



H U 0 0 0 2 2 0 8 9 4 B 1

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 99 01911

(22) A bejelentés napja: 1999. 06. 09.

(30) Elsőbbségi adatok:

98110804.6 1998. 06. 12. EP

(40) A közzététel napja: 2000. 05. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 06. 28.

(11) Lajstromszám:

220 894 B1

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 31/445

C 07 D 471/10

(72) Feltalálók:

Adam, Geo, Schopfheim (DE)
Cesura, Andrea, Bazel (CH)
Jenck, Francois, Riedisheim (FR)
Kolczewski, Sabine, Lörrach (DE)
Röver, Stephan, Inzlingen (DE)
Wichmann, Jürgen, Steinen (DE)

(73) Szabadalmaz:

F. Hoffmann-La Roche AG, Bazel (CH)

(74) Képvisező:

dr. Tóth-Urbán László és dr. Jalsovszky
Györgyné ügyvédek, Budapest

(54)

Orfanin FQ (OFQ) receptor agonista és/vagy antagonistá
diazá-spiro[3.5]nonán-származékok, előállításuk és alkalmazásuk

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű vegyületekre
(mely képletben

R¹ jelentése adott esetben kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy -C(O)O-(kis szénatomszámú alkil)-csoporttal helyettesített 6–12 szénatomos cikloalkilcsoport; adott esetben kis szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített indan-1-il- vagy indan-2-il-csoport; acenaften-1-il-, biciklo[3.3.1]non-9-il-, okta-hidroinden-2-il-, 2,3-dihidro-1H-fenalen-1-il-, 2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-fenalen-1-il-, deka-hidroazulen-2-il-, biciklo[6.2.0]dec-9-il-, dekahidronaftalin-1-il-, dekahidronaftalin-2-il-, tetrahidronaftalin-1-il-, tetrahidronaftalin-2-il- vagy 2-oxo-1,2-difenil-etil-csoport;

R² jelentése =O vagy hidrogénatom;

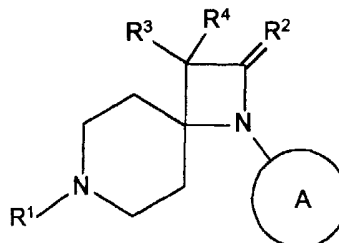
R³ jelentése hidrogénatom, izoindolil-1,3-dion-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-, amino-, benzil-oxi-, -CH₂OR⁵ vagy -CH₂N(R⁵)₂ csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy -CH₂OR⁵;R⁵ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

Ⓐ jelentése adott esetben kis szénatomszámú alkil-, halogén- vagy alkoxihelyettesítőt hordozó ciklohexil- vagy fenilcsoport)

racém keverékekre és a megfelelő enantiomerekre és/vagy e vegyületek gyógyászati algalmas savaddíciós sóira vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek az orfanin FQ (OFQ) receptor agonistái és/vagy antagonistái és a fent említett receptorral összefüggő betegségek kezelésére alkalmazhatók.



(I)

HU 220 894 B1

Találmányunk (I) általános képletű vegyületekre, melyek képletében

R¹ jelentése adott esetben kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy –C(O)O–(kis szénatomszámú alkil)-csoporttal helyettesített 6–12 szénatomos cikloalkilcsoport; adott esetben kis szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített indan-1-il- vagy indan-2-il-csoport; acenaften-1-il-, biciklo[3.3.1]non-9-il-, oktahidroinden-2-il-, 2,3-dihidro-1H-fenalen-1-il-, 2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-fenalen-1-il-, dekahidroazulen-2-il-, biciklo[6.2.0]dec-9-il-, dekahidronaftalin-1-il-, dekahidronaftalin-2-il-, tetrahidronaftalin-1-il-, tetrahidronaftalin-2-il- vagy 2-oxo-1,2-difenil-etil-csoport;

R² jelentése=O vagy hidrogénatom;

R³ jelentése hidrogénatom, izoindolil-1,3-dion-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-, amino-, benzil-oxi-, –CH₂OR⁵ vagy –CH₂N(R⁵)₂ csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy –CH₂OR⁵;

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

Ⓐ jelentése adott esetben kis szénatomszámú alkil-, halogén- vagy alkoxihelyettesítőt hordozó ciklohexil- vagy fenilcsoport,

