogen, 2-, 4- eller 5-tiazolyl eller 2-, 4- eller 5-tiazolyl substituert med lavere alkyl eller halogen.

Uttrykket "aryl-lavere alkyl" betyr aryl som definert ovenfor knyttet til en lavere alkylgruppe som definert ovenfor.

Uttrykket "heteroaryl-lavere alkyl" betyr heteroaryl som definert ovenfor knyttet til lavere alkyl som definert ovenfor.

Uttrykket "alkanoyl" betyr lavere alkyl som definert ovenfor knyttet til karbonyl som derefter er knyttet til nabo-molekylresten.

Uttrykket "cykloalkanoyl" betyr en cykloalkylring som definert ovenfor knyttet til karbonyl som derefter er knyttet til nabo-molekylresten, hvilken f.eks. omfatter cyklopropanoyl, cyklobutanoyl, cyklopentanoyl, cykloheksanoyl, cykloheptanoyl eller lignende.

"Lavere alkoksy" er O-alkyl med 1 til 6 karbonatomer som definert for "lavere alkyl" ovenfor.

"Halogen" er fluor, klor, brom eller jod.

Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel Ia omfatter salter avledet fra ikke-toksiske uorganiske syrer så som salt-, salpeter-, fosfor-, svovel-, bromhydrogen-, jodhydrogensyre, fosforsyrling eller lignende, såvel som salter avledet fra ikke-toksiske organiske syrer så som alifatiske mono- og dikarboksylysyrer, fenyl-substituerte alkansyrer, hydroksey-alkansyrer, alkandisyrrer, aromatiske syrer, alifatiske og aromatiske sulfonsyrer, etc. Slike salter omfatter således sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfitt, bisulfitt, nitrat, fosfat, monohydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, metafosfat, pyrofosfat, klorid, bromid, jodid, acetat, propionat, kaprylat, isobutytrat, oksalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, mandelat, benzoat, klorbenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, ftalat, benzensulfonat, toluensulfonat, fenylacetat, citrat, laktat, tartrat, metansulfonat eller lignende. Likeledes omfattes salter av aminosyrer så som arginat eller lignende og glukonat, galakturonat (se f.eks. S.M. Berge, et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 66, side 1-19 (1977)).

Syreaddisjonssaltene av de basiske forbindelser fremstilles ved å bringe den frie baseform i kontakt med en tilstrekkelig mengde av den ønskede syre for fremstilling av saltet på konvensjonell måte. Den frie baseform kan regenereres ved å bringe saltet i kontakt med en base og isolere den frie base på konvensjonell måte. De frie

baseformer adskiller seg fra deres respektive saltformer ved visse fysiske egenskaper så som oppløselighet i polare oppløsningsmidler, men er ellers ekvivalente med disse hva angår formål ifølge oppfinnelsen.

Visse av forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, kan eksistere i usolvaterede såvel som solvaterede former, innbefattet hydratformer. Vanligvis er de solvaterede former, innbefattet hydratformer, ekvivalente med de usolvaterede former og ligger innenfor rammene av den foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, kan eksistere som en blanding av cis- og trans-isomerer eller som de individuelle cis- og transisomerer. Blandingen av isomerer såvel som de individuelle isomerer ligger innenfor rammene av den foreliggende oppfinnelse.

En foretrukken forbindelse med formel Ia er én, hvor R er -OH eller -NH-R⁴, hvor R⁴ er hydrogen, eventuelt med lavere alkoksy eller halogen substituert benzoyl, lavere alkanoyl, cykloalkanoyl, 2- eller 3-tienyl, 2- eller 3-pyridyl eller 2- eller 3-furyl,

m er null,

R¹ er hydrogen, eventuelt med lavere alkoksy eller halogen substituert fenyl, 2-, 3- eller 4-pyridinyl, 2- eller 3-tienyl eller 2-, 4- eller 5-tiazolyl,

n er null eller et helt tall fra 1 til 3, og



hvor R⁷ er fenyl, 2-, 3- eller 4-pyridinyl eller 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl.

Særlig verdifulle er:

cis-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol,

trans-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol,

1-fenyl-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blandning av cis/trans),
1-(2-pyridinyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blandning av cis/trans),
1-(4-fluorfenyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blandning av cis/trans),
cis-1-(4-metoksyfenyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol,
trans-1-(4-metoksyfenyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol,
4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tiazolyl)cykloheksanol (blandning av cis/trans),
1-(3-pyridinyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blandning av cis/trans),
cis-1-(2-pyridinyl)-4-[2-[3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl]etyl]cykloheksanol,
cis-1-(3-pyridinyl)-4-[2-[3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl]etyl]cykloheksanol,
cis-4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol,
4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(3-tienyl)cykloheksanol (blandning av cis/trans),
trans-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol,
cis-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol,
trans-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol,
cis-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol,
trans-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol,
cis-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol,
trans-1-(3-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol,
cis-1-(3-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-

cykloheksanol,

4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol (blanding av cis/trans),

4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-(3-tienyl)cykloheksanol (blanding av cis/trans),

trans-1-(4-klorfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-cykloheksanol,

cis-1-(4-klorfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-cykloheksanol,

1-(4-metoksyfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-cykloheksanol (blanding av cis/trans),

1-fenyl-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans),

4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-1-(2-pyridinyl)-cykloheksanol (blanding av cis/trans),

trans-4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-1-(3-pyridinyl)cykloheksanol,

cis-4-[3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl]-1-(3-piperazinyl)cykloheksanol,

trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-benzamid,

trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-2-metoksy benzamid,

trans-N-metyl-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]benzamid,

trans-4-klor-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]benzamid,

trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid,

trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]benzamid,

trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid,

trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]-3-tiofenkarboksamid,

trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]-3-pyridinkarboksamid,

trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]cykloheksankarboksamid,
trans-4-metyl-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]benzamid,
trans-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid,
cis-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid,
trans-4-metyl-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid,
cis-4-metyl-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid,
cis-4-klor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid,
trans-4-klor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid,
trans-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]acetamid,
trans-3,4-diklor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid,
trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]metyl]cykloheksyl]benzamid,
cis-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]cykloheksyl]benzamid,
cis-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid,
trans-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid,
trans-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]cykloheksyl]benzamid,
trans-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid, og
cis-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid,
eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt
derav.

