

3768/94

4.4.0.4.

A

60.064/DE

71405

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SZEROTONINERG, DOPAMINERG ÉS ADRENERG AKTIVITÁSSAL
RENDELKEZŐ $N-(\text{HETERO})\text{-ARIL-}N-(\text{HETERO})\text{-TETRALIN-ALKIL-}$
 $\text{-PIPERAZIN-SZÁRMAZÉKOK}$

FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l. MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1993. 06. 22.

Az elsőbbség napja: 1992. 06. 26. (MI92A001569 IT)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/01589

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/00441

KIVONAT

A találmány szerotoninerg, dopaminerg és adrenerg
aktivitással rendelkező $N-(\text{hetero aril vagy aril})\text{-}N\text{-tetalin-}$
 $\text{-}N-(\text{hetero})\text{-aril-}N-(\text{hetero})\text{-tetalin-}$
alkil-piperazin-származékokra, a vegyületek előállítási el-
járására, valamint a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó,
generalizált szorongás, depresszió, skizofrénia, cerebrális
ischaemia, ópiumszerű pszichostimuláns anyagokkal és alko-
hollal történő visszaélés által kiváltott szindrómák kezelé-
sére, továbbá arteriális hypertensio gyógyítására szolgáló
gyógyászati készítményekre vonatkozik.

60.064/DE

3768/94

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-333

4404

4

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Szterotoninerg, dopaminerg és adrenerg aktivitással rendel-
kező N $\frown$ (hetero)-aril-N $\frown$ (hetero)-tetralin-alkil-piperazin-
-származékok

FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l., MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

Feltalálók: PERRONE, Roberto,	BARI,
BERARDI, Francesco,	NOICATTARO,
✓ FIORENTINI, Francesco,	MILÁNÓ,
✓ GOVONI, Stefano,	GAGGIANO,
✓ OLGIATI, Vincenzo,	CASOREZZO,
VANOTTI, Ermes,	MILÁNÓ,
✓ GOBETTI, Marino,	MILÁNÓ,
✓ TONON, Giancarlo,	MILÁNÓ,
OLASZORSZÁG	

A bejelentés napja: 1993. 06. 22.

Elsőbbsége: 1992. 06. 26. (MI 92 A 001569),
OLASZORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/01589

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/00441

A találmány tárgya szerotoninerg, dopaminerg és adrenerg aktivitással rendelkező *N*-(hetero)-aril-*N*-(hetero)-tetralin-alkil-piperazin-származékok, eljárások a vegyületek előállítására, valamint a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, generalizált szorongás, depresszió, skizofrénia, cerebrális ischaemia, ópiumszerű pszichostimuláns anyagokkal és alkohollal történő visszaélés által kiváltott szindrómák kezelésére, továbbá arteriális hypertensio gyógyítására szolgáló gyógyászati készítmények.

Az 5-HT_{1A} receptoron aktív hatóanyagok hatásosnak bizonyultak a szorongás gyógyításában. A benzodiazepinhez hasonlítva ezek a hatóanyagok két szempontból is előnyösebbek: egyrészt ezek a hatóanyagok oly módon képesek a feszültség oldására, hogy közben mentesek az olyan mellékhatásoktól, amilyen a sedatio és az addikció [Drugs 41, 11, (1991); Trends Pharmacol. Sci. 8, 383 (1987)], másrészt ezek a hatóanyagok alkalmazhatók a szorongás olyan formáinak az esetében is, amelyek a benzodiazepinekkal végzett kezeléssel szemben rezisztensek. Tény, hogy az 5HT_{1A} aktivitással rendelkező hatóanyagok felhasználhatók a pánikrohamok megelőzésében [Psychopharmacology 10, 3, (1990)], valamint a monomániás-kényszeres (obsessive-compulsive) rendellenességek kezelésében [Journal of Psychiatry 147, 798, (1990)].

Az 5-HT_{1A} aktivitást mutató vegyületeknek a depresszió kezelése esetén [Psychopharmacology 10, 77S, (1990); Psychopharmacology 22, 27, (1989)], valamint a helytelen alkoholfogyasztás kontrolljára [Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85,

5274 (1988); Psychopharmacology 22, 49, (1989)] történő alkalmazását a korábbiakban már javasolták.

Az 5-HT_{1A} receptorra kifejtett aktivitást, valamint a D-2 és a δ receptorokkal történő kölcsönhatást egyesítő vegyületek eredményes terápiás lehetőséget kínálnak a skizofrénia kezeléséhez. A D-2 és a δ aktivitás együttes megléte fokozza a vegyület antipszichotikus hatását, miközben az 5-HT_{1A} jelenléte képes a mellékreakcióként fellépő extrapiramidális effektusok veszélyének csökkentésére [J. Med. Chem. 34, 1860, (1991); J. Neural. Transm. 57, 255, (1983)].

A fentieken túlmenően a δ receptorokra kifejtett hatás rendkívül fontos szerepet játszik az olyan patológias állapotok, például a cerebrális ischaemia esetén, amelyekben a glutamáterg rendszer erősen aktivált [J. Med. Chem. 35, 1526, (1962); Med. Chem. Res. 1, 425, (1992); Drug of Today 27, 255, (1991)].

Végül az 5-HT_{1A} receptoron aktív vegyületek, illetve az 5-HT_{1A}/ α -1 receptorokon együttes aktivitással rendelkező vegyületek alkalmazását az utóbbi időben az arteriális hypertensio kezelésére javasolták [Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 336, 597, (1987)]. Megerősítést nyert az α -1 blokkoló vegyületeknek az arteriális hypertensio kezelésében játszott szerepéről kialakított vélemény is [JAMA 266, 394 (1991)].

Az előbbiek tükrében nyilvánvalónak látszik, hogy az 5-HT_{1A} receptorokkal kapcsolatban megfelelő szelektivi-

tást mutató vegyületek, illetve az 5-HT_{1A}/D-2/ δ / α -1 vagy az 5-HT_{1A}/ α -1 receptorokra kifejtett vegyes aktivitású vegyületek jelentős terápiás lehetőséget nyújtanak a korábbiakban említett patológiás állapotok kezeléséhez.

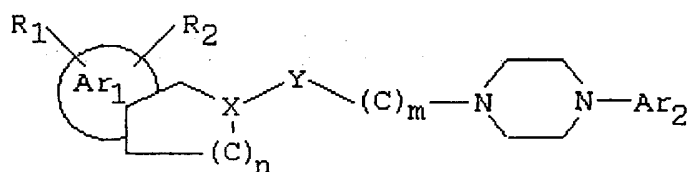
Az N-alkil-piperazin egység általában jelen van a szorongásoldó és antipszichotikus vegyületekként javasolt és alkalmazott szerek különféle molekulaszervezeteiben. Ezek a szerek hatást gyakorolnak az 5-HT₁ típusú szerotoninerg és/vagy a D-2 típusú dopaminerg receptorrendszerekre [lásd például: TFMPP, Buspirone, Gepirone, Ipsapirone, Tandospirone, (SM-3997), BMY-7378, NAN-190, WY-47846, RK-153, RK-167, 1-NP, Quipazine, MK-212, m-CPP, OPC-4392, LY 165163 (PAPP), Eltoprazine, (DU-288553), Thiospirone, Revospirone, SM-9018 stb.

Valamennyi, a technika állásából ismert N-alkil-piperazin-származéknak specifikusan az 5HT és DA típusú receptoralcsoportokra irányuló affinitása nagymértékben függ a piperazingyűrű második nitrogénatomján lévő szubsztituens-től, különösen abban az esetben, ha ezen az atomon egy olyan alkilcsoport van jelen, amelyet jelentős szerkezeti komplexitást okozó csoportok helyettesítenek. Az ilyen vegyületek nemcsak az 5-HT_{1A} és a D-a receptorokkal szemben mutatnak affinitást, hanem az α -1 és a δ receptorokkal szemben is.

Igen nagy szükség volna olyan vegyületeket találni, amelyek egy adott típusú receptorcsoportra nézve szelektív hatással rendelkeznek, s így ezek a vegyületek felhasznál-

nálhatók lennének az olyan patológiás állapotok kezelésében, mint a feszültség és a depresszió, illetve amely vegyületek egynél több olyan receptorra hatnak, amely receptorokat a fentiekben az olyan patológiás állapotokkal kapcsolatban azonosítottunk, mint amilyen a skizofrénia és az arteriás hypertensio.

A jelen találmány olyan, (I) általános képletű *N*-(hetero)-aril-*N*-(hetero)-tetralin-alkil-piperazinokra és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóira vonatkozik,



(I)

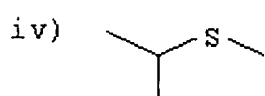
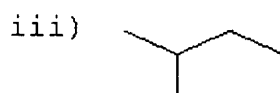
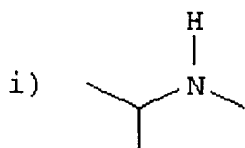
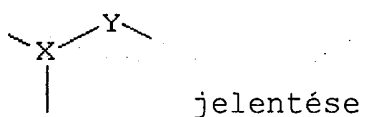
amelyek képletében

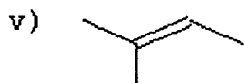
Ar₂ jelentése fenilcsoport; egyenes vagy elágazó 1-5 szénatomos alkilcsoportokkal, halogénatomokkal vagy 1-5 szénatomos halogén-alkil-csoportokkal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített arilcsoport; heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az oxigénatom és a kénatom közül kiválasztott egy vagy több heteroatomot tartalmaz, s amely heteroarilcsoportot adott esetben a fentiekben említett alkilcsoportok

helyettesítenek, továbbá amely heteroarilcsoport egy öt- vagy hattagú monociklusos csoport vagy egy a fentiekben említett alkilcsoportokkal adott esetben helyettesített arilcsoportra van kondenzálva;

Ar₁ jelentése arilcsoport vagy egy 5 vagy 6 szénatomos heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az oxigénatom és a kénatom közül kiválasztott egy vagy több heteroatomot tartalmaz;

R₁ és R₂ jelentése azonosan vagy egymástól különbözően hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkoxics csoport, hidroxics csoport, 1-5 szénatomos alkilcsoport, nitrocs csoport;





képletű csoport;

n értéke 1 vagy 2; és

m értéke 2 vagy 3.

Az aszimmetriacentrummal rendelkező, találmány szerinti, (I) általános képletű vegyületek racém vagy optikailag aktív formában létezhetnek.

A találmány szerinti vegyületekre jellemző, hogy az 5HT_{1A} szetoninerg receptorokkal szemben jelentős aktivitással rendelkeznek. Ez az aktivitás együtt jár az eltérő szerotonin receptor altípusokkal szembeni igen jó szelektivitással (amint az az 1. Táblázat adataiból látható).

A találmány szerinti vegyületek aktívak az 5-HT_{1A} aktivitás *in vivo* értékelésére szolgáló kísérleti modellben [Tricklebank, Eur. J. Pharmacol. 106, 271, (1985)], amely lehetőséget nyújt annak eldöntésére is, hogy a szóban forgó vegyületek az adott esetben agonistaként vagy antagonistaként funkcionálnak-e. Azt találtuk, hogy a receptor szkrínelés alapján kiválasztott, analizált vegyületek alacsony dózisok mellett is alkalmasak a 8OH-DPAT által indukált sztereotípiá (stereotypy; monoton ismétlés) gátlására (amint az jól látható a későbbi 2. Táblázat adataiból), anélkül, hogy a szerotoninerg aktiválásnak betudható viselkedési effektusokat hoznának létre.

Az előbbiek értelmében a találmány szerinti vegyületek az 5-HT_{1A} receptoron tiszta antagonistaként hatnak.

Az analizált vegyületek *in vivo* aktivitása igen jól korrelálható a receptoraffinitáshoz, jelezve azt, hogy az analizált vegyületek képesek jól behatolni a központi idegrendszer belsejébe.

A találmány szerinti vegyületek közül néhány esetében az 5-HT_{1A} aktivitáshoz jelentős mértékű D-2 dopaminerg, α -1 és δ adrenerg receptorokon fellépő hatás társul (amint az a későbbi 3. Táblázat adataiból látható). Ez felveti annak a lehetőségét, hogy ugyanazon vegyület felhasználható antipszichotikumként és — bizonyos esetekben — vérnyomáscsökkentő és antiischaemiás szerként is.