és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóikra vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat értékes gyógyászati tulajdonságok jellemzik. Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek az orfanin FQ (OFQ) receptor agonistái és/vagy antagonistái. Ezért a találmány szerinti vegyületek pszichiátriai, neurológiai és fiziológiai rendellenességek kezelésére alkalmazhatók és – különösen de nem kizárólag – az alábbi indikációkban használhatók: szorongás és stressz rendellenességek tüneteinek javítása, depresszió, trauma, Alzheimer-betegség vagy más demenciák által okozott memóriavesztés, epilepszia és konvulziók, akut és/vagy krónikus fájdalom állapotok, hozzászokásos gyógyszerelvonási tünetek, vízegyensúly szabályozása, Na⁺-kiválasztás, artériás vérnyomás-rendellenességek és metabolikus zavarok (például elhízás).

Az említett indikációkat az alábbi irodalmi helyeken írták le:

- Nociceptin/orfanin FQ és az opioid-receptor-szerű ORL1-receptor, *Eur. J. Pharmacol.*, **340**, 1–15 (1997).
- Az orfanin opioid receptor és endogén nociceptin/orfanin FQ ligandja, *Trends Pharmacol. Sci.*, **18**, 293–300 (1997).
- Az orfanin FQ egy funkcionális antiopioid peptid, *Neuroscience*, **75**, 333–337 (1997).
- Antinociceptív, hiperalgégiás vagy allodin hatások orfanin FQ/nociceptin hiánya akut termális vagy mechanikus tesztekben, egereknek vagy patkányoknak történő intracerebro-entrikuláris vagy intratekális adagolás után, *Eur. J. pain*, **2**, 267–280 (1998).
- Az orfanin FQ anxiolitikumként hatva a stresszre adott magatartásválaszokat enyhíti, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **94**, 14 854–14 858 (1997).

– Az orfanin FQ – az ORL1 orfanin opioid receptor agonistájaként – patkányok táplálkozását serkenti, *Neuroreport*, **8**, 369–371 (1996).

– Hosszú időn át tartó potencírozás és memória megkönnyítése nociceptin receptor hiányos egereken, *Nature*, **394**, 577–581 (1998).

– Nociceptin/orfanin FQ receptor transzkript eloszlása humán központi idegrendszerben és immunsejtekben, *J. Neuroimmuno*, **81**, 184–192 (1998).

10 – Az orfanin FQ szepszisben szerepet játszik, *Prog. Clin. Biol. Res.* **397**, 315–325 (1998).

Az OFQ egy heptadekapeptid. A patkányagyból izolált OFQ egy G-fehérjéhez kapcsolódó receptor (OFQ–R) természetes ligandja, amelyet agyszövetben magas koncentrációban találtak. Az OFQ az OFQ–R-re in vitro és in vivo egyaránt agonista aktivitást fejt ki.

Julius [*Nature* **377**, 476 (1995)] az OFQ felfedezését tárgyalva megjegyzi, hogy ez a peptid a dinorfin A-val a legnagyobb szekvenciahomológiát mutatja; a dinorfin A opioid receptorok elismert endogén ligandja. Az OFQ CHO(LC 132+) sejtenyészetekben az adenilát-cikláz gátolja és egereknek intracerebro-ventrikulárisan beadva hiperalgéziát idéz elő. Az eredmények arra utalnak, hogy ez a heptadekapeptid az LC 132 receptor endogén agonistája és úgy tűnik, hogy pro-nociceptív tulajdonságokkal rendelkezik. Az irodalom szerint az OFQ egereknek intracerebro-ventrikulárisan befeckendezve a lokomotív aktivitást lelassítja és hiperalgéziát vált ki. Arra a következtetésre jutottak, hogy az OFQ a nociceptív és lokomotív viselkedést moduláló agyi neurotranszmitterként képes hatni.

Találmányunk tárgya

- (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas addíciós sóik, racém keverékeik és a megfelelő enantiomerek;
- eljárás a fenti vegyületek előállítására;
- a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és eljárás ezek előállítására;
- a fenti vegyületek felhasználása betegségek – különösen a fentiekben tárgyalt betegségek – kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A jelen szabadalmi leírásban használt általános kifejezések – önmagukban vagy kombinációkban, például kis szénatomszámú alkil- és kis szénatomszámú alkoxi-csoportok – értelmezése a következő.