Forbindelsene med formel Ia er verdifulle dopaminerge midler. De anvendte tester indikerer at forbindelsene med formel Ia har dopaminergisk aktivitet. Forbindelsene med formel I ble således testet på deres evne til å inhibere lokomotorisk aktivitet hos mus i overensstemmelse med assayet beskrevet av J.R. McLean, et al, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, Vol. 8, side 97-99, (1978), på deres evne til å inhibere [^3H]-spiroperidolbinding i et receptorassay beskrevet av D. Grigoriadis og P. Seeman, Journal of Neurochemistry, Vol. 44, side 1925-1935 (1985), og på deres evne til å inhibere dopamin-syntese hos rotter ifølge prosedyren beskrevet av J.R. Walters og R.H. Roth, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Vol. 296, side 5-14, (1976). Ovennevnte testmetoder utgjør en del av den foreliggende beskrivelse. Dataene i tabellen viser den dopaminerge aktivitet av representative forbindelser med formel I. Videre er forbindelsene med formel I ligander for sigma-opiat-bindingsstedet. Dataene i tabellen viser inhibering av [^3H]DTG (ditoluoylguanidin, en sigma ligand) binding for representative forbindelser med formel I, ifølge metoden av E. Weber, et al, Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, Vol. 83, side 8784-8788 (1986).

Biologisk aktivitet av forbindelser med formel I
(side 1 av 9)

Eks. nr.	Forbindelse	Igghivering av [³ H] spiroperidol-binding IC ₅₀ nM	Inhibering av lokomotorisk aktivitet hos mus ED ₅₀ , mg/kg, IP	Virkninger av striatal dopaminsyntese i hjernen hos rotter ved 10 mg/kg, IP	Inhibering av [³ H]DTG binding IC ₅₀ nM
1	trans-1-(4-klorfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol	333	2,3		
1a	cis-1-(4-klorfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol	816	0,86		
3	cis-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol	262	1,3	67% inhibering	6,0
4	trans-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol	341	1,1	47% inhibering	5,0
5	1-fenyl-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans)	537	1,8	35% inhibering	12
6	1-(2-pyridinyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans)	1047	0,34		
7	1-(4-fluorfenyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans)	94% inhibering ved 10 ⁻⁵ M	0,64	48% inhibering	16,5

178262

Biologisk aktivitet av forbindelser med formel I
(side 2 av 9)

Eks. nr.	Forbindelse	Igibering av [3 H] spiroperidol-binding IC ₅₀ nM	Inhibering av lokomotorisk aktivitet hos mus ED ₅₀ mg/kg, IP	Virkninger av struktural dopaminsyntese i hjernen hos rotter ved 10 mg/kg, IP	Inhibering av [3 H]DRG binding IC ₅₀ nM
8	cis-1-(4-metoksyfenyl)-4-[2-(4-pyridinyl)-1-piperazinyl]etylcykloheksanol	169	0,9	88% inhibering	
9	4-[2-(4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl)etyl]-1-(2-tiazolyl)cykloheksanol (blanding av cis/trans)	1550	1,0		
10	1-(3-pyridinyl)-4-[2-(4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl)etyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans)	847	0,37		
11	cis-1-(2-pyridinyl)-4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]cykloheksanol	156	0,64		3,5
12	cis-1-(3-pyridinyl)-4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]cykloheksanol	116	0,25	79% inhibering	13
13	cis-4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol	51	2		

178262

Biologisk aktivitet av forbindelser med formel I
(side 3 av 9)

Eks. nr.	Forbindelse	Ighibering av [³ H] spirope- ridol-binding IC ₅₀ nM	Inhibering av lokomotorisk aktivitet hos mus ED ₅₀ , mg/kg, IP	Virkninger av stria- tal dopaminsyntese i hjernen hos rotter ved 10 mg/kg, IP	Inhibering av [³ H]DTG binding IC ₅₀ nM
14	4-[2-(4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl)- etyl]-1-(3-tienyl)cycloheksanol (blanding av cis/trans)	312	0,48	37% inhibering	4,5
15	trans-1-(4-metoksyfenyl)-4-[2-(4- (2-pyridinyl)-1-piperazinyl)etyl]- cycloheksanol	932	0,3	52% inhibering	
16	trans-4-([4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]- metyl)-1-(2-tienyl)cycloheksanol		4,3		
17	cis-4-([4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]- metyl)-1-(2-tienyl)cycloheksanol	3900	5,2		
18	trans-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2- pyrimidinyl)-1-piperazinyl]cycloheksanol		>30		
19	cis-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyrimidinyl)- 1-piperazinyl]cycloheksanol		13,0		
20	trans-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)- 1-piperazinyl]cycloheksanol		>30		

Biologisk aktivitet av forbindelser med formel I
(side 4 av 9)

Eks. nr.	Forbindelse	Igibering av [³ H] spiroperidol-binding IC ₅₀ nM	Inhibering av lokomotorisk aktivitet hos mus ED ₅₀ , mg/kg, IP	Virkninger av striatal dopaminsyntese i hjernen hos rotter ved 10 mg/kg, IP	Inhibering av [³ H]DTG binding IC ₅₀ nM
21	cis-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol	2785	2,3		
22	trans-1-(3-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol	12500	30		
23	cis-1-(3-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol	1155	1,6		
24	4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol (blanding av cis/trans)		>30		
25	4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-(3-tienyl)cykloheksanol (blanding av cis/trans)	2700	2,4		
26	1-(4-metoksyfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans)	670	0,3		

Biologisk aktivitet av forbindelser med formel I
(side 5 av 9)

Eks. nr.	Forbindelse	Igghering av [³ H] spiroperidol-binding IC ₅₀ nM	Inhibering av lokomotorisk aktivitet hos mus ED ₅₀ , mg/kg, IP	Virkninger av strialtal dopaminsyntese i hjernen hos rotter ved 10 mg/kg, IP	Inhibering av [³ H]DTG binding IC ₅₀ nM
27	1-fenyl-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans)	1660	0,83		
28	4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-1-(2-pyridinyl)cykloheksanol (blanding av cis/trans)		1,8		
29	trans-4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-1-(3-pyridinyl)cykloheksanol		25,6		
30	cis-4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-1-(3-pyridinyl)cykloheksanol	1250	1,3		
40	trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]benzamid	2800	0,36	65% inhibering	
41	trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-2-metoksybenzamid	530	1,9		
42	trans-N-metyl-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]benzamid	4840	2,4	15% inhibering	
43	trans-4-klor-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]benzamid	7790	0,78		

Biologisk aktivitet av forbindelser med formel I
(side 6 av 9)