A találmány szerinti vegyületekre az is jellemző, hogy mind a központi, mind a perifériás idegrendszer esetében előforduló patológiás állapotokkal kapcsolatos receptorokon jelentős aktivitással rendelkeznek.

Az 5-HT_{1A} receptorokra gyakorolt jelentős hatás felveti annak a lehetőségét, hogy a találmány szerinti vegyületeket olyan patológiás állapotok esetében alkalmazzuk, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: generalizált szorongás, depresszió, pánikrohamok, monomániás-kényszeres (obsessive-compulsive) rendellenességek, ópiumszerű és pszichostimuláns anyagokkal (amfetaminnal, cocainnal, koffeinnel) és alkohollal történő visszaélés által kiváltott szindrómák, tudati rendellenességek, így dementia senilis, álmatlanság és memória-rendellenességek, Parkinson-kór, valamint Alzheimer-kór.

Jelenleg magyarázatra vár, hogy bizonyos találmány szerinti vegyületek milyen módon fejtik ki megkülönböztetett és szelektív hatásukat az 5-HT_{1A} receptorokkal szemben. A jelen esetben a megkülönböztetett aktivitás és szelektivitás néhány, a fentiekkel azonos jellemzőkkel rendelkező és kereskedelmi forgalomban hozzáférhető vagy a klinikai kísérletek stádiumában lévő feszültségoldó hatóanyaggal végzett összehasonlítás eredményére vonatkozik.

Bizonyos találmány szerinti vegyületek figyelemre méltó aktivitást fejtenek ki a D-2, α -1 és δ receptorokon, amelyhez adott esetben jelentős, az 5-HT_{1A} receptoron fellépő aktivitás is társulhat. A találmány szerinti vegyületek aktivitásainak általános jellemzői alapján igen valószínű, hogy a vegyületek jól alkalmazhatók a skizofrénia és a cerebrális ischaemia gyógyításában. Néhány találmány szerinti vegyület esetében bizonyos jelenleg is alkalmazott antipszichotikus hatóanyagokkal azonos jellegű aktivitásokat tapasztaltunk. Egy másik, a találmány szerinti vegyületeket jellemző érdekes és jelentős megfigyelés, hogy a vegyületek közül néhány figyelemre méltó affinitást mutat az α -1 receptor vonatkozásában. Miután ehhez az aktivitáshoz jó az 5-HT_{1A} receptorokkal kapcsolatos affinitás, valamint a D-2 és δ receptorokkal kapcsolatban előnyös szelektivitási arány társul, lehetőség nyílik bizonyos találmány szerinti vegyületek esetében az arteriális hypertensio gyógyításában történő alkalmazásra.

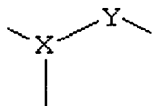
A jelen találmány kiterjed az olyan gyógyászati készítményekre is, amelyek alkalmas vivőanyagokkal és/vagy hígítószerekkel együttesen hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű származékot tartalmaznak.

Közelebbről a főleg 5-HT_{1A} szerotoninergerg aktivitással rendelkező (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó, találmány szerinti gyógyászati készítmények generalizált szorongás, depresszió, pánikrohamok, monomániás-kényszeres (obsessive-compulsive) rendellenességek, ópiumszerű, pszichostimuláns anyagokkal és alkohollal történő visszaélés által kiváltott szindrómák kezelésére alkalmasak.

A főleg a D-2, δ és 5-HT_{1A} receptorokhoz vagy a D-2, δ és α -1 receptorokhoz affinitást mutató (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények különösen jól alkalmazhatók a skizofrénia és a cerebralis ischaemia kezelésére.

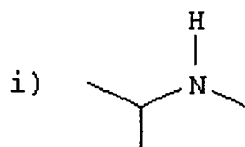
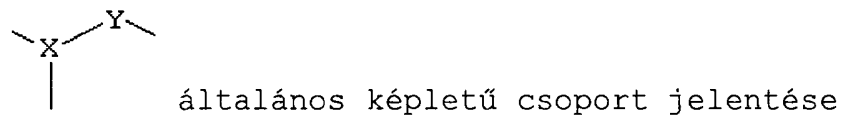
A hatóanyagként főleg az 5-HT_{1A} és α -1 receptorokhoz affinitást mutató (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményeket az arteriális hypertensio kezelése során használhatjuk fel.

Az (I) általános képletű N-(hetero)-aril-N-(hetero)-tetralin-alkil-piperazin-származékokat az (I) általános képlet aliciklusos csoportjában lévő



általános képletű csoportok eltérő jelentéseitől függően különböző eljárásokkal állíthatjuk elő.

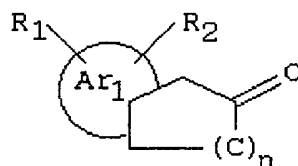
Például az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításai eljárása, amelyekben az



képletű csoport, a következő lépéseket

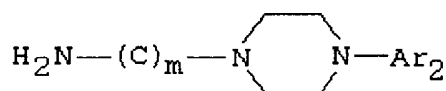
foglalja magában:

a) egy (II) általános képletű vegyületet



(II)

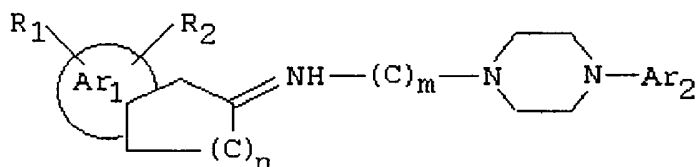
— amelynek képletében Ar_1 , R_1 és R_2 jelentése, valamint n értéke a fentiekben meghatározott — egy (III) általános képletű amino-alkil-piperazinnal



(III)

— amelynek képletében Ar_2 jelentése, valamint m értéke a fentiekben meghatározott — reagáltatunk apoláros

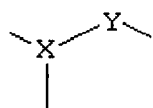
oldószerben, visszafolyatás mellett végzett forralás közben és katalitikus mennyiségű sav jelenlétében, miáltal egy (IV) általános képletű származékot nyerünk



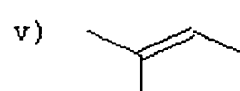
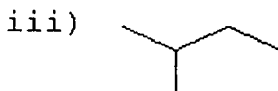
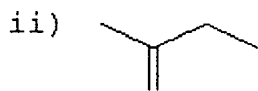
(IV)

- b) az előző lépésben kapott terméket poláros oldószerben szobahőmérsékleten nátrium-ciano-bór-hidriddel redukáljuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításának eljárása, amelyekben az



általános képletű csoport jelentése

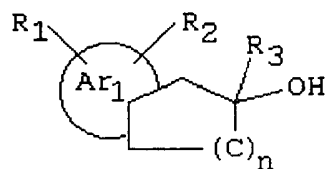


vagy

kép-

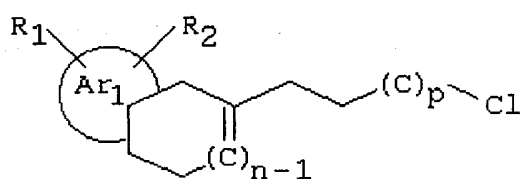
letű csoport, a következő lépéseket foglalja magában:

- a') a fentiekben említett (II) általános képletű ketont éter jellegű oldószerben egy R₃-MgX általános képletű Grignard-reagenssel — amelynek képletében R₃ jelentése ciklopropilcsoport vagy -(CH₂)₄Cl képletű csoport — reagáltatjuk, miáltal egy (V) általános képletű vegyületet nyerünk

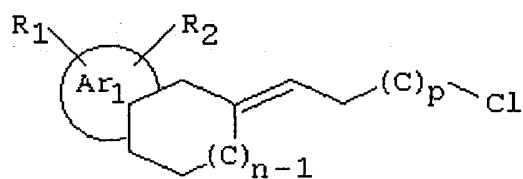


(V)

b') az előző lépésből származó (V) általános képletű terciér alkoholt ecetsavban oldott hidrogén-kloriddal reagáltatjuk, miáltal a (VI) vagy a (VIA) általános képletű kloridszármazékot nyerjük



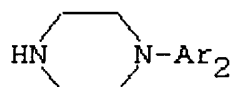
(VI)



(VIA)

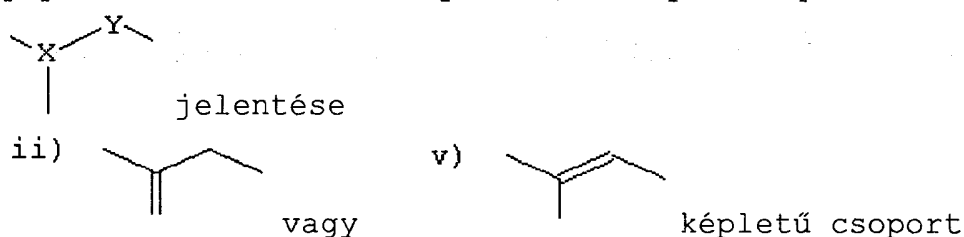
— amelyek képletében p értéke 1 vagy 2, mégpedig p értéke 1 abban az esetben, ha az (V) általános képletű reaktánsban R₃ jelentése ciklopropilcsoport, és p értéke 2 abban az esetben, ha az (V) általános képletű reaktánsban R₃ jelentése -(CH₂)₄Cl képletű csoport

c') az előző lépésben nyert (VI) vagy (VIA) általános képletű klorid intermediert egy (VII) általános képletű *N*-aril-piperazinnal reagáltatjuk

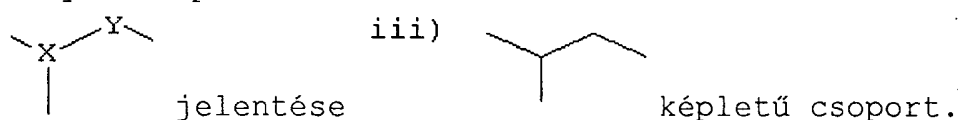


(VII)

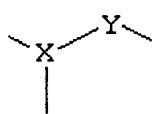
— amelynek képletében Ar_2 jelentése a fentiekben meghatározott —, miáltal egy olyan, (I) általános képletű *N*-(hetero)-aril-*N*-(hetero)-tetralin-alkil-piperazin-származékot nyerünk, amelynek képletében



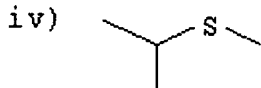
d') az előző lépésben nyert (I) általános képletű származékot nemesfém-tartalmú katalizátor jelenlétében, poláros oldószerben hidrogénnel reagáltatjuk, miáltal egy olyan, (I) általános képletű *N*-(hetero)-aril-*N*-(hetero)-tetralin-alkil-piperazin-származékot nyerünk, amelynek képletében



Az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárása, amelyekben az

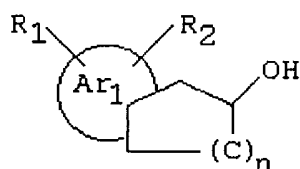


általános képletű csoport jelentése



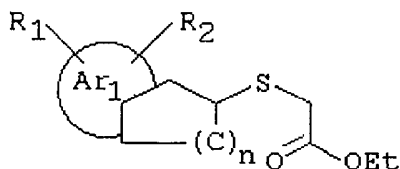
képletű csoport, a következő lépéseket foglalja magában:

a'') a fentiekben említett (II) általános képletű ketont egy redukálószer jelenlétében reagáltatjuk, miáltal a megfelelő (VIII) általános képletű alkoholt nyerjük



(VIII)

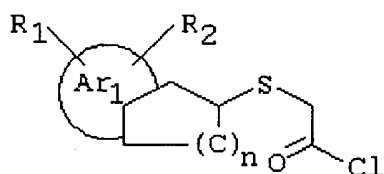
b'') az előző lépésben nyert (VIII) általános képletű alkoholt egymás után etil-2-merkaptó-acetáttal és cink-jodiddal reagáltatjuk, s így a megfelelő (IX) általános képletű észtert nyerjük



(IX)

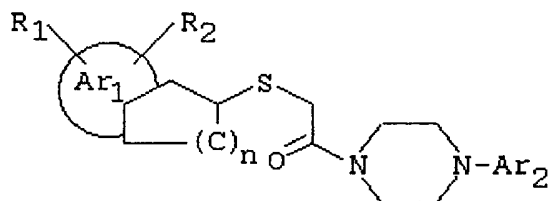
c'') az előző lépésben nyert észtert a megfelelő savvá hidrolizáljuk, majd ezt követően a savat tionil-

-kloriddal reagáltatva a (X) általános képletű acil-kloridot nyerjük



(X)

d'') a (X) általános képletű acil-kloridot a fentiekben említett, (VII) általános képletű *N*-aril-piperazinnal reagáltatjuk, miáltal a megfelelő (XI) általános képletű amidot nyerjük

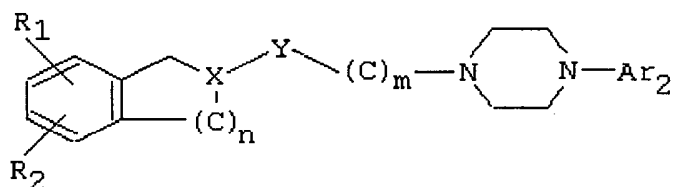


(XI)

e'') a (XI) általános képletű amidot lítium-alumínium-hidriddel reagáltatjuk, s így a kívánt (I) általános képletű vegyületet nyerjük.