A „kis szénatomszámú alkilcsoport” kifejezésen egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoportok értendők (előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, 2-butil-, tercier butilcsoport. A kis szénatomszámú alkilcsoportok előnyösen 1–4 szénatomot tartalmaznak.

A „cikloalkilcsoport” kifejezés telített 6–12 szénatomos karbociklikus csoportokra vonatkozik. Előnyös a ciklohexil-, ciklooktil-, ciklononil- és ciklodecils csoport.

A „halogénatom” kifejezés a klór-, jód-, fluor- és brómatomot öleli fel.

A „gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sók” kifejezésen gyógyászati célokra ismert szeretlen vagy szerves savakkal képezett sók értendők. A sóképzéshez elő-

nyösen sósav, salétromsav, kénsav, foszforsav, citromsav, hangyasav, fumársav, maleinsav, ecetsav, borostyánkősav, borkősav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav alkalmazható.

Előnyösek az R¹ helyén 6–9 szénatomos cikloalkil- vagy dekahidronaftalin-2-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

A találmányunk szerinti vegyületek előnyös képviselői az alábbi származékok:

3,3-bisz(hidroxi-metil)-7-[cisz(4-izopropil-ciklohexil)]-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on;
7-[cisz(4-izopropil-ciklohexil)]-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on;
7-cisz(4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán;
7-ciklononil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on;
7-ciklononil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán;
7-ciklooktil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on;
7-cikloheptil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on; és
(2RS,4aSR,8aRS)-7-(dekahidronaftalin-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerilag alkalmas sóik előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyszerilag alkalmas sóikat az irodalomból ismert módszerekkel állíthatjuk elő oly módon, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel redukciván aminálunk (mely képletekben R¹, R², R³, R⁴ és $\textcircled{A}$ jelentése a fent megadott); vagy

b) (I–1) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (IV) általános képletű imint egy (V) általános képletű karbonsavszármazékkal kondenzálunk (mely képletekben R¹, R³, R⁴ és $\textcircled{A}$ jelentése a fent megadott és X jelentése halogénatom); vagy

c) (I–2) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (VI) általános képletű 4-(fenil-amino)-piperidin-4-karbonitrilt vagy 4-(ciklohexil-amino)-piperidin-4-karbonitrilt fém jelenlétében bróm-ecetsav-metil-észterrel kondenzálunk (mely képletben R¹ és $\textcircled{A}$ jelentése a fent megadott); vagy

d) (I–3) általános képletű azetidinek előállítása esetén, valamely (I–1) általános képletű vegyületet redukálunk (mely képletekben R¹, R³, R⁴ és $\textcircled{A}$ jelentése a fent megadott); vagy

e) $\textcircled{A}$ helyén fenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a megfelelő, $\textcircled{A}$ helyén ciklohexilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel hidrogénezünk; és kívánt esetben optikailag tiszta vegyületek előállítása esetén, egy racém keveréket enantiomer komponenseire szétválasztunk és/vagy egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszerilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk.

Az a) eljárás szerint a (II) általános képletű keto-vegyületek (III) általános képletű aminokkal végzett redukciván aminálását vízelvonószerezrel történő keverés közben, molekulaszita (0,4 nm) jelenlétében, inert oldószerben (előnyösen toluol vagy tetrahidrofurán) visszafolya-

tó hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben végezhetjük el. Alternatív módon a vízelvonást savas katalizátor jelenlétében, a víz elvonása közben (előnyösen a víz azeotrop úton történő eltávolításával) vagy tetrahidrofuránban tetraizopropil-ortotitanát jelenlétében hajthatjuk végre.

A közbelső termékként keletkező enamint vagy imint ezután redukálószerrel redukáljuk. A redukciót előnyösen fém-hidridekkel, vagy hidrogénező katalizátor jelenlétében hidrogénnel végezhetjük el. A reakciót előnyösen protikus oldószerben (előnyösen tetrahidrofurán és etanol elegyével) savas pH-n, nátrium-cianobór-hidriddel hajthatjuk végre.