Eks. nr.	Forbindelse	Ighibering av [³ H] spiroperidol-binding IC ₅₀ nM	Inhibering av lokomotorisk aktivitet hos mus ED ₅₀ , mg/kg, IP	Virkninger av struktural dopaminsyntese i hjernen hos rotter ved 10 mg/kg, IP	Inhibering av [³ H]DTG binding IC ₅₀ nM
44	trans-N-[4-(4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl)cycloheksyl]-2-tiofen-karboksamid	2520	0,29		
46	trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cycloheksyl]benzamid	360	0,16	95% inhibering	
47	trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cycloheksyl]-2-tiofen-karboksamid	300	0,23	74% inhibering	
48	trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cycloheksyl]-3-tiofen-karboksamid	90	0,27	88% inhibering	
49	trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-cycloheksyl]-3-pyridin-karboksamid	600	2,4	72% inhibering	
50	trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cycloheksyl]cycloheksan-karboksamid	1600	1,1		
52	trans-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cycloheksyl]benzamid	440	0,16	87% inhibering	

Biologisk aktivitet av forbindelser med formel I
(side 7 av 9)

Eks. nr.	Forbindelse	Igihbering av [³ H] spiroperidol-binding IC ₅₀ nM	Inhibering av lokomotorisk aktivitet hos mus ED ₅₀ , mg/kg, IP	Virkninger av striatal dopaminsyntese i hjernen hos rotter ved 10 mg/kg, IP	Inhibering av [³ H]DTG binding IC ₅₀ nM
53	cis-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid	3280	4,5	36% inhibering	
54	trans-4-metyl-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid	290	0,11	0% inhibering	
55	cis-4-metyl-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid	830			
56	cis-4-klor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid	1620	6,30		
57	trans-4-klor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid	620	0,51		
58	trans-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]acetamid		0,03	87% inhibering	
59	trans-3,4-diklor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid		14,4	7% inhibering	

Biologisk aktivitet av forbindelser med formel I
(side 8 av 9)

Eks. nr.	Forbindelse	Igihbering av [³ H] spiroperidol-binding IC ₅₀ nM	Inhibering av lokomotorisk aktivitet hos mus ED ₅₀ , mg/kg, IP	Virkninger av strialtal dopaminsyntese i hjernen hos rotter ved 10 mg/kg, IP	Inhibering av [³ H]DTG binding IC ₅₀ nM
60	trans-N-[4-[(4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl)methyl]cykloheksyl]-benzamid		1,0	36% inhibering	
69	cis-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)ethyl]cykloheksyl]-benzamid		2,1		
70	cis-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)ethyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid	280			
71	trans-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)ethyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid	210	0,21	79% inhibering	19
72	trans-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)ethyl]cykloheksyl]-benzamid	100	0,27	74% inhibering	
73	trans-N-[4-[2-(4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl)ethyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid	220	0,09	86% inhibering	

178262

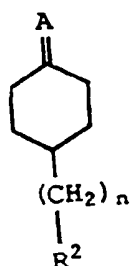
Biologisk aktivitet av forbindelser med formel I
(side 9 av 9)

Eks. nr.	Forbindelse	Igibering av [³ H] spiroperidol-binding IC ₅₀ nM	Inhibering av lokomotorisk aktivitet hos mus ED ₅₀ , mg/kg, IP	Virkninger av striatal dopaminsyntese i hjernen hos rotter ved 10 mg/kg, IP	Inhibering av [³ H]DTG binding IC ₅₀ nM
74	cis-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid	1460	1,6	51% inhibering	

Den foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med ovenstående formel Ia.

Fremstillingen skjer ved at man

a) omsetter en forbindelse med formel II



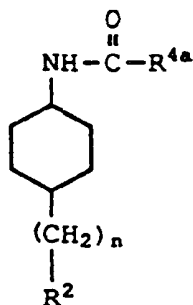
(II)

hvor A er O, N-R⁴ hvor R⁴ har den ovenfor angitte betydning eller N-OR⁴ hvor R⁴ har den ovenfor angitte betydning, og R² og n har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med formel III



hvor M er magnesium-Hal, hvor Hal er halogen eller M er litium og R¹ og m har de ovenfor angitte betydninger, i nærvær av et oppløsningsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel Ia, og eventuelt omdanner en forbindelse med formel Ia til et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt på konvensjonell måte, og eventuelt omdanner det tilsvarende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalt til en forbindelse med formel Ia på konvensjonell måte, eller

b) for fremstilling av en forbindelse med formel Ig



(Ig)

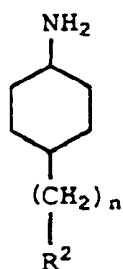
hvor

R^{4a} er lavere alkyl, cykloalkyl, eventuelt med lavere alkoksy eller halogen substituert fenyl eller 2- eller 3-tienyl, 2- eller 3-pyridinyl,

n er null eller et helt tall fra 1 til 4,

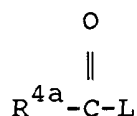


hvor R^7 er fenyl eller 2-, 3- eller 4-pyridinyl eller 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl, og de tilsvarende cis- og transisomerer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, omsetter en forbindelse med formel If,



(If)

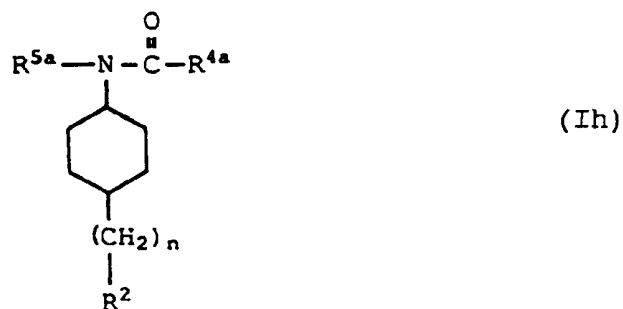
hvor n og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med formel XIX



(XIX)

hvor L er halogen eller en avspaltbar gruppe og R^{4a} har den ovenfor angitte betydning, i nærvær av en base og et oppløsningsmiddel, for å oppnå en forbindelse med formel Ig, og eventuelt omdanner en forbindelse med formel Ig til et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt på konvensjonell måte, og eventuelt omdanner det tilsvarende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalt til en forbindelse med formel Ig på konvensjonell måte, eller

c) for fremstilling av en forbindelse med formel Ih



hvor

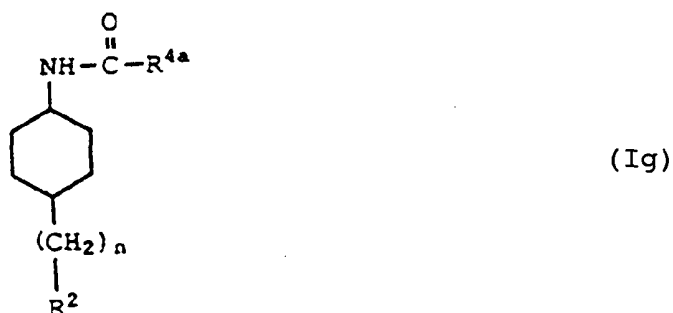
R^{4a} er lavere alkyl, cykloalkyl, eventuelt med lavere alkoksy eller halogen substituert fenyl, eller 2- eller 3-tienyl, 2- eller 3-pyridiyl.