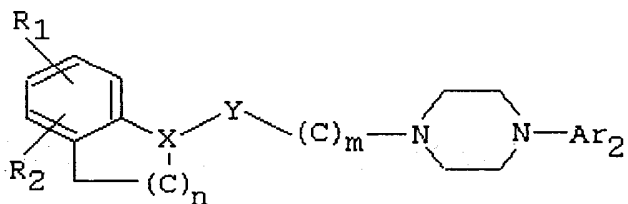
A találmány szerinti *N*-(hetero)-aril-*N*-(hetero)-tetralin-alkil-piperazin-származékok (I) általános képletében Ar_1 jelentése egy olyan arilcsoport, amely az

aliciklusos gyűrűre kondenzált, s így az (IA) általános képletű származékokat



(IA)

vagy az (IB) általános képletű származékokat alkotja.



(IB)

Az (I) általános képletű vegyületekben R_1 jelentése előnyösen metoxicsoport és R_2 jelentése előnyösen hidrogénatom.

Az Ar_2 szubsztituens előnyös jelentései közé tartoznak a következők: 2-metoxi-fenil-csoport, 3-klór-fenil-csoport, 3-(trifluor-metil)-fenil-csoport, 2-piridil-csoport és 2,5-dimetoxi-fenil-csoport.

Különösen előnyösek az olyan, (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében n értéke 2.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen a hatóanyagot 1-200 mg mennyiségű adagokban tartalmazzák, s ezeket az adagokat naponta 2-3 alkalommal adjuk be.

A generalizált szorongás, depresszió, pánikrohamok, monomániás-kényszeres (obsessive-compulsive) rendellenességek, ópiumszerű pszichostimuláns anyagokkal és alkohollal történő visszaélés által kiváltott szindrómák, tudati rendellenességek, így dementia senilis, álmatlanság és memória-rendellenességek, Parkinson-kór, valamint Alzheimer-kór kezelésére szolgáló találmány szerinti gyógyászati készítmények különösen előnyös példái hatóanyagként a következő származékok közül tartalmazznak egyet vagy többet:

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-amino-etil]-piperazin
(1. Példa)
- 4-[3-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(2. Példa)
- 1-fenil-4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-piperazin
(8. Példa)
- 4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(9. Példa)

- 4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-
-1-(2-piridil)-piperazin
(12. Példa)

- 4-[3-(1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-
-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(13. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(7-metoxi-1,2,3,4-
-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(14. Példa)

- 1-fenil-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-
-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(16. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-
-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(17. Példa)

- 4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-
-1-il)-*n*-propil]-1-(2-piridil)-piperazin
(18. Példa)

- 4-[3-(7-metoxi-1,2,3,4-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-
-1-il)-*n*-propil]-1-(2-piridil)-piperazin
(19. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(4,5,6,7-tetrahidro-
benzo[b]tien-4-il)-*n*-propil]-piperazin
(20. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(21. Példa)

- 4-[4-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-butil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(22. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-butil]-piperazin
(23. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-{2-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-tio]-etil}-piperazin
(24. Példa)

- 4-[1-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(25. Példa)

- 4-[1-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-1-(2-piridil)-piperazin
(26. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-piperazin
(27. Példa)

- 1-(3-klór-fenil)-4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-piperazin
(10. Példa)

- 4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-
-1-[3-(trifluor-metil)-fenil]-piperazin
(11. Példa)
- 4-[3-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-
-*n*-propil]-1-[3-(trifluor-metil)-fenil]-piperazin
(15. Példa).

A skizofrénia kezelésére szolgáló, találmány szerinti gyógyászati készítmények közül különösen előnyösek azok, amelyek hatóanyagként a következő származékok közül egyet vagy többet tartalmaznak:

- 4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-
-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(9. Példa)
- 4-[3-(1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-
-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(13. Példa)
- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(7-metoxi-1,2,3,4-
-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(14. Példa)
- 1-fenil-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-
-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(16. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(17. Példa)
- 4-[4-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-butil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(22. Példa)
- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-butil]-piperazin
(23. Példa)
- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[*N*-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-amino-etil]-piperazin
(1. Példa)
- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]tien-4-il)-*n*-propil]-piperazin
(20. Példa)
- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(21. Példa)
- 1-(2-metoxi-fenil)-4-{2-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-tio]-etil}-piperazin
(24. Példa)
- 4-[1-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(25. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-piperazin
(27. Példa).

Az arteriás hypertensio kezelésére szolgáló, találmány szerinti gyógyászati készítmények közül különösen előnyösek azok, amelyek hatóanyagként a következő származékok közül egyet vagy többet tartalmaznak:

- 4-[3-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(2. Példa)
- 1-fenil-4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-piperazin
(8. Példa)
- 4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(9. Példa)
- 4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-1-(2-piridil)-piperazin
(12. Példa)
- 4-[3-(1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(13. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(14. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(17. Példa)

- 4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-1-(2-piridil)-piperazin
(18. Példa)

- 4-[4-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-butil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(22. Példa)

- 1-fenil-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(16. Példa)

- 4-[3-(7-metoxi-1,2,3,4-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-1-(2-piridil)-piperazin
(19. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tien-4-il)-*n*-propil]-piperazin
(20. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(21. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-butil]-piperazin
(23. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-{2-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-tio]-etil}-piperazin
(24. Példa)

- 4-[1-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(25. Példa)

- 4-[1-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-1-(2-piridil)-piperazin
(26. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-piperazin
(27. Példa)

Az 1-3. Táblázat adatai alapján könnyen megállapítható, hogy bizonyos találmány szerinti vegyületek — igen előnyösen — egyidejűleg is felhasználhatók a generalizált szorongás, a skizofrénia és az arteriás hypertensio kezelésére. Az ilyen vegyületek közé tartoznak elsősorban a következők:

- 4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(9. Példa)

- 4-[3-(1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-propil]-
-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(13. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(7-metoxi-1,2,3,4-
-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(14. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-
-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(17. Példa)

- 4-[4-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-*n*-butil]-
-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(22. Példa)

- 1-fenil-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-
-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(16. Példa)

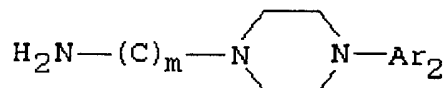
- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(4,5,6,7-tetrahidro-
benzo[b]tien-4-il)-*n*-propil]-piperazin
(20. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-
-1-il)-*n*-propil]-piperazin
(21. Példa)

- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(7-metoxi-1,2,3,4-
-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-butil]-piperazin
(23. Példa)

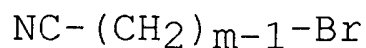
- 1-(2-metoxi-fenil)-4-{2-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-tio]-etil}-piperazin
(24. Példa)
- 4-[1-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin
(25. Példa)
- 1-(2-metoxi-fenil)-4-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-piperazin
(27. Példa).

A (III) általános képletű piperazinszármazékokat



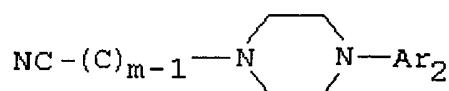
(III)

úgy állítjuk elő, hogy egy a fentiekben említett (VII) általános képletű *N*-aril-piperazint egy (XII) általános képletű nitril-bromiddal



(XII)

reagáltatunk poláros oldószer és gyenge bázis jelenlétében, miáltal a (XIII) általános képletű intermediert nyerjük,



(XIII)

amelyet egy éter jellegű oldószerben lítium-alumínium-hidriddel reagáltatva végül a kívánt (III) általános képletű köztiterméket állítjuk elő.

A következő előállítási példák csak a találmány illusztrálására szolgálnak, anélkül, hogy a találmány oltalmi körét bármilyen szempontból korlátoznák.

1. PÉLDA

1-(2-Metoxi-fenil)-4-[N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-amino-etil]-piperazin

Benzolban (50 ml) oldott 1-(2-metoxi-fenil)-piperazinhoz (10 mmol) bróm-acetonitrilt (10 mmol) és nátrium-hidrogén-karbonátot (10 mmol) adtunk. A keveréket körülbelül egy órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Ezt követően lehűtöttük, szűrtük és dietil-éterrel mostuk, majd a szerves fázist csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. N-Ciano-metil-N-aril-piperazinból álló sötétsárga olajat

nyertünk (80 %-os kitermeléssel), amelyet további tisztítás nélkül feloldottunk vízmentes dietil-éterben. Az oldathoz lítium-alumínium-hidridet (10 mmol) adtunk. A keveréket körülbelül egy órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Ezt követően lehűtöttük, és a hidrid feleslegét néhány csepp víz hozzáadásával elbontottuk. A keveréket ezt követően szűrtük, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. Az *N*-(amino-etil)-*N*-aril-piperazinból álló színtelen olajat 90 %-os kitermeléssel nyertük, amelyet oszlopkromatográfiás úton tisztítottunk.

A tisztítást követően nyert terméket (10 mmol) feloldottuk vízmentes toluolban, majd katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében 5-metoxi-1-tetralonnal (11 mmol) reagáltattuk. A keveréket körülbelül egy órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Ezt követően lehűtöttük, az oldószer csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, és a maradékot azonnal feloldottuk vízmentes etanolban. Az oldathoz nátrium-bór-hidridet (NaBH_4 ; 20 mmol) adtunk, s ezt követően körülbelül 2 órán keresztül kevertettük. Az oldószer csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, és a maradékot oszlopkromatográfiás úton tisztítottuk. Ennek eredményeképpen a kívánt vegyületet sötétsárga olaj formájában (65 %-os kitermeléssel) nyertük.

MS, m/z (rel. nagyság): 395,20 (M^+ ; 1,7); 206,20 (45,6);
205,10 (100,0); 190,10 (37,8); 177,1 (21,4); 175,10
(23,1); 162,10 (25,7); 161,10 (47,5).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,66-2,07 (m, 4H, endociklusos CH_2CH_2); 2,17 (kiszélesedett s, 1H, D_2O -val cserélődik, NH); 2,46-2,93 [m, 10H, benzil CH_2 , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,08 [széles s, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,75-3,83 (m+s, 4H, CHN, CH_3); 3,85 (s, 3H, CH_3); 6,65-7,18 (m, 7H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 223-224 °C.

2. PÉLDA

4-[3-(6-Metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]- -1-(2-metoxi-fenil)-piperazin

Ciklopropil-magnézium-bromid (9 mmol) tetrahydrofuránnal készült oldatához tetrahydrofuránban (10 ml) oldott 7-metoxi-1-tetralont (6 mmol) adtunk. A reakciókeveréket körülbelül egy órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Ezt követően lehűtöttük, és telített ammónium-klorid-oldatot adtunk hozzá. A szerves fázist vízzel mostuk, csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. A főleg 1-ciklopropil-7-metoxi-1,2,3,4-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol-ból álló nyers reakcióterméket sötét olaj formájában nyertük. A keveréket hidrogén-klorid híg ecetsavas oldatával reagáltattuk, két órán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk a reakciókeveréket, s ezt követően bázissal kezeltük, majd kloroformmal extraháltuk. Az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, és a maradékként nyert sötét olajat oszlop-

kromatográfiás úton tisztítottuk. Az olyan (VI) általános képletnek megfelelő intermediér terméket, amelyben p értéke 1, azaz a 4-(3-klór-propil)-6-metoxi-1,2-dihidronaftalint 64 %-os összkitermeléssel állítottuk elő.

Az előbbi lépésben nyert, a (VI) általános képletnek megfelelő intermediért (3,5 mmol) feloldottuk *N,N*-dimetil-formamidban (10 ml), majd katalitikus mennyiségű nátrium-jodidot, nátrium-karbonátot (3,5 mmol), majd ezt követően 1-(2-metoxi-fenil)-piperazint (3,5 mmol) adtunk az oldathoz. A reakciókeveréket körülbelül egy órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Ezt követően lehűtöttük, az *N,N*-dimetil-formamidot csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, a maradékot vízzel meghígítottuk és kloroformmal extraháltuk. Az oldószer csökkentett nyomás alatt végzett eltávolításával nyert maradékot oszlopkromatográfiás úton tisztítottuk. Ennek eredményeképpen a terméket sárga olaj formájában (80 %-os kitermeléssel) nyertük.

MS, m/z (rel. nagyság): 394,25 ($M+2$; 4,0); 393,25 ($M+1$; 27,1); 392,25 (M ; 100,0); 205,10 (20,9); 203,10 (24,9).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,70-1,88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,15-2,29 (m, 2H, endociklusos CH_2); 2,40-2,55 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,66 [széles t, 6H, benzil CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,11 [széles s, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,80 (s, 3H, CH_3); 3,85 (s, 3H, CH_3); 5,90 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz, vinil H); 6,63-7,10 (m, 7H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 180-182 °C.

3. PÉLDA

1-Fenil-4-[3-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-
-n-propil]-piperazin

A 2. Példában ismertetett eljárást követtük, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként 1-fenil-piperazint alkalmaztunk.

MS, m/z (rel. nagyság): 364,25 (M++2; 3,3); 363,25 (M++1; 25,9); 362,25 (M+; 100,0); 175,10 (34,1); 173,10 (32,1); 132,10 (25,8).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,69-1,87 (m, CH₂CH₂CH₂); 2,16-2,30 (m, 2H, endociklusos CH₂); 2,47 (t, 4H, J = 7,7 Hz, CH₂CH₂CH₂N); 2,57-2,74 (m, 6H, benzil CH₂, CH₂N(CH₂)₂); 3,18-3,27 [dt, 4H, (CH₂)₂NAr]; 3,81 (s, 3H, CH₃); 5,90 (t, 1H, J = 4,5 Hz, vinil H); 6,65-7,33 (m, 8H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 175-177 °C.

4. PÉLDA

1-(3-Klór-fenil)-4-[3-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-
-n-propil]-piperazin

A 2. Példában ismertetett eljárást követtük, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként 1-(3-klór-fenil)-piperazint alkalmaztunk.

MS, m/z (rel. nagyság): 400,15 (M++4; 1,0); 399,15 (M++3; 8,2); 398,15 (M++2; 35,2); 397,15 (M++1; 30,7); 396,15 (M+; 100,0); 209,10 (59,3); 207,00 (32,4); 166,00 (26,5).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,67-1,86 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2,16-2,30 (m, 2H, endociklusos CH₂); 2,38-2,53 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂N); 2,54-2,74 [m, 6H, benzil CH₂, CH₂N(CH₂)₂]; 3,14-3,26 [m, 4H, (CH₂)₂NAr]; 3,80 (s, 3H, CH₃); 5,90 (t, 1H, J = 4,5 Hz, vinil H); 6,65-7,20 (m, 7H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 184-185 °C.

5. PÉLDA

4-[3-(6-Metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-
-1-[3-(trifluor-metil)-fenil]-piperazin

A 2. Példában ismertetett eljárást követtük, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként 1-[3-(trifluor-metil)-fenil]-piperazint alkalmaztunk.

MS, m/z (rel. nagyság): 432,25 (M++2; 3,9); 431,25 (M++1; 26,3); 430,25 (M+; 100,0); 256,10 (20,0); 243,10 (69,0); 241,10 (33,9); 200,00 (45,1); valamint 172,10 (23,9).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,69-1,87 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,16-2,30 (m, 2H, endociklusos CH_2); 2,41-2,54 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,57-2,73 [m, 6H, benzil CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,28 [t, 4H, $J = 5,0$ Hz, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,8 (s, 3H, CH_3); 5,90 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz, vinil H); 6,64-7,40 (m, 7H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 189-190 °C.

6. PÉLDA

4-[3-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-
-1-(2-piridil)-piperazin

A 2. Példában ismertetett eljárást követtük, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként 1-piridil-piperazint alkalmaztunk.

MS, m/z (rel. nagyság): 365,25 ($M+2$; 2,0); 364,25 ($M+1$; 16,0); 363,25 (M ; 62,5); 256,10 (38,6); 244,10 (47,3); 121,10 (36,4); 107,10 (100,0); 72,05 (39,7).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,70-1,90 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,13-2,28 (m, 2H, endociklusos CH_2); 2,38-2,54 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,54-2,74 [m, 6H, benzil CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,58 [t, 4H, $J = 5,1$ Hz, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,78 (s, 3H, CH_3); 5,88 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz, vinil H); 6,55-7,52 (m, 7H, aromás); 8,12-8,21 (m, 1H, aromás $\text{N}=\text{CH}$).

Hidroklorát: olvadáspont = 225-226 °C.

7. PÉLDA

1-(2,5-Dimetoxi-fenil)-4-[3-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-piperazin

A 2. Példában ismertetett eljárást követtük, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-piperazint alkalmaztunk.

MS, m/z (rel. nagyság): 424,25 (M++2; 4,1); 423,25 (M++1; 27,4); 422,25 (M+; 100,0).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,72-1,91 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2,14-2,28 (m, 2H, endociklusos CH₂); 2,39-2,83 [m, 10H, benzil CH₂, CH₂CH₂CH₂N(CH₂)₂]; 3,12 [széles s, 4H, (CH₂)₂NAr]; 3,75, 3,79, 3,80 (3s, 9H, 3 CH₃); 5,89 (t, 1H, J = 4,6 Hz, vinil H); 6,43-7,12 (m, 6H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 192-193 °C.

8. PÉLDA

1-Fenil-4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-piperazin

A 2. Példában ismertetett eljárást követtük, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként 5-metoxi-tetralont és 1-fenil-piperazint alkalmaztunk.

MS, m/z (rel. nagyság): 3,64 (M^{++2} ; 3,4); 363,25 (M^{++1} ; 25,3); 362,25 (M^{+1} ; 100,0); 175,10 (36,8); 173,10 (30,3); 132,10 (26,5).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,68-1,87 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,15-2,29 (m, 2H, endociklusos CH_2); 2,48 (t, 4H, $J = 7,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,58-2,81 [m, 6H, benzil CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,15-3,29 [m, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,83 (s, 3H, CH_3); 5,89 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz, vinil H); 6,75-7,35 (m, 8H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 174-176 °C.

9. PÉLDA

4-[3-(8-Metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-
-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin

A 8. Példában ismertetett eljárást követtük, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként 1-(2-metoxi-fenil)-piperazint alkalmaztunk.

MS, m/z (rel. nagyság): 394,25 (M^{++2} ; 4,2); 393,25 (M^{++1} ; 27,0); 392,25 (M^{+} ; 100,0); 205,05 (25,6); 203,15 (24,6).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,71-1,88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,13-2,27 (m, 2H, endociklusos CH_2); 2,42-2,58 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,62-2,84 [m, 6H, benzil CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,12 [széles t, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,82

(s, 3H, CH₃); 3,85 (s, 3H, CH₃); 5,88 (t, 1H, J = 4,5 Hz, vinil H); 6,75-7,20 (m, 7H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 209-210 °C.

10. PÉLDA

1-(3-Klór-fenil)-4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-piperazin

A 8. Példában ismertetett eljárást követtük, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként 1-(3-klór-fenil)-piperazint alkalmaztunk.

MS, m/z (rel. nagyság): 400,15 (M++4; 1,1); 399,15 (M++3; 8,3); 398,15 (M++2; 34,2); 397,15 (M++1; 30,4); 396,15 (M+; 100,0); 222,00 (23,6); 211,10 (21,2); 209,00 (76,2); 207,00 (30,4); 166,00 (33,6).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,66-1,85 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2,13-2,28 (m, 2H, endociklusos CH₂); 2,39-2,80 [m, 10H, benzil CH₂, CH₂CH₂CH₂N(CH₂)₂]; 3,21 [széles t, 4H, (CH₂)₂NAr]; 3,83 (s, 3H, CH₃); 5,87 (t, 1H, J = 5,0 Hz, vinil H); 6,71-7,21 (m, 7H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 190-192 °C.

11. PÉLDA

4-[3-(8-Metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-1-[3-(trifluor-metil)-fenil]-piperazin

A 8. Példában ismertetett eljárást követtük, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként 1-[3-(trifluor-metil)-fenil]-piperazint alkalmaztunk.

MS, m/z (rel. nagyság): 432,25 (M⁺⁺2; 2,9); 431,25 (M⁺⁺1; 21,5); 430,25 (M⁺; 79,4); 256,10 (32,0); 243,00 (100,0); 241,00 (35,1); 200,00 (56,4); valamint 172,00 (20,1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,73-1,91 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2,14-2,28 (m, 2H, endociklusos CH₂); 2,42-2,82 [m, 10H, benzil CH₂, CH₂CH₂CH₂N(CH₂)₂]; 3,20-3,37 [m, 4H, (CH₂)₂NAr]; 3,83 (s, 3H, CH₃); 5,89 (t, 1H, J = 4,5 Hz, vinil H); 6,75-7,42 (m, 7H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 145-147 °C.

12. PÉLDA

4-[3-(8-Metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-
-1-(2-piridil)-piperazin

A 8. Példában ismertetett eljárást követtük, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként 1-(2-piridil)-piperazint alkalmaztunk.

MS, m/z (rel. nagyság): 365,25 (M⁺+2; 1,8); 364,25 (M⁺+1; 14,3); 363,25 (M⁺; 53,3); 256,25 (39,0), 244,25 (46,1); 121,10 (34,0); 107,10 (100,0); 79,10 (23,0); 78,10 (20,6); 72,10 (35,9).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,67-1,86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,13-2,28 (m, 2H, endociklusos CH_2); 2,40-2,63 [m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 2,73 (t, 2H, $J = 8$ Hz, benzil CH_2); 3,50-3,62 [m, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,82 (s, 3H, CH_3); 5,87 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz, vinil H); 6,58-7,52 (m, 6H, aromás); 8,16-8,23 (m, 1H, aromás $\text{N}=\text{CH}$).

Hidroklorát: olvadáspont = 218-220 °C.

13. PÉLDA

4-[3-(1,2-Dihidronaftalin-4-il)-n-propil]- -1-(2-metoxi-fenil)-piperazin

A 8. Példában ismertetett eljárást követtük, azzal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként 1-(2-metoxi-fenil)-piperazint alkalmaztunk.

MS, m/z (rel. nagyság): 364,25 (M^++2 ; 3,4); 363,25 (M^++1 ; 27,1); 362,25 (M^+ ; 100,0); 205,10 (31,3); 203,10 (30,4); 162,10 (22,9).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,72-1,83 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,19-2,28 (m, 2H, endociklusos CH_2); 2,43-2,55 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,62-2,78 [m, 6H, benzil CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,10 [széles t, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,84 (s, 3H, CH_3); 5,87 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz, vinil H); 6,82-7,27 (m, 8H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 185-187 °C.

14. PÉLDA

1-(2-Metoxi-fenil)-4-[3-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-n-propil]-piperazin

A 2. Példában ismertetett eljárásnak megfelelően előállított 1-[3-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-hidroklorátot (2 mmol) metanolban (30 ml) oldottuk, majd 10 %-os Pd/C katalitikus mennyiségének jelenlétében hidrogéneztek. Körülbelül két óra elteltével a reakciókeveréket Celite-en átszűrtük, az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk. Maradékként a kívánt termék hidroklorátsóját világossárga szilárd anyag formájában nyertük. A vegyületet metanol és dietil-éter elegyből átkristályosítottuk, s ennek eredményeképpen a terméket 90 %-os kitermeléssel állítottuk elő.