R^{5a} er lavere alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl-lavere alkyl, heteroaryl-lavere alkyl, aryl eller heteroaryl,

n er null eller et helt tall fra 1 til 4,



hvor R^7 er fenyl eller 2-, 3- eller 4-pyridinyl eller 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl, og de tilsvarende cis- og transisomerer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, omsetter en forbindelse med formel Ig,



hvor R^{4a} , n og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med formel XX

R^{5a}-Hal

(XX)

hvor Hal er halogen og R^{5a} har den ovenfor angitte betydning, i nærvær av et metallhydrid og et oppløsningsmiddel, for å oppnå en forbindelse med formel Ih, og eventuelt omdanner en forbindelse med formel Ih til et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt på konvensjonell måte, og eventuelt omdanner det tilsvarende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalt til en forbindelse med formel Ih på konvensjonell måte.

Forbindelser med formel III, XIX og XX er enten kjente eller kan fremstilles ved metoder kjent innen teknikken.

En forbindelse med formel Ia kan eksistere som en blanding av cis- og trans-isomerer eller som den adskilte cis- eller trans-isomer. Følgelig som et annet aspekt av oppfinnelsen kan en blanding av cis- og trans-isomerer av formel Ia separeres i de individuelle cis- eller trans-isomerer ved konvensjonelle metoder som f.eks. ved fraksjonert utkrystallisasjon, kromatografi eller lignende.

Forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan fremstilles og administreres i en rekke forskjellige orale og parenterale doseformer. Det vil være åpenbart for fagmannen at de følgende doseformer som aktiv komponent kan inneholde enten en forbindelse med formel Ia eller et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel Ia.

For fremstilling av farmasøytiske preparater fra forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, kan farmasøytisk akseptable bærere være enten faste eller flytende. Fastformspreparater omfatter pulvere, tabletter, piller, kapsler, oblatkapsler, suppositorier og dispergerbare granulater. En fast bærer kan være én eller flere substanser som også kan fungere som fortynningsmidler, smaksstoffer, oppløsningsmidler, smøremidler, suspensjonsmidler, bindemidler, konserveringsmidler, tablettedesintegreringsmidler eller et innkapslende materiale.

I pulvere er bæreren et findelt fast stoff som er i blanding med den findelte aktive komponent.

I tabletter er den aktive komponent blandet med bæreren som har de nødvendige bindeegenskaper, i passende forhold og forarbeidet i den ønskede form og størrelse.

Pulverne og tablettene inneholder fortrinnsvis fra fem eller ti til ca. sytti prosent av den aktive forbindelse. Egnede bærere er magnesiumkarbonat, magnesiumstearat, talkum, sukker, laktose, pektin, dextrin, stivelse, gelatin, tragant, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, en lavtsmeltende voks, kakaosmør eller lignende. Uttrykket "preparat" skal omfatte formulering av den aktive forbindelse med innkapslende materiale som en bærer, hvilket tilveiebringer en kapsel, i hvilken den aktive komponent med eller uten andre bærere er omgitt av en bærer som således er i assosiasjon med den. På lignende måte inkluderes oblatkapsler og pastiller. Pulvere, tabletter, piller, kapsler, oblatkapsler og pastiller kan anvendes som faste doseformer egnet for oral administrering.

For fremstilling av suppositorier smeltes først en lavtsmeltende voks så som en blanding av fettsyreglycider eller kakaosmør, og den aktive komponent dispergeres homogent deri ved omrøring. Den smeltede homogene blanding helles derefter i former med passende størrelse, avkjøles og størkner derefter.

Preparater på flytende form omfatter oppløsninger, suspensjoner og emulsjoner f.eks. vann eller vann-propylenglykol-oppløsninger. For parenteral injeksjon kan flytende preparater formuleres i oppløsning i vandig polyetylenglykoloppløsning.

Vandige oppløsninger som er egnet for oral anvendelse, kan fremstilles ved å oppløse den aktive komponent i vann og tilsette egnede farvestoffer, smaksstoffer, stabilisatorer og fortykningsmidler etter ønske.

Vandige suspensjoner som er egnet for oral anvendelse, kan fremstilles ved å dispergere den findelte aktive komponent i vann med viskøst materiale så som naturgummi eller syntetisk

gummi, harpikser, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og andre velkjente suspensjonsmidler.

Likeledes omfattes preparater i fast form som kort før bruk skal omdannes til flytende preparater for oral administrering. Slike flytende former omfatter oppløsninger, suspensjoner og emulsjoner. Disse preparater kan utover den aktive komponent inneholde farvestoffer, smaksstoffer, stabilisatorer, buffere, kunstige og naturlige søtemidler, dispergeringsmidler, fortykningsmidler, solubiliseringssmidler eller lignende.

Det farmasøytiske preparat er fortrinnsvis i enhetsdoseform. I slik form underinndeles preparatet i enhetsdoser inneholdende passende mengder av den aktive komponent. Enhetsdoseformen kan være et emballert preparat, hvor emballagen inneholder adskilte mengder preparat så som emballerte tabletter, kapsler og pulver i hetteglas eller ampuller. Enhetsdoseformen kan også være en kapsel, tablett, oblatkapsel eller pastill i seg selv, eller den kan være det passende antall av enhver av disse i emballert form.

Mengden av aktiv komponent i et enhetsdosepreparat kan varieres eller justeres fra 1 mg til 1000 mg, fortrinnsvis 10 mg til 100 mg i overensstemmelse med den særlige anvendelse og styrken av den aktive komponent. Preparatet kan om ønsket også inneholde andre kompatible terapeutiske midler.

Ved terapeutisk anvendelse som antipsykotiske midler administreres forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ved initialdosen fra ca. 1 mg til ca. 50 mg pr. kg daglig. Et daglig doseområde fra ca. 5 mg til ca. 25 mg pr. kg foretrekkes. Dosen kan imidlertid varieres avhengig av pasientens behov, alvorlighetsgraden av den tilstand som behandles, og den forbindelse som anvendes. Bestemmelse av den egnede dose for en bestemt situasjon ligger innenfor fagmannens kompetanse. Generelt startes behandling med små doser som ligger under optimaldosen for forbindelsen. Derefter økes dosen med små økninger inntil den optimale virkning under betingelsene nås. Den totale daglige dose kan hensi

ktsmessig oppdeles og administreres i porsjoner i løpet av dagen om ønsket.