Hidroklorát: olvadáspont = 203-205 °C.

MS, m/z (rel. nagyság): 396,35 (M++2; 3,3); 395,35 (M++1; 23,4); 394,35 (M+; 83,8); 205,10 (100,0); 192,10 (33,4); 150,10 (22,8).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,54-1,90 (m, 8H, endociklusos CH₂CH₂, CHCH₂CH₂CH₂N); 2,46 (széles t, 2H, CH₂N(CH₂)₂); 2,62-2,84 [m, 7H, benzil CH₂ és CH, CH₂N(CH₂)₂]; 3,12 [széles s, 4H, (CH₂)₂NAr]; 3,78 (s, 3H, CH₃); 3,86 (s, 3H, CH₃); és 6,63-7,07 (m, 8H, aromás).

15. PÉLDA

4-[3-(7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-
-n-propil]-1-[3-(trifluor-metil)-fenil]-piperazin

A 14. Példában ismertetett eljárást követtük, az-
zal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyag-
ként az 5. Példa szerinti hidroklorátot alkalmaztuk.

Hidroklorát: olvadáspont = 150-152 °C.

MS, m/z (rel. nagyság): 434,25 (M++2; 2,4); 433,25 (M++1;
16,7); 432,25 (M+; 58,6); 243,10 (100,0); 231,10
(36,3).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,53-1,92 (m, 8H,
endociklusos CH₂CH₂, CHCH₂CH₂CH₂N); 2,36-2,83 [m, 9H,
benzil CH₂ és CH, CH₂N(CH₂)₂]; 3,25 [t, 4H, J = 4,9 Hz,
(CH₂)₂NAr]; 3,77 (s, 3H, CH₃); 6,61-7,40 (m, 7H,
aromás).

16. PÉLDA

1-Fenil-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-
-1-il)-n-propil]-piperazin

A 14. Példában ismertetett eljárást követtük, az-
zal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyag-
ként a 8. Példa szerinti hidroklorátot alkalmaztuk.

MS, m/z (rel. nagyság): 366,30 (M++2; 2,8); 365,30 (M++1; 21,4); 364,30 (M+; 80,5); 175,15 (100,0); 162,05 (35,0).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,54-1,90 (m, 8H, endociklusos CH_2CH_2 , $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,38-2,85 [m, 9H, benzil CH_2 és CH, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,24 [széles t, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,81 (s, 3H, CH_3); 6,62-7,35 (m, 8H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 206-207 °C.

17. PÉLDA

1-(2-Metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-n-propil]-piperazin

A 14. Példában ismertetett eljárást követtük, azal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként a 9. Példa szerinti hidroklorátot alkalmaztuk.

MS, m/z (rel. nagyság): 396,30 (M++2; 3,3); 395,30 (M++1; 23,0); 394,30 (M+; 82,7); 205,10 (100,0); 192,10 (34,4); 150,10 (21,8).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,53-1,89 (m, 8H, endociklusos CH_2CH_2 , $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,38-2,87 [m, 9H, benzil CH_2 és CH, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,13 [széles s, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,81 (s, 3H, CH_3); 3,86 (s, 3H, CH_3); 6,62-7,17 (m, 7H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 206-207 °C.

18. PÉLDA

4-[3-(5-Metoxi-1,2,3,4-1,2,3,4-tetrahidronaftalin- -1-il)-n-propil]-1-(2-piridil)-piperazin

A 14. Példában ismertetett eljárást követtük, az-
zal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyag-
ként a 12. Példa szerinti hidroklorátot alkalmaztuk.

MS, m/z (rel. nagyság): 367,20 (M++2; 1,9); 366,20 (M++1;
13,8); 365,20 (M+; 50,8); 271,20 (29,5); 258,20 (87,0);
121,05 (32,6); 107,05 (100,0); 86,15 (22,4); 79,05
(25,6); 78,00 (22,4); 72,00 (37,6).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,52-1,88 (m, 8H,
endociklusos CH₂CH₂, CHCH₂CH₂CH₂N); 2,38-2,85 [m, 9H,
benzil CH₂ és CH, CH₂N(CH₂)₂]; 3,59 [széles t, 4H,
(CH₂)₂NAr]; 3,80 (s, 3H, CH₃); 6,58-7,52 (m, 6H,
aromás); 8,14-8,23 (m, 1H, aromás N=CH).

Hidroklorát: olvadáspont = 169-171 °C.

19. PÉLDA

4-[3-(7-Metoxi-1,2,3,4-1,2,3,4-tetrahidronaftalin- -1-il)-n-propil]-1-(2-piridil)-piperazin

A 14. Példában ismertetett eljárást követtük, az-
zal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyag-
ként a 12. Példa szerinti hidroklorátot alkalmaztuk.

MS, m/z (rel. nagyság): 367,25 (M++2; 1,3); 366,25 (M++1; 9,6); 365,25 (M+; 39,7); 271,15 (21,7); 258,15 (60,1); 121,10 (31,7); 107,00 (100,0); 86,10 (24,6); 79,10 (20,7); 72,10 (48,0).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,53-1,89 (m, 8H, endociklusos CH_2CH_2 , $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,50 (széles t, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2,61-2,82 [m, 7H, benzil CH_2 és CH , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,63 [széles t, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,76 (s, 3H, CH_3); 6,58-7,52 (m, 6H, aromás); 8,15-8,21 (m, 1H, aromás $\text{N}=\text{CH}$).

Hidroklorát: olvadáspont = 143-145 °C.

20. PÉLDA

1-(2-Metoxi-fenil)-4-[3-(4,5,6,7-tetrahidro-
benzo[b]tien-4-il)-n-propil]-piperazin

A 14. Példában ismertetett eljárást követtük, az-
zal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyag-
ként a 9. Példa szerinti hidroklorátot alkalmaztuk.

MS, m/z (rel. nagyság): 372,20 (M++2; 7,5); 371,20 (M++1; 25,0); 370,20 (M+; 100,0); 205,05 (59,4); 192,15 (25,0); 150,05 (25,4).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,42-2,01 (m, 8H, endociklusos CH_2CH_2 , $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,45 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2,61-2,81 [m, 7H, benzil CH_2

és CH, CH₂N(CH₂)₂]; 3,12 [széles s, 4H, (CH₂)₂NAr];

3,86 (s, 3H, CH₃); 6,82-7,05 (m, 6H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 217-218 °C.

21. PÉLDA

1-(2-Metoxi-fenil)-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-
-1-il)-n-propil]-piperazin

A 14. Példában ismertetett eljárást követtük, az-
zal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyag-
ként a 9. Példa szerinti hidroklorátot alkalmaztuk.

MS, m/z (rel. nagyság): 366,25 (M++2; 2,8); 365,25 (M++1;
21,4); 364,25 (M+; 77,7); 205,5 (100,0); 192,15 (30,7);
150,05 (24,5); 91,05 (21,3).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,54-1,92 (m, 8H,
endociklusos CH₂CH₂, CHCH₂CH₂CH₂N); 2,45 (széles t, 2H,
CH₂N(CH₂)₂]; 2,62-2,88 [m, 7H, benzil CH₂ és CH,
CH₂N(CH₂)₂]; 3,12 [széles s, 4H, (CH₂)₂NAr]; 3,86 (s,
3H, CH₃); 6,82-7,21 (m, 8H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 223-224 °C.

22. PÉLDA

4-[4-(6-Metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-butyl]-
-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin

4-Klór-*n*-butil-magnézium-bromid (9 mmol) tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadtuk 7-metoxi-1-tetralon (6 mmol) tetrahidrofuránnal (10 ml) készült oldatát. Ugyanazt az eljárást követtük, mint amelyet a 2. Példában ismertettünk. A megfelelő (VI) általános képletű intermedieren — amelyben *p* értéke 2 — keresztül olaj formájában (60 %-os összkitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

MS, *m/z* (rel. nagyság): 408,25 (*M*+2; 4,7); 407,25 (*M*+1; 29,2); 406,35 (*M*+; 99,9); 205,10 (22,9).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,50-1,73 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂N); 2,14-2,19 (m, 2H, endociklusos CH₂); 2,38-2,54 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂N); 2,61-2,80 [m, 6H, benzil CH₂, CH₂N(CH₂)₂]; 3,12 [széles t, 4H, (CH₂)₂NAr]; 3,79 (s, 3H, CH₃); 3,86 (s, 3H, CH₃); 5,87 (t, 1H, *J* = 5 Hz, vinil H); valamint 6,64-7,09 (m, 7H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 205 °C.

23. PÉLDA

1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-*n*-butil]-piperazin

A 14. Példában ismertetett eljárást követtük, azal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként az előző, 22. Példa szerinti terméket alkalmaztuk.

A szabad bázis esetén a következő adatokat kaptuk.

MS, m/z (rel. nagyság): 410,35 ($M+2$; 2,9); 409,25 ($M+1$; 20,9); 408,25 (M ; 75,8); 205,10 (100,0).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,30-1,92 (m, 10H, endociklusos CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,44 [t, 2H, $J = 7,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 2,62-2,83 [m, 7H, benzil CH_2 és CH , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,18 [széles s, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,78 (s, 3H, CH_3); 3,86 (s, 3H, CH_3); 6,63-7,02 (m, 7H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 192-193 °C.

24. PÉLDA

1-(2-Metoxi-fenil)-4-{2-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-tio]-etil}-piperazin

7-Metoxi-1-tetralol (6 mmol) — amelyet 7-metoxi-tetralonból ismert módszer segítségével állítottunk elő — metilén-kloriddal (12 ml) készült oldatához etil-2-merkaptó-acetátot (6 mmol) és cink-jodidot (ZnI_2 ; 3 mmol) adtunk. A reakciókeveréket 2 órán keresztül kevertettük, majd ezt követően vízbe öntöttük és metilén-kloriddal extraháltuk. Az így nyert szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítottuk, az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, s így egy gyakorlatilag tiszta etil-2-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-tio]-acetátból álló sárga olajat nyertünk, 98 %-os kitermeléssel. Ezt a terméket vizes alkoholos közegben — forráshőmérsékleten — kálium-hidroxiddal közvetlenül hidrolizáltuk.

Lehűtés után minimális mennyiségű vizet adtunk a keverékhez, majd csökkentett nyomás alatt betöményítettük. Az így nyert maradékot hidrogén-kloriddal megsavanyítottuk, és dietil-éterrel extraháltuk. Az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, s így egy világossárga szilárd anyagot nyertünk, amelyet ciklohexánból átkristályosítottunk.

Az F típushoz tartozó megfelelő terméket ezen az úton 89 %-os kitermeléssel állítottuk elő.

2-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-tio]-ecetsavhoz tionil-kloridot (SOCl_2 ; 5-6 ml) adtunk, majd a reakciókeveréket egy rotációs vákuumbepárló berendezésen (rotavaporon) vákuum alatt melegítve szárazra pároltuk.

Az így kapott, a megfelelő sav kloridjából álló nyers olajat feloldottuk toluolban (20 ml), majd az így nyert oldathoz 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin (8 mmol) toluollal (30 ml) készült oldatát adtuk, és trimetil-amin (10 mmol) jelenlétében a reakciókeveréket visszafolyatás mellett forraltuk. Két óra elteltével a keveréket vízzel és 2 N vi-
zes hidrogén-klorid-oldattal mostuk.

A szerves fázist szárítottuk és csökkentett nyomás alatt bepároltuk. Az így nyert olajszerű maradékot oszlop-kromatográfiás úton tisztítottuk.

A fentiekben említett sav megfelelő 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-amidját ily módon 47 %-os kitermeléssel, sárgásbarna olaj formájában állítottuk elő.

Az előbbi lépésben nyert amidot (2 mmol) feloldottuk tetrahidrofuránban (20 ml), majd ezt az oldatot kevertetés közben cseppenként hozzáadtuk lítium-alumínium-hidrid (LiAlH_4 ; 100 mg) tetrahidrofuránnal (30 ml) készült szuszpenziójához. A reakciókeveréket 6 órán keresztül forráshőmérsékleten tartottuk, majd lehűtöttük és néhány csepp vizet adtunk hozzá, és ezt követően a szokásos eljárásnak megfelelően végeztük a feldolgozást. Ennek eredményeképpen 83 %-os kitermeléssel egy világossárga olajat nyertünk.

Az előbbi terméket a megfelelő hidrokloráttá alakítottuk át, amelyet kloroform/petroléter oldószerkelegyből kristályosítottunk át. Olvadáspont: 200-201 °C.

A szabad bázis esetében a következő analitikai adatokat nyertük:

MS, m/z (rel. nagyság): 414,25 ($M+2$; 1,4); 413,25 ($M+1$; 4,7); 412,35 ($M+$; 17,4); 219,20 (24,0); 205,10 (100,0); 190,10 (29,5).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,67-2,10 (m, 4H, endociklusos CH_2CH_2); 2,56-2,85 [m, 10H, benzil CH_2 , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,10 [széles t, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,78 (s, 3H, CH_3); 3,86 (s, 3H, CH_3); 4,12 (t, 1H, $J = 4$ Hz, CHS); 6,67-7,04 (m, 7H, aromás).

25. PÉLDA

4-[1-(8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-
-1-propilén-3-il]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin

Ciklopropil-magnézium-bromid (9 mmol) tetrahydrofuránnal (10 ml) készült oldatához 8-metoxi-1-tetralon (6 mmol) tetrahydrofuránnal (10 ml) készült oldatát adtuk. A reakciókeveréket egy órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk.

A keveréket lehűtöttük, majd ammónium-klorid telített, vizes oldatát adtuk hozzá. A szerves fázist vízzel mostuk, majd csökkentett nyomás alatt szárazra pároltuk. A sötét olaj formájában nyert maradék főleg 1-ciklopropil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-1-ol-ból állt. A keveréket hidrogén-klorid híg ecetsavas oldatával reagáltattuk, egy órán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk a reakciókeveréket, s ezt követően bázissal kezeltük, majd kloroformmal extraháltuk. Az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, és a maradékként nyert sötét olajat oszlopkromatográfiás úton tisztítottuk. Az olyan (VIA) általános képletnek megfelelő intermediér terméket, amelyben p értéke 1, azaz a 4-(3-klór-1-propilén-1-il)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalint 64 %-os összkitermeléssel állítottuk elő.

Az előbbi lépésben nyert, a (VIA) általános képletnek megfelelő intermediért (3,5 mmol) feloldottuk *N,N*-dimetil-formamidban (10 ml), majd katalitikus mennyiségű nátrium-jodidot, nátrium-karbonátot (3,5 mmol), majd ezt követően 1-(2-metoxi-fenil)-piperazint (3,5 mmol) adtunk az oldathoz.

A reakciókeveréket körülbelül egy órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Ezt követően lehűtöttük, az *N,N*-dimetil-formamidot csökkentett nyomás alatt eltávo-

lítottuk, a maradékot vízzel meghígítottuk és kloroformmal extraháltuk. Az oldószer csökkentett nyomás alatt végzett eltávolításával nyert maradékot oszlopkromatográfiás úton tisztítottuk. Ennek eredményeképpen a terméket sárga olaj formájában (82 %-os kitermeléssel) nyertük.

MS, m/z (rel. nagyság): 393,25 ($M^+ + 1$; 4,0); 392,25 (M^+ ; 7,1); 205,10 (100,0).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,82 (m, 2H, endociklusos CH_2); 2,42-2,65 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,67-2,85 [m, 6H, benzil CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 3,15 [széles s, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,81 (s, 3H, CH_3); 3,86 (s, 3H, CH_3); 6,00 (széles s, 1H, vinil H); valamint 6,65-7,22 (m, 7H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 202-203 °C.

26. PÉLDA

4-[1-(8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-
-1-propilén-3-il]-1-(2-piridil)-piperazin

A 25. Példában ismertetett eljárást követtük, azal az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként a 12. Példában nyert hidroklorát-származékot alkalmaztuk.

MS, m/z (rel. nagyság): 363,25 (M^+ ; 3,6); 176,10 (100,0); 147,10 (23,6); 121,10 (35,9).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,82 (m, 2H, endociklusos CH_2); 2,37-2,66 [m, 10H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$]; 2,71 (m, 2H, benzil CH_2); 3,49-3,62 [m, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,81 (s, 3H, CH_3); 6,00 (széles s, 1H, vinil H); 6,56-7,53 (m, 6H, aromás); valamint 8,14-8,25 (m, 1H, aromás $\text{N}=\text{CH}$).

Hidroklorát: olvadáspont = 221-222 °C.

27. PÉLDA

1-(2-Metoxi-fenil)-4-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-piperazin

A 25. Példában ismertetett eljárást követtük, azaz az eltéréssel, hogy ebben az esetben kiindulási anyagként a 9. Példában nyert hidroklorát-származékot alkalmaztuk.

MS, m/z (rel. nagyság): 363,20 (M^++1 ; 1,4); 362,20 (M^+ ; 5,5); 205,05 (100,0); 190,05 (21,6).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,82 (m, 2H, endociklusos CH_2); 2,40-2,60 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,64-2,80 (m, 6H, benzil CH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3,12 [széles s, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$]; 3,85 (s, 3H, CH_3); 6,00 (széles s, 1H, vinil H); 6,83-7,62 (m, 8H, aromás).

Hidroklorát: olvadáspont = 198-199 °C.

BIOKÉMIAI ÉS FARMAKOLÓGIAI KÍSÉRLETEK

1. A receptorkötési kísérletek céljára szolgáló patkány cerebrális szövethomogenizátumok előállítása

1. Preparátum

Ezt az anyagot a következő receptoroknál végzett kötési kísérletek során alkalmaztuk: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂, D-2, D-1, α -1.

Hím, 180-220 gramm tömegű (Sprague-Dawley) patkányokból nyert cerebrális szövetet Tris·HCl pufferben (50 mM, pH 7,4) Ultra-Turrax berendezés segítségével (2 × 20 másodperc) homogenizáltunk, majd a homogenizátumot 10 percen keresztül 50 000 g értékkel centrifugáltuk. Az így nyert pelleteteket azonos térfogatú pufferben ismételten szuszpendáltuk, 10 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk [Nelson, Mol. Pharmacol., 14, 983, (1978)], majd a fenti körülmények között újra centrifugáltuk.

A végső pelleteteket csak közvetlenül a receptorkötési kísérlet megkezdése előtt oldottuk fel a megfelelő inkubációs pufferben.

2. Preparátum

Ezt az anyagot a δ receptornál végzett kötési kísérletek során alkalmaztuk.

Hím, 300-600 gramm tömegű Hattly tengerimalacok (Charles River) cerebralis szövetét 0,32 M szacharózban Ultra-Turrax berendezés segítségével (2 × 20 másodperc) homogenizáltunk, majd a homogenizátumot 10 percen keresztül 900 g értékkel centrifugáltuk. A felülúszót 20 percen keresztül 20 000 g értékkel centrifugáltuk. Az így nyert pelleteket Tris·HCl pufferben (pH 7,4) oldottuk, majd 30 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk, és ezt követően 20 percen keresztül 22 000 g érték mellett centrifugáltuk.

A végső pelleteket csak közvetlenül a kísérletek megkezdése előtt oldottuk fel a megfelelő inkubációs pufferben.

2. A receptorkötési vizsgálatok során alkalmazott

kísérleti körülmények

5-HT_{1A} Receptor. Lényegében a Schlegel által leírt [J. R. Schlegel, Biochem. Pharmacol., 35, 1943, (1986)] metodológiát alkalmaztuk.

Patkány agykéreg-homogenizátumot feloldottunk az inkubációs pufferben (Tris·HCl, 50 mM, pH 7,7, amely 10 µM pergylin-t, 4 mM kalcium-kloridot és 0,1 % aszkorbinsavat tartalmaz), majd 3H-80H-DPAT (0,1 nM) jelenlétében 1 ml-es végtérfogatban 30 percen keresztül 25 °C hőmérsékleten inkubáltuk. A nonspecifikus kötést 5-HT (10 µM) alkalmazásával értékeltük.

5-HT_{1B} Receptor. Lényegében a Peroutka által leírt [S. J. Peroutka, J. Neurochem., 47, 529, (1986)] metodológiát alkalmaztuk.

Patkány farokcsík-homogenizátumot (cauda striati homogenate) feloldottunk az inkubációs pufferben (Tris·HCl, 50 mM, pH 7,7, amely 10 μ M pergylin-t, 4 mM kalcium-kloridot és 0,1 % aszkorbinsavat tartalmaz), majd az 5-HT_{1A} receptorok blokkolószereként alkalmazott 3H-5HT (2,0 nM) és 8OH-DPAT (0,1 nM) jelenlétében 1 ml-es végtérfogatban 30 percen keresztül 25 °C hőmérsékleten inkubáltuk. A nonspecifikus kötést 5-HT (10 μ M) alkalmazásával értékeltük.

5-HT_{1C} Receptor. Lényegében a Peroutka által leírt [S. J. Peroutka, J. Neurochem., 47, 529, (1986)] metodológiát alkalmaztuk.

Patkány agykéreg-homogenizátumot feloldottunk az inkubációs pufferben (Tris·HCl, 50 mM, pH 7,7, amely 10 μ M pergylin-t, 4 mM kalcium-kloridot és 0,1 % aszkorbinsavat tartalmaz), majd az 5-HT_{1A} és az 5-HT_{1B} receptorok blokkolószereként alkalmazott 3H-5HT (2,0 nM), 8OH-DPAT (0,1 nM), valamint 8OH-DPAT (0,1 μ M) jelenlétében 1 ml-es végtérfogatban 15 percen keresztül 25 °C hőmérsékleten inkubáltuk. A nonspecifikus kötést 5-HT (10 μ M) alkalmazásával értékeltük.

5-HT₂ Receptor. Lényegében a Kir által leírt [A. K. Kir, Eur. J. Pharmacol., 149, 107, (1988)] metodológiát alkalmaztuk.

Patkány homlokkéreg-homogenizátumot feloldottunk az inkubációs pufferben (Tris·HCl, 50 mM, pH 7,7), majd 3H-Ketanserine (0,35 nM) jelenlétében 1 ml-es végtérfogatban 15 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk. A nemspecifikus kötést methysergide (1 µM) alkalmazásával értékeltük.

D-1 Receptor. Lényegében a Billard által leírt [W. B. Billard, Life Science, 35, 1885, (1984)] metodológiát alkalmaztuk.

Patkány farokcsík-homogenizátumot (cauda striati homogenate) feloldottunk az inkubációs pufferben (Tris·HCl, 50 mM, pH 7,7, amely 120 µM nátrium-kloridot, 5 mM kálium-kloridot, 2 mM kalcium-kloridot és 1 mM magnézium-kloridot tartalmaz), majd 3H-SCH-23390 (0,3 nM) jelenlétében 1 ml-es végtérfogatban 15 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk. A nemspecifikus kötést SCH-23390 (1 µM) alkalmazásával értékeltük.

D-1 Receptor. Lényegében a Creese által leírt [I. Creese, Eur. J. Pharmacol., 49, 201, (1978)] metodológiát alkalmaztuk.

Patkány farokcsík-homogenizátumot (cauda striati homogenate) feloldottunk az inkubációs pufferben (Tris·HCl, 50 mM, pH 7,7, amely 120 µM nátrium-kloridot, 5 mM kálium-kloridot, 2 mM kalcium-kloridot és 1 mM magnézium-kloridot tartalmaz), majd az 5-HT₂ receptorok blokkolószereként al-

kalmazott 3H-Spiroperidole (0,25 mM), valamint Ketanserine (40 nM) jelenlétében 1 ml-es végtérfogatban 15 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk. A nemspecifikus kötést Butaclamol (10 µM) alkalmazásával értékeltük.

α-1 Receptor. Lényegében a Kir által leírt [A. K. Kir, Eur. J. Pharmacol., 149, 107, (1988)] metodológiát alkalmaztuk.