De følgende eksempler skal belyse oppfinnelsen uten å begrense denne.

Eksempel 1 og 1a

Cis- og trans-1-(4-klorfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol.

En oppløsning av 5,74 g 1-brom-4-klorbenzen i 100 ml vannfritt tetrahydrofuran avkjøles til -78°C under nitrogenatmosfære. n-Butyllitium (18,75 ml av en 1,6 M heksanoppløsning) tilsettes dråpevis ved hjelp av en kanyle. Den resulterende suspensjon omrøres ved -78°C i 1 time. Til denne oppløsning settes en oppløsning av 5,19 g 4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanon (eksempel A) i 175 ml tetrahydrofuran fra en skilletrakt. Tilsetningen av ketonet tar ca. 15 minutter. Reaksjonsblandingen står til oppvarming til romtemperatur og stanses med 50 ml mettet ammoniumkloridoppløsning. Tetrahydrofuran avdampes under vakuum, og residuet fordeles i vann/diklormetan. Den organiske fase separeres, tørres over magnesiumsulfat og inndampes i vakuum. Residuet kromatograferes over silikagel under eluering med 3% metanol:97% diklormetan. Den minst polare isomer i dette oppløsningsmiddelsystem er trans-1-(4-klorfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol inneholdende 0,15 molekyle kloroform, smp. $224-225^{\circ}\text{C}$ (eksempel 1) og den mest polare komponent er cis-1-(4-klorfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol, smp. $183-185^{\circ}\text{C}$ (eksempel 1a).

Ved en fremgangsmåte analog med eksempel 1 og 1a under anvendelse av passende utgangsmaterialer fremstilles tilsvarende forbindelser med formel I (eksempel 2 til 30) som følger.

Eksempel 2

4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tienyl)-cykloheksanol (blanding av cis/trans), inneholdende 0,33 molekyl kloroform, smp. 124-140°C.

Eksempel 3

Cis-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tienyl)-cykloheksanol, hemihydrat, smp. 151-154°C.

Eksempel 4

Trans-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tienyl)-cykloheksanol, smp. 108-109°C.

Eksempel 5

1-fenyl-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans), inneholdende 0,1 molekyl vann, smp. 158-163°C.

Eksempel 6

1-(2-pyridinyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-cykloheksanol (blanding av cis/trans), inneholdende 0,25 molekyl vann, smp. 100-105°C.

Eksempel 7

1-(4-fluorfenyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-cykloheksanol (blanding av cis/trans), smp. 172-177°C.

Eksempel 8

Cis-1-(4-metoksyfenyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol, inneholdende 0,2 molekyl vann, smp. 142-144°C.

Eksempel 9

4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tiazolyl)cykloheksanol (blanding av cis/trans), inneholdende 0,75 molekyl kloroform, smp. 65-80°C.

Eksempel 10

1-(3-pyridinyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-cykloheksanol, (blanding av cis/trans), inneholdende 0,2 molekyl vann, smp. 128-148°C.

Eksempel 11

Cis-1-(2-pyridinyl)-4-[2-[3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl]etyl]cykloheksanol, smp. 153-156°C.

Eksempel 12

Cis-1-(3-pyridinyl)-4-[2-[3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl]etyl]cykloheksanol, smp. 160-163°C.

Eksempel 13

Cis-4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol, inneholdende 0,1 molekyl vann, smp. 164-170°C.

Eksempel 14

4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(3-tienyl)-cykloheksanol, (blanding av cis/trans), inneholdende 0,2 molekyl vann, smp. 115- 129°C.

Eksempel 15

Trans-1-(4-metoksyfenyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-etyl]cykloheksanol, inneholdende 0,2 molekyl vann, smp. 127-131°C.

Eksempel 16

Trans-4-[[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]metyl]-1-(2-tienyl)-cykloheksanol, smp. 50-52°C.

Eksempel 17

Cis-4-[[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]metyl]-1-(2-tienyl)-cykloheksanol, trihydroklorid, inneholdende 2,5 molekyl vann, smp. 114-117°C.

Eksempel 18

Trans-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-cykloheksanol, smp. 240-242°C.

Eksempel 19

Cis-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-cykloheksanol, trihydroklorid, inneholdende 3,5 molekyler vann, smp. 138-140°C.

Eksempel 20

Trans-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-cykloheksanol, inneholdende 0,25 molekyl vann, smp. 86-93°C.

Eksempel 21

Cis-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol, inneholdende 0,4 molekyl vann, smp. 130-134°C.

Eksempel 22

Trans-1-(3-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-cykloheksanol, smp. 153-158°C.

Eksempel 23

Cis-1-(3-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol, hemihydrat, smp. 175-179°C.

Eksempel 24

4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol, (blanding av cis/trans), smp. 130-135°C.

Eksempel 25

4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-(3-tienyl)cykloheksanol, (blanding av cis/trans), smp. 140-155°C.

Eksempel 26

1-(4-metoksyfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol, (blanding av cis/trans), smp. 154-157°C.

Eksempel 27

1-fenyl-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol,
(blanding av cis/trans), inneholdende 0,25 molekyl vann, smp.
164-172°C.

Eksempel 28

4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-1-(2-pyridinyl)-
cykloheksanol, (blanding av cis/trans), smp. 157-159°C.

Eksempel 29

Trans-4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-1-(3-
pyridinyl)cykloheksanol, smp. 124-125°C.

Eksempel 30

Cis-4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-1-(3-pyridinyl)-
cykloheksanol, smp. 199-200°C.

Eksempel 31 og 31a

(Cis)- og (trans)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cyklo-
heksylamin

En suspensjon av 15,0 g 4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanonoksim (eksempel B) i 300 ml tørr tetrahydrofuran avkjøles i isbad. Til denne suspensjon settes 5,7 g litiumaluminiumhydrid i små porsjoner i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen oppvarmes ved tilbakeløpskjøling i 2 timer. Kolben avkjøles i isbad, og reaksjonen stanses ved forsiktig tilsetning av 6 ml vann, etterfulgt av 6 ml 15% natriumhydroksyd-oppløsning i vann og til slutt 12 ml vann. Saltene filtreres gjennom celite og vaskes gjentagne ganger med diklormetan. De samlede filtrater tørres over magnesiumsulfat og inndampes i vakuum for å oppnå 15 g av et halvfast residuum som består av tilnærmelsesvis ekvivalente mengder cis- og trans-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksylamin. Isomerene separeres ved mediumtrykk-væskeskromatografi (MPLC). Cis-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksylamin, smp. 120-125°C (eksempel 31). Trans-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksylamin, smp.