Patkány agykéreg-homogenizátumot feloldottunk az inkubációs pufferben (Tris·HCl, 50 mM, pH 7,7, amely 10 µM pergylin-t és 0,1 % aszkorbinsavat tartalmaz), majd 3H-Prazosin (0,2 nM) jelenlétében 1 ml-es végtérfogatban 30 percen keresztül 25 °C hőmérsékleten inkubáltuk. A nemspecifikus kötést Prazosin (3 µM) alkalmazásával értékeltük.

δ Receptor. Lényegében a Weber által leírt [E. Weber. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 8784 (1986)] metodológiát alkalmaztuk.

Cerebellumától (kisagytól) megfosztott patkány-agyat homogenizáltunk, majd feloldottuk az inkubációs pufferben (Tris·HCl, 50 mM, pH 7,7), s ezt követően 3H-DTG (0,9 nM) jelenlétében 1 ml-es végtérfogatban 90 percen keresztül 25 °C hőmérsékleten inkubáltuk. A nemspecifikus kötést Haloperidol (1 µM) alkalmazásával értékeltük.

3. Viselkedési kísérletek

Az 5-HT_{1A} aktivitás *in vivo* értékelése

A vizsgálandó vegyületek analízisét a Tricklebank által ismertetett [Tricklebank, Eur. J. Pharmacol., 106, 271, (1985)] módszer alkalmazásával végeztük.

A vizsgálandó vegyületeket szubkután úton adtuk be a vizsgálat előtt 18 órával reserpine-nel (1 mg/kg) kezelt hím Sprague-Dawley patkányoknak.

A viselkedés értékelését 3 perccel a vizsgálandó vegyületek beadását követően kezdtük, majd 30 percen keresztül folytattuk az értékelést. A viselkedési intenzitást három percenként egy olyan skála alkalmazásával értékeltük, amely skála a két specifikus viselkedési forma, azaz az úgynevezett "Fekvő testhelyzet" ("Flat body posture") és a "Mellső láb lépés" ("Forepaw Treading") esetén a következő fokozatokból állt:

- 0: a viselkedési effektusok hiánya;
- 1: bizonytalan viselkedési jelek jelenléte;
- 2: egyértelmű viselkedési effektusok jelenléte;
- 3: intenzív viselkedési effektusok jelenléte.

A vizsgált termékek lehetséges agonista aktivitását a beadásukat követő harminc percen keresztül három percenként értékeltük.

A 8OH-DPAT (0,125 mg/kg; szubkután beadás) által indukált sztereotípiára (stereotypy; monoton ismétlés) gya-

korolt antagonista aktivitást úgy értékeltük, hogy a vizsgált vegyületeket a 80H-DPAT beadása utáni 3. percben adtuk be, majd ezt követően a 30. és 60. perc között három percenként végeztük az értékelést.

A fentiekben említett kísérletek eredményeit a következő, 1., 2. és 3. Táblázatban mutatjuk be.

1. Táblázat

PÉLDÁK	IC ₅₀ (nM)			
	5-HT1A	5-HT1B	5-HT1C	5-HT2
1. PÉLDA	7,01	3084,00	>10000,00	3336,70
2. PÉLDA	2,00	1134,00	1022,45	221,00
3. PÉLDA	147,10	3550,00	1699,36	390,80
4. PÉLDA	131,10	5118,00	7400,40	132,50
5. PÉLDA	138,10	6102,10	5224,74	1173,80
6. PÉLDA	63,60	5373,53	1960,11	146,20
7. PÉLDA	160,70	5793,13	2556,85	932,30
8. PÉLDA	18,30	6108,00	5449,00	204,00
9. PÉLDA	8,82	>10000,00	>10000,00	770,00
10. PÉLDA	31,50	9643,42	3928,07	1337,90
11. PÉLDA	55,89	>10000,00	2767,60	2366,00
12. PÉLDA	1,42	7067,54	7911,43	204,60
13. PÉLDA	15,72	8511,88	6884,38	103,80
14. PÉLDA	1,50	1512,52	1005,31	219,60
15. PÉLDA	88,40	1789,71	1783,98	390,60

1. Táblázat (folytatás)

PÉLDÁK	IC ₅₀ (nM)			
	5-HT1A	5-HT1B	5-HT1C	5-HT2
16. PÉLDA	0,36	6968,90	1888,62	170,30
17. PÉLDA	0,32	1007,80	1011,29	357,90
18. PÉLDA	0,58	1642,70	2021,37	330,50
19. PÉLDA	3,38	2872,62	2472,86	287,90
20. PÉLDA	1,13	2943,57	3941,84	146,80
21. PÉLDA	0,82	1504,89	2728,72	155,20
22. PÉLDA	1,53	992,37	888,70	208,60
23. PÉLDA	0,89	1570,30	1970,60	400,30
24. PÉLDA	5,94	2740,41	>10000,00	110,80
25. PÉLDA	0,52	913,72	2054,58	667,30
26. PÉLDA	0,35	1742,60	1950,70	416,50
27. PÉLDA	1,84	980,00	800,06	147,20
Buspirone	12,78	>10000,00	>10000,00	

2. Táblázat

PÉLDÁK	A 80H-DPAT-TÓL SZÁRMAZÓ SZTEREOTÍPIA GÁTLÁSA DE ₅₀ (mg/kg s.c.)
1. PÉLDA	2,13
2. PÉLDA	0,76
11. PÉLDA	24,19
14. PÉLDA	0,87
17. PÉLDA	< 0,10
26. PÉLDA	< 0,10

3. Táblázat

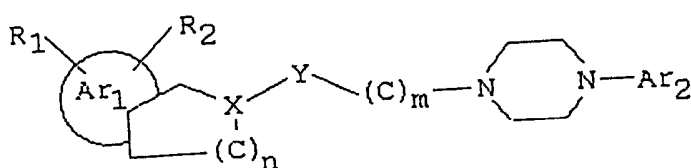
PÉLDÁK	IC ₅₀ (nM)			
	D-1	D-2	δ	α-1
1. PÉLDA	1092,3	17,8	152,7	149,4
2. PÉLDA	1531,0	90,6	227,8	24,5
3. PÉLDA	2763,2	776,9	847,6	528,6
4. PÉLDA	1484,0	768,3	642,5	590,4
5. PÉLDA	9058,3	1291,8	9276,8	3070,2
6. PÉLDA	2659,2	777,8	1242,6	152,4
7. PÉLDA	4475,3	200,5	874,5	237,4
8. PÉLDA	3876,2	302,9	372,6	49,0
9. PÉLDA	4972,3	17,4	60,2	95,0
10. PÉLDA	5780,3	484,3	463,7	364,9

3. Táblázat (folytatás)

PÉLDÁK	IC ₅₀ (nM)			
	D-1	D-2	δ	α-1
11. PÉLDA	6870,6	644,0	>10000,0	277,5
12. PÉLDA	5832,7	119,3	104,9	6929,8
13. PÉLDA	6432,1	14,7	90,7	31,1
14. PÉLDA	4370,7	51,5	64,1	43,2
15. PÉLDA	13369,2	1327,5	>10000,0	2928,5
16. PÉLDA	10820,6	96,7	92,2	78,8
17. PÉLDA	1692,8	20,0	59,9	1,9
18. PÉLDA	1168,0	176,7	407,6	31,4
19. PÉLDA	3962,7	327,9	1441,7	147,8
20. PÉLDA	2475,6	24,1	121,7	172,6
21. PÉLDA	2011,9	24,7	28,6	85,7
22. PÉLDA	2090,3	10,7	80,7	15,3
23. PÉLDA	4070,1	20,7	96,7	90,3
24. PÉLDA	2789,8	50,2	270,2	110,2
25. PÉLDA	1753,8	11,3	52,1	5,6
26. PÉLDA	1603,2	150,3	99,1	72,2
27. PÉLDA	5820,4	12,7	82,7	3,6
Buspirone	>10000,0	275,2	262,8	

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű N-(hetero)-aril-N-(hetero)-
-tetralin-alkil-piperazinok és ezek gyógyszerészeti szem-
pontból elfogadható sói,



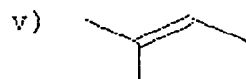
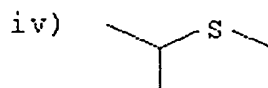
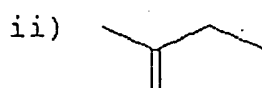
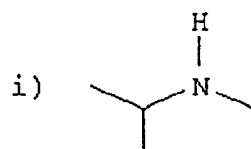
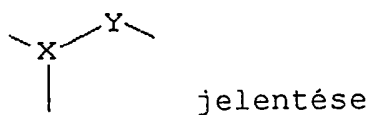
(I)

ahol

Ar₂ jelentése fenilcsoport; egyenes vagy elágazó 1-5 szén-
atomos alkilcsoportokkal, halogénatomokkal vagy 1-5
szénatomos halogén-alkil-csoportokkal vagy metoxicso-
porttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített
arilcsoport;
heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az oxigénatom
és a kénatom közül kiválasztott egy vagy több hetero-
atomot tartalmaz, s amely heteroarilcsoportot adott
esetben a fentiekben említett alkilcsoportok helyette-
sítenek, továbbá amely heteroarilcsoport egy öt- vagy
hattagú monociklusos csoport vagy egy a fentiekben
említett alkilcsoportokkal adott esetben helyettesített
arilcsoportra van kondenzálva;

Ar_1 jelentése arilcsoport vagy egy 5 vagy 6 szénatomos heteroarilcsoport, amely a nitrogénatom, az oxigénatom és a kénatom közül kiválasztott egy vagy több heteroatomot tartalmaz;

R_1 és R_2 jelentése azonosan vagy egymástól különbözően hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkoxicsoport, hidroxicsoport, 1-5 szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport;

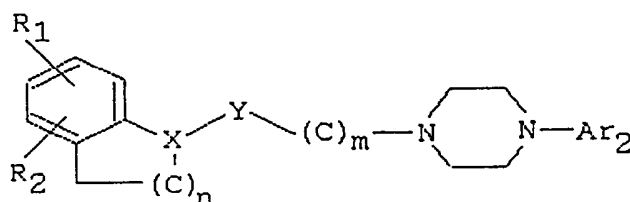


képletű csoport;

n értéke 1 vagy 2; és

m értéke 2 vagy 3.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű N-(hetero)-aril-N-(hetero)-tetralin-alkil-piperazinok, amelyekben Ar_1 jelentése egy olyan arilcsoport, amely az aliciklusos gyűrűre úgy van kondenzálva, hogy (IB) általános képletű származékok

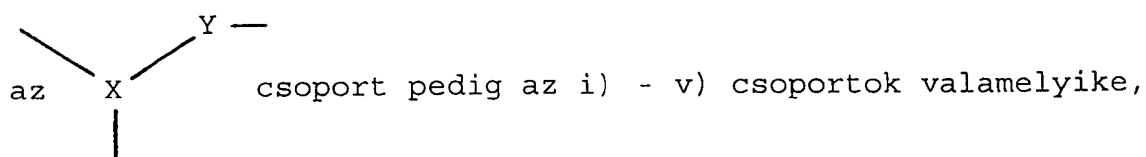


(IB)

alakulnak ki; ahol

Ar_2 jelentése piridil-, fenil-, mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituensek a következők lehetnek: egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-5 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, 1-5 szénatomos halogén-alkil-csoport, vagy metoxicsoport,

R_1 és R_2 jelentése azonos vagy különböző, és hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkoxicsoport, hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkil- vagy nitrocsoport,



és

n értéke 2,

m értéke pedig 2 vagy 3.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű N-(hetero)-aril-N-(hetero)-tetralin-alkil-piperazinok, amelyekben

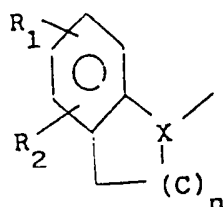
R₁ jelentése metoxicsoport és

R₂ jelentése hidrogénatom.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű N-(hetero)-aril-N-(hetero)-tetralin-alkil-piperazinok, amelyekben

Ar₂ jelentése 2-metoxi-fenil-csoport, 3-klór-fenil-csoport, 3-(trifluor-metil)-fenil-csoport, 2-piridil-csoport vagy 2,5-dimetoxi-fenil-csoport.