>250°C (eksempel 31a).

Ved en fremgangsmåte analog med eksempel 31 og 31a under anvendelse av passende utgangsmaterialer fremstilles tilsvarende forbindelser med formel I (eksempel 32 til 38) som følger.

Eksempel 32

Cis-4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksylamin,
smp. 97,7-98,7°C.

Eksempel 33

Trans-4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksylamin,
smp. 105,6-106,5°C.

Eksempel 34

Cis- og trans-4-[[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]metyl]-
cykloheksylamin.

Eksempel 35

Cis-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksylamin,
smp. 78-79°C.

Eksempel 36

Trans-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cyklo-
heksylamin, smp. 82-84°C.

Eksempel 37

Cis- og trans-4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]-
cykloheksylamin.

Eksempel 38

Cis- og trans-4-[2-(3,6-dihydro-4-(2-pyridinyl)-1(2H)-
pyridinyl)etyl]cykloheksylamin.

Eksempel 39

Trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-benzamid.

Til en oppløsning av trans-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksylamin (eksempel 31a) i 100 ml diklormetan settes 4 ml trietylamin og 2,84 ml benzoylchlorid. Reaksjonsblandingen tilbakeskyles under nitrogen i 1 time. Mettet natriumbikarbonat-oppløsning tilsettes. Noe av produktet kommer ut av oppløsningen på dette tidspunkt og isoleres ved filtrering. Den organiske fase tørres og inndampes for å oppnå 5,2 g trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]benzamid, smp. 241-244°C.

Ved en fremgangsmåte analog med eksempel 39 under anvendelse av passende utgangsmaterialer fremstilles tilsvarende forbindelser med formel I. I visse eksempler anvendes en blanding av cis- og trans-isomerer som utgangsmateriale, og de tilsvarende cis- og trans-isomerer med formel I kan separeres ved MPLC under eluering med 3% metanol i diklormetan eller ved fraksjonert utkrystallisasjon. Således fremstilles eksempel 40 til 74 som følger.

Eksempel 40

Trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-benzamid, smp. 241-244°C.

Eksempel 41

Trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-2-metoksybenzamid, smp. 128-133°C.

Eksempel 42

Trans-N-metyl-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]benzamid, smp. 176-179°C.

Eksempel 43

Trans-4-klor-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-benzamid, smp. 281-284°C.

Eksempel 44

Trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid, smp. 255-258°C.

Eksempel 45

Trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-3-tiofenkarboksamid, smp. 250-256°C.

Eksempel 46

Trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]benzamid, smp. 238-240°C.

Eksempel 47

Trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid, smp. 221-222°C.

Eksempel 48

Trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]-3-tiofenkarboksamid, smp. 236,5-237,8°C.

Eksempel 49

Trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]-3-pyridinkarboksamid, smp. 230-231°C.

Eksempel 50

Trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]-cykloheksankarboksamid, smp. 220-221°C.

Eksempel 51

Trans-4-metyl-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]benzamid, smp. 240-242°C.

Eksempel 52

Trans-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid, smp. 206-210°C.

Eksempel 53

Cis-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid, smp. 150-154°C.

Eksempel 54

Trans-4-metyl-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-cykloheksyl]benzamid, smp. 220-223°C.

Eksempel 55

Cis-4-metyl-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid, smp. 153-155°C.

Eksempel 56

Cis-4-klor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid, smp. 149-151°C.

Eksempel 57

Trans-4-klor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-cykloheksyl]benzamid, smp. 228-231°C.

Eksempel 58

Trans-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]acetamid, smp. 188-190°C.

Eksempel 59

Trans-3,4-diklor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-cykloheksyl]benzamid, smp. 219-221°C.

Eksempel 60

Trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]metyl]cykloheksyl]benzamid, smp. 206-208°C.

Eksempel 61

Cis-3,4-diklor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-cykloheksyl]benzamid, smp. 151-153°C.

Eksempel 62

Trans-4-klor-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]benzamid, smp. 260-261°C.

Eksempel 63

Trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksyl]-4-fluorbenzamid, smp. 235-236°C.

Eksempel 64

Trans-N-[4-[[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]metyl]cykloheksyl]-3-tiofenkarboksamid, smp. 201-203°C.

Eksempel 65

Trans-4-metoksy-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-cykloheksyl]benzamid, smp. 215-217°C.

Eksempel 66

Cis-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]-3-tiofenkarboksamid, smp. 188-200°C.

Eksempel 67

Cis-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]-2-furankarboksamid, smp. 140-143°C.

Eksempel 68

Cis-4-metoksy-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-cykloheksyl]benzamid, smp. 125-130°C.

Eksempel 69

Cis-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]cykloheksyl]benzamid, smp. 130-133°C.

Eksempel 70

Cis-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid, smp. 122-124°C.

Eksempel 71

Trans-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid, smp. 211-215°C.

Eksempel 72

Trans-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]cykloheksyl]benzamid, smp. 219-224°C.

Eksempel 73

Trans-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid, smp. 207-208°C.

Eksempel 74

Cis-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid, smp. 187-189°C.

Fremstilling av utgangsmaterialer**Eksempel A**

4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanon.

En oppløsning av 1,4-cykloheksandion-monoetylenketal (50,0 g), 1-(2-pyridyl)piperazin (52,16 g) og p-toluensulfonsyre (0,5 g) i 500 ml toluen tilbakesløpskjøles med en Dean-Stark felle inntil den teoretiske mengde vann er oppsamlet (ca. 5 timer). Oppløsningsmidlet avdampes i vakuum, og residuet oppløses i 750 ml metanol. Oppløsningen avkjøles i isbad og natriumcyanoborhydrid (30,1 g) tilsettes i små porsjoner i løpet av 2 minutter. Den resulterende suspensjon omrøres mekanisk, og i løpet av de neste 30 minutter settes nok konsentrert saltsyre-oppløsning dråpevis til reaksjonsblandingen for å opprettholde en pH på ca. 4. Oppløsningsmidlet fjernes i vakuum, hvilket etterlater et halvfast residuum som oppløses i 300 ml av en 10% oppløsning av saltsyre i et godt ventilert avtrekksskap. Denne oppløsning fortynnes med et ekvivalent volum aceton og tilbakesløpskjøles i 2 timer. De lettflyktige komponenter i blandingen fjernes i vakuum, og residuet avkjøles i isbad og

gjøres basisk med konsentrert ammoniumhydroksyd. Det hvite faste stoff som dannes, omkrystalliseres fra etylacetat-heptan for å oppnå 52,4 g av tittelforbindelsen, smp. 142-144°C.