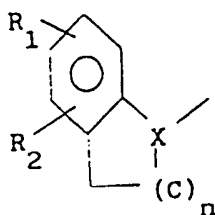
5. A 2. igénypont szerinti (I/B) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyekben a



egységet egy dihidronaftalin-csoport képezi, és Ar₂ fenil- vagy szubsztituált fenilcsoportot jelent, az alábbiak közül:

4-[3-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin;
 1-fenil-4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-piperazin;
 4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin;
 4-[3-(1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin;
 4-[4-(6-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-butyl]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin;
 1-(3-klór-fenil)-4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-piperazin;
 4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-1-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin.

6. A 2. igénypont szerinti (I/B) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, ahol a



egység tetrahidronaftalin-csoport, és Ar₂ jelentése fenil- vagy helyettesített fenilcsoport, a következők közül:
 1-(2-metoxi-fenil)-4-[N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-amino-etil]-piperazin;

1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-n-propil]-piperazin;
 1-fenil-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-n-propil]-piperazin;
 1-(2-metoxi-fenil)-4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-n-propil]-piperazin;
 1-(2-metoxi-fenil)-3-[3-(4,5,6,7-tetrahidronaftalin-1-il)-n-propil]-piperazin;
 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-n-butyl]-piperazin;
 1-(2-metoxi-fenil)-4-{2-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)tio]-etil}-piperazin;
 4-[1-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-1-(2-metoxi-fenil)-piperazin;
 1-(2-metoxi-fenil)-4-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-3-il]-piperazin;
 4-[3-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-n-propil]-1-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin.

7. A 2. igénypont szerinti (I/B) általános képletű vegyületek, és gyógyászatilag elfogadható sóik, ahol Ar₂ az alábbiak közül választott piridilcsoport:

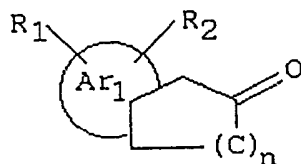
4-[3-(8-metoxi-1,2-dihidronaftalin-4-il)-n-propil]-1-(2-piridil)-piperazin;
 4-[3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-n-propil]-1-(2-piridil)-piperazin;
 4-[3-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-n-propil]-1-(2-piridil)-piperazin;

4-[1-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-4-il)-1-propilén-
-3-il]-1-(2-piridil)-piperazin.

8. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű N-(hetro)-aril-N-(hetero)-tetralin-alkil-piperazinok és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóinak előállítására, amelyekben Ar_2 , Ar_1 , R_1 és R_2 , továbbá X és Y az 1. igénypontban megadott jelentésű,

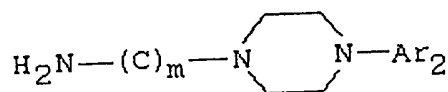
azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet



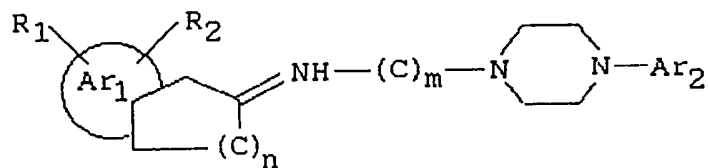
(II)

- amelynek képletében Ar_1 , R_1 és R_2 jelentése, valamint n értéke a fentiekben meghatározott - egy (III) általános képletű amino-alkil-piperazinnal



(III)

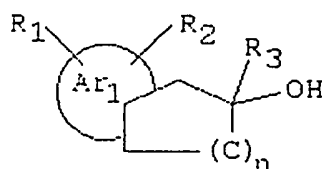
- amelynek képletében Ar_2 jelentése, valamint m értéke a fentiekben meghatározott - reagáltatunk apoláros oldószerben, visszafolyatás mellett végzett forralás közben és katalitikus mennyiségű sav jelenlétében, miáltal egy (IV) általános képletű származékot nyerünk



(IV)

b) az előző lépésben kapott termékeket poláros oldószerben szobahőmérsékleten nátrium-ciano-bór-hidriddel redukáljuk; vagy

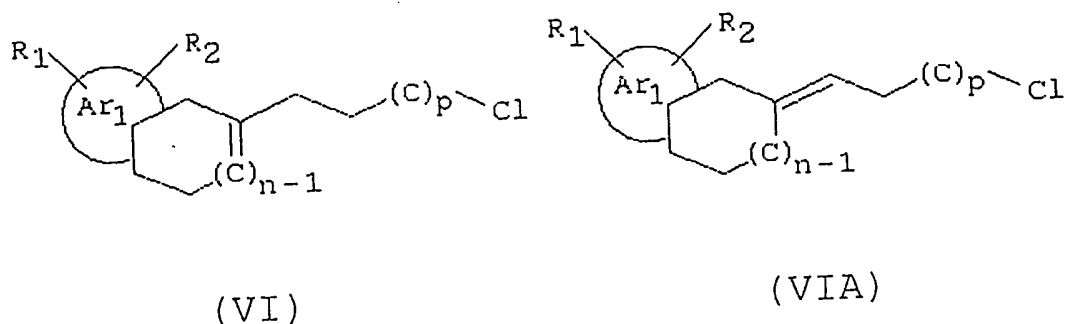
a') a fentiekben említett (II) általános képletű ketont éter jellegű oldószerben egy R_3 -MgX általános képletű Grignard-reagenssel - amelynek képletében R_3 jelentése ciklopropilcsoport vagy $-(CH_2)_4Cl$ képletű csoport - reagáltatjuk, miáltal egy (V) általános képletű vegyületet nyerünk



(V)

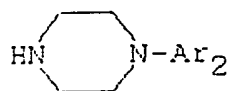
ahol Ar_1 , R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése megegyezik a fentiekben megadottakkal;

b') az előző lépésből származó (V) általános képletű tercier alkoholt ecetsavban oldott hidrogén-kloriddal reagáltatjuk, miáltal a (VI) vagy a (VIA) általános képletű kloridszármazékot nyerjük



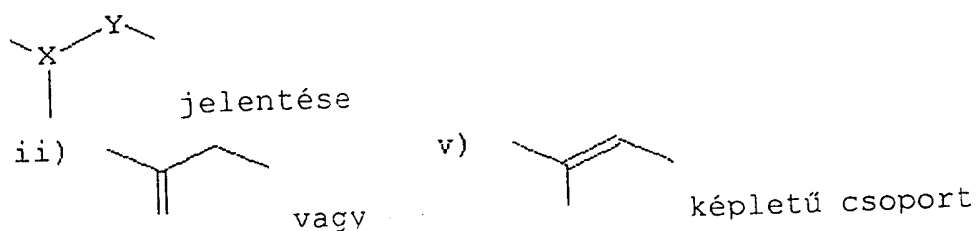
- amelyek képletében Ar_1 , R_1 , R_2 és n jelentése a fenti, és p értéke 1 vagy 2, mégpedig p értéke abban az esetben, ha az (V) általános képletű reaktánsban R_3 jelentése ciklopropilcsoport, és p értéke 2 abban az esetben, ha az (V) általános képletű reaktánsban R_3 jelentése $-(CH_2)_4Cl$ képletű csoport

c') az előző lépésben nyert (VI) vagy (VIA) általános képletű klorid intermediert egy (VII) általános képletű N-aril-piperazinnal reagáltatjuk



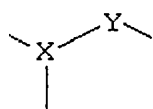
(VII)

- amelyek képletében Ar_2 jelentése a fentiekben meghatározott -, miáltal egy olyan, (I) általános képletű N-(hetero)-aril-N-(hetero)-tetralin-alkil-piperazin-származékot nyerünk, amelynek képletében



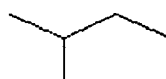
és ahol Ar_1 , R_1 , R_2 , m , n és Ar_2 jelentése az 1. igénypont szerinti és kívánt esetben

d') az előző lépésben nyert (I) általános képletű származékot nemesfémtartalmú katalizátor jelenlétében, poláros oldószerben hidrogénnel reagáltatjuk, miáltal egy olyan, (I) általános képletű N-(hetero)-aril-N-(hetero)-tetralin-alkil-piperazin-származékot nyerünk, amelynek képletében



jelentése

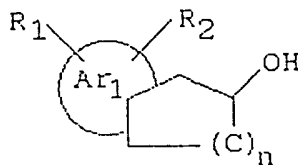
iii)



képletű csoport

míg Ar_1 , R_1 , R_2 , m , n és Ar_2 az 1. igénypontban megadott jelentésű; vagy

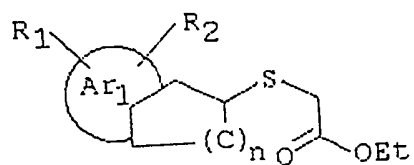
a'') a fentiekben említett (II) általános képletű ketont egy redukálószer jelenlétében reagáltatjuk, miáltal a megfelelő (VIII) általános képletű alkoholt nyerjük, melynek képletében Ar_1 , R_1 , R_2 és n a fenti jelentésű,



(VIII)

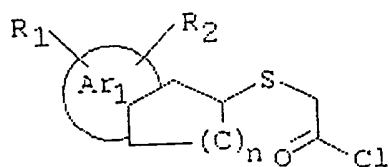
b'') az előző lépésben nyert (VIII) általános képletű alkoholt egymás után etil-2-merkapto-acetáttal és cink-jodiddal reagáltatjuk, s így a megfelelő (IX) általános

képletű észtert nyerjük



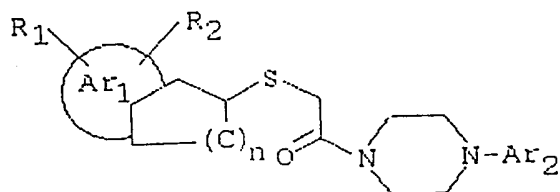
(IX)

ahol Ar_1 , R_1 , R_2 és n a fentiekben megadott jelentésű,
c'') az előző lépésben nyert észtert a megfelelő savvá hidrolizáljuk, majd ezt követően a savat tionil-kloriddal reagáltatva a (X) általános képletű acil-kloridot nyerjük



(X)

ahol Ar_1 , R_1 , R_2 és n a fentiekben megadott jelentésű;
d'') a (X) általános képletű acil-kloridot a fentiekben említett, (VII) általános képletű N-aril-piperazinnal reagáltatjuk, miáltal a megfelelő (XI) általános képletű amidot nyerjük

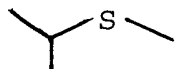


(XI)

ahol Ar_1 , R_1 , R_2 , n és Ar_2 jelentése megegyezik a fentiekben megadottakkal, és



e'') a (XI) általános képletű amidot lítium-alumínium-hid-
riddel reagáltatjuk, s így a kívánt (I) általános kép-

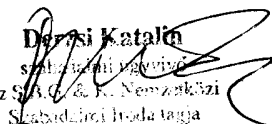
letű vegyületet nyerjük, ahol  csoport az iv)
képletű csoportnak felel meg és Ar_1 , R_1 , R_2 , n ,
 m és Ar_2 jelentése az 1. igénypont szerinti.

9. Gyógyászati készítmény, amely alkalmas vivőanyagok-
kal és/vagy hígítószerekkel együttesen hatóanyagként egy
vagy több (I) általános képletű N-(hetero)-aril-N-(hetero)-
-tetralin-alkil-piperazint tartalmaz vagy ezek gyógysze-
részeti szempontból elfogadható sóit tartalmazza.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ve-
gyületek vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik
alkalmazása, generalizált szorongás, depresszió, pánikro-
hamok, monomániás-kényszeres rendellenességek, ópiumszerű
pszichostimuláns anyagokkal és alkohollal történő vissza-
élés által kiváltott szindrómák, tudati rendellenességek,
így dementia senilis, álmatlanság és memória-rendellenes-
ségek, Parkinson-kór, valamint Alzheimer-kór kezelésére.

11. A 10. igénypont szerinti készítmények alkalmazása,
tudati rendellenességek, így dementia senilis, álmatlanság
és memória-zavarok, Parkinson-kór valamint Alzheimer-kór
kezelésére.

A meghatalmazott:


Dörösi Katalin
szabaddíciós képviselő
az S.B. & K. Nemzetközi
Szabaddíciósroda tagja
H 1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323