Eksempel B4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanonoksim.

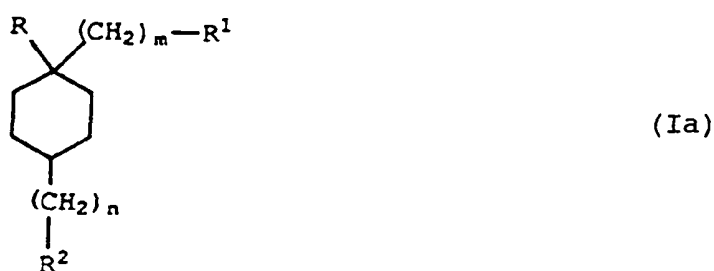
En oppløsning av 45,0 g 4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanon (eksempel A) i 350 ml absolutt etanol behandles med 13,55 g hydroksylamin,hydroklorid og 19,7 g trietylamin. Oppløsningen tilbaketilbakeskjøles i 16 timer. Etter avkjøling av blandingen til romtemperatur, frafiltreres et hvitt fast stoff og vaskes flere ganger med etylacetat. Dette faststoff tørres i vakuum og identifiseres som tittel-forbindelsen, smp. 186-189°C (37,8 g).

Ved en fremgangsmåte analog med eksempel B under anvendelse av passende utgangsmaterialer fremstilles de tilsvarende oksimer (eksempel C til G) som følger.

Eksempel C4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cykloheksanonoksim,
smp. 185-186°C.**Eksempel D**4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]metyl]cykloheksanonoksim.**Eksempel E**4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanonoksim,
smp. 165-175°C.**Eksempel F**4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]cykloheksanon-
oksim, smp. 165-173°C.**Eksempel G**4-[2-(3,6-dihydro-4-(2-pyridinyl)-1(2H)-pyridinyl)etyl]-
cykloheksanonoksim, smp. 172-179°C.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formel Ia



hvor

15 R er -OH eller -NH-R⁴, hvor R⁴ er hydrogen, eventuelt med lavere alkoksy eller halogen substituert benzoyl, lavere alkanoyl, cykloalkanoyl, 2- eller 3-tienyl, 2- eller 3-pyridyl eller 2- eller 3-furyl,

m er null eller et helt tall 1 eller 2,

20 R¹ er H, eventuelt med lavere alkoksy eller halogen substituert fenyl, 2-, 3- eller 4-pyridinyl, 2- eller 3-tienyl eller 2-, 4- eller 5-tiazolyl,

n er null eller et helt tall fra 1 til 4,



hvor R⁷ er fenyl, 2-, 3- eller 4-pyridinyl eller 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl, og de tilsvarende cis- og transisomerer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav,

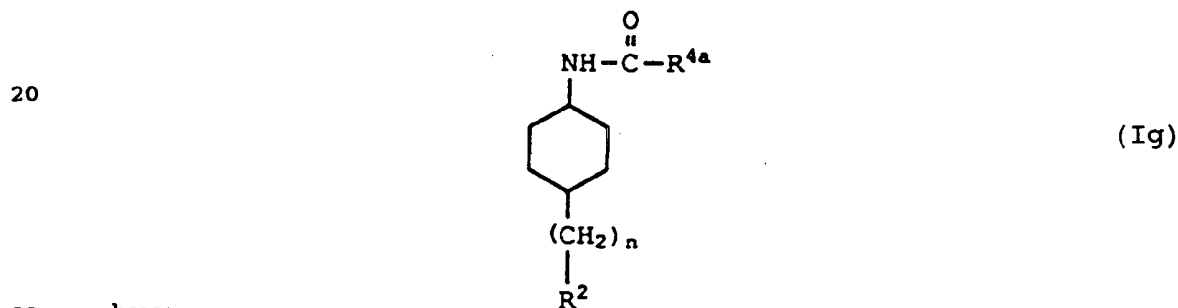
30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n
a) omsetter en forbindelse med formel II



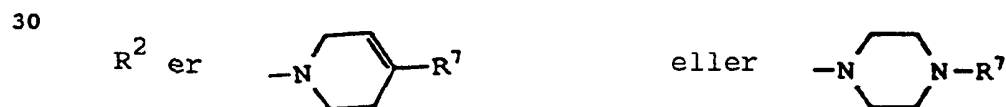
5 hvor A er O, N-R⁴ hvor R⁴ har den ovenfor angitte betydning eller N-OR⁴ hvor R⁴ har den ovenfor angitte betydning, og R² og n har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med formel III



10 hvor M er magnesium-Hal, hvor Hal er halogen eller M er litium og R¹ og m har de ovenfor angitte betydninger, i nærvær av et oppløsningsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel Ia, og eventuelt omdanner en forbindelse med formel Ia til et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt på konvensjonell måte, og eventuelt omdanner det tilsvarende
15 farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalt til en forbindelse med formel Ia på konvensjonell måte, eller
b) for fremstilling av en forbindelse med formel Ig

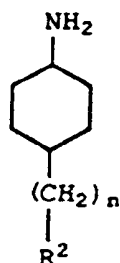


hvor
R^{4a} er lavere alkyl, cykloalkyl, eventuelt med lavere alkoksy eller halogen substituert fenyl eller 2- eller 3-tienyl, 2- eller 3-pyridinyl,
n er null eller et helt tall fra 1 til 4,



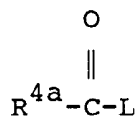
hvor R⁷ er fenyl eller 2-, 3- eller 4-pyridinyl eller 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl, og de tilsvarende cis- og transisomerer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, omsetter en forbindelse med formel If,

35



(If)

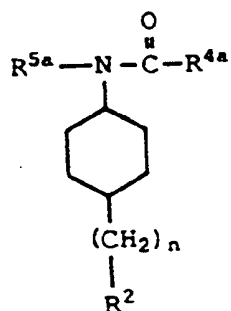
hvor n og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med formel XIX



(XIX)

hvor L er halogen eller en avspaltbar gruppe og R^{4a} har den ovenfor angitte betydning, i nærvær av en base og et oppløsningsmiddel, for å oppnå en forbindelse med formel Ig, og eventuelt omdanner en forbindelse med formel Ig til et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt på konvensjonell måte, og eventuelt omdanner det tilsvarende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalt til en forbindelse med formel Ig på konvensjonell måte, eller

c) for fremstilling av en forbindelse med formel Ih



(Ih)

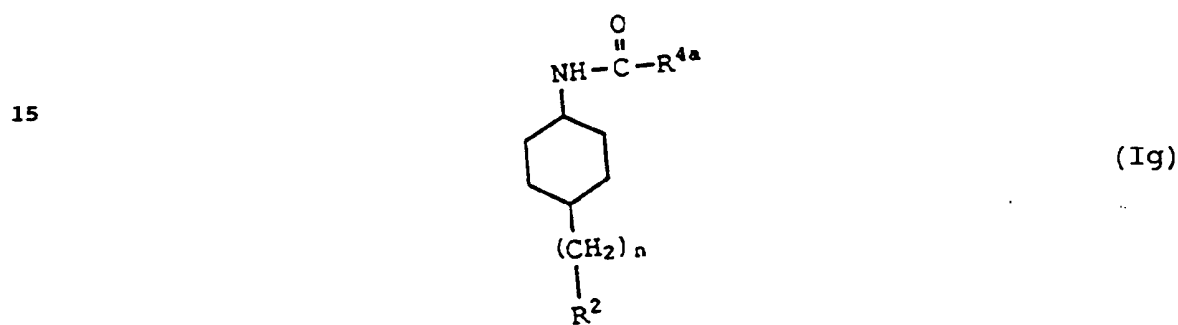
hvor

R^{4a} er lavere alkyl, cykloalkyl, eventuelt med lavere alkoksy eller halogen substituert fenyl, eller 2- eller 3-tienyl, 2- eller 3-pyridiyl,

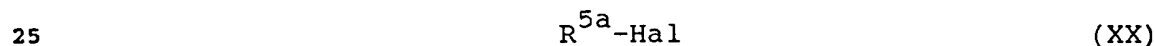
R^{5a} er lavere alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl-lavere alkyl, heteroaryl-lavere alkyl, aryl eller heteroaryl, n er null eller et helt tall fra 1 til 4,



hvor R^7 er fenyl eller 2-, 3- eller 4-pyridinyl eller 2-, 4- eller 5-pyrimidinyl, og de tilsvarende cis- og transisomerer
 10 derav, eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, omsetter en forbindelse med formel Ig,



hvor R^{4a} , n og R^2 har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med formel XX



hvor Hal er halogen og R^{5a} har den ovenfor angitte betydning, i nærvær av et metallhydrid og et oppløsningsmiddel, for å oppnå en forbindelse med formel Ih, og eventuelt omdanner en
 30 forbindelse med formel Ih til et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt på konvensjonell måte, og eventuelt omdanner det tilsvarende farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalt til en forbindelse med formel Ih på konvensjonell måte.

35

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av

cis-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol,

trans-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol,

5 1-fenyl-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans),

1-(2-pyridinyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans),

10 1-(4-fluorfenyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans),

cis-1-(4-metoksyfenyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol,

trans-1-(4-metoksyfenyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol,

15 4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(2-tiazolyl)cykloheksanol (blanding av cis/trans),

1-(3-pyridinyl)-4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cykloheksanol (blanding av cis/trans),

20 cis-1-(2-pyridinyl)-4-[2-[3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl]etyl]cykloheksanol,

cis-1-(3-pyridinyl)-4-[2-[3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl]etyl]cykloheksanol,

cis-4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol,

25 4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-1-(3-tienyl)cykloheksanol (blanding av cis/trans),

trans-4-[[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]metyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol,

30 cis-4-[[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]metyl]-1-(2-tienyl)cykloheksanol,

trans-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol,

cis-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol,

35 trans-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol,

- cis-1-(2-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-
cykloheksanol,
trans-1-(3-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-
cykloheksanol,
5 cis-1-(3-pyridinyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-
cykloheksanol,
4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-(2-tienyl)-
cykloheksanol (blanding av cis/trans),
4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-(3-tienyl)-
10 cykloheksanol (blanding av cis/trans),
trans-1-(4-klorfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-
cykloheksanol,
cis-1-(4-klorfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-
cykloheksanol,
15 1-(4-metoksyfenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-
cykloheksanol (blanding av cis/trans),
1-fenyl-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksanol
(blanding av cis/trans),
4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-1-(2-pyridinyl)-
20 cykloheksanol (blanding av cis/trans),
trans-4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-1-(3-
pyridinyl)cykloheksanol,
cis-4-[3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl]-1-(3-
pyridinyl)cykloheksanol,
25 trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-
benzamid,
trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-
2-metoksybenzamid,
trans-N-metyl-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cyklo-
30 heksyl]benzamid,
trans-4-klor-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cyklo-
heksyl]benzamid,
trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cykloheksyl]-
2-tiofenkarboksamid,
35 trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cyklo-
heksyl]benzamid,

trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cyklo-
heksyl]-2-tiofenkarboksamid,
trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cyklo-
heksyl]-3-tiofenkarboksamid,
5 trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cyklo-
heksyl]-3-pyridinkarboksamid,
trans-N-[4-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)cyklo-
heksyl]cykloheksankarboksamid,
trans-4-metyl-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]cyklo-
10 heksyl]benzamid,
trans-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cyklo-
heksyl]benzamid,
cis-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cyklo-
heksyl]benzamid,
15 trans-4-metyl-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-
etyl]cykloheksyl]benzamid,
cis-4-metyl-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-
etyl]cykloheksyl]benzamid,
cis-4-klor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]-
20 cykloheksyl]benzamid,
trans-4-klor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-
etyl]cykloheksyl]benzamid,
trans-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cyklo-
heksyl]acetamid,
25 trans-3,4-diklor-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-
piperazinyl]etyl]cykloheksyl]benzamid,
trans-N-[4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]metyl]cyklo-
heksyl]benzamid,
cis-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]-
30 cykloheksyl]benzamid,
cis-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)etyl]-
cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid,
trans-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-
etyl]cykloheksyl]-2-tiofenkarboksamid,
35 trans-N-[4-[2-(3,6-dihydro-4-fenyl-1(2H)-pyridinyl)-
etyl]cykloheksyl]benzamid,

trans-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cyklo-
heksyl]-2-tiofenkarboksamid, eller

cis-N-[4-[2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]etyl]cyklo-
heksyl]-2-tiofenkarboksamid,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender
tilsvarende utgangsmaterialer.