Kiindulási anyagként előnyösen az alábbi (II) általános képletű ketovegyületeket alkalmazhatjuk:

2-indanon, 1,3-dihidro-4-metil-2H-indén-2-on, 4-(1-metil-etil)-ciklohexanon, ciszoktahidroindén-2-on, ciklooktanon, ciklodekanon, dekahidroazulén-2-on, ciklononanon, cikloundekanon, cikloheptanon, ciklodekanon, biciklo[6.2.0]dec-9-on vagy 1,3-dihidro-2H-indén-2-on.

A b) eljárás szerint a (IV) általános képletű imin és (V) általános képletű vegyület kondenzációját bázis (előnyösen trietil-amin) jelenlétében végezzük el. A reakciót 0 °C-on hajtjuk végre, majd a reakcióelegyet körülbelül 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

A c) eljárás szerint egy (VI) általános képletű 4-fenil- vagy 4-ciklohexil-piperidin-4-karbonitrilt fém (előnyösen cink) jelenlétében bróm-ecetsav-metil-észterrel kondenzálunk. A reakciót inert oldószerben (előnyösen tetrahidrofuránban) hajtjuk végre. A reakcióelegyet körülbelül másfél órán át hevítjük, majd a fázisokat elválasztjuk és a kapott (I–2) általános képletű vegyületet izoláljuk.

A d) eljárás szerint egy (I–1) általános képletű vegyületet egy (I–3) általános képletű azetidinnel redukálunk. A reakciót redukálószerekkel (előnyösen fém-hidridekkel, mint lítium-alumínium-hidriddel) az irodalomból ismert módszerekkel végezhetjük el. Így oly módon járhatunk el, hogy alumínium-triklorid és valamely fém-hidrid elegyét tetrahidrofuránban egy (I–1) általános képletű vegyülettel kezeljük és a megfelelő (I–3) általános képletű vegyületet kapjuk.

Az e) eljárás szerint egy $\textcircled{A}$ helyén fenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogénezünk. A kívánt ciklohexilgyűrűt protikus oldószerben (előnyösen metanolban) hidrogénező katalizátor (előnyösen platina-oxid) jelenlétében alakíthatjuk ki. A reakciót 10⁵–5·10⁶ Pa hidrogénnyomáson hajtjuk végre.

Egy racém keveréket szokásos módszerekkel (előnyösen preparatív HPLC-vel) az enantiomer komponensekre szétválaszthatunk.

A sóképzést szobahőmérsékleten a szakember által jól ismert és önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. A sóképzéshez szerves és szervetlen savak egyaránt felhasználhatók. Így előnyösen az (I) általános képletű vegyületek hidrokloridjait, hidrobromidjait, szulfátjait, nitrátjait, citrátjait, acetátjait, maleátjait, szukcinátjait, metánszulfonátjait, p-toluolszulfonátjait állíthatjuk elő.

A kiindulási anyagként felhasznált (II), (III), (IV), (V) és (VI) általános képletű vegyületek ismertek vagy önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő.

Az 1. reakciósémán a (IV) és (V) vagy (II) és (III-1) általános képletű vegyületek (I-1) általános képletű vegyületekké történő ciklizációját (kondenzáció) tüntetjük fel.

A 2. reakciósémán a (VI) általános képletű vegyületek és bróm-ecetsav-metil-észter (I-2) általános képletű vegyületekké történő ciklizációját (kondenzáció) tüntetjük fel.

A képletekben R¹, R³, R⁴ és A jelentése a korábbiakban megadott és X jelentése halogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszeratilag alkalmas addíciós sóik – mint már említettük – értékes farmakodinamikai tulajdonságokkal rendelkeznek. Azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek az OFQ receptor agonistái és/vagy antagonistái és pszichiátriai, neurológiai és/vagy pszichológiai állapotmodellekben hatásosak, például az alábbi indikációkban: szorongás és stressz rendellenességek, depresszió, trauma, Alzheimer-betegség vagy más demenciák által okozott memóriavesztés, epilepszia és konvulziók, akut és/vagy krónikus fájdalomállapotok, hozzászokásos gyógyszerelvonási tünetek, vízegyensúly szabályozása, Na⁺-kiválasztás, artériás vérnyomás-rendellenességek és metabolikus zavarok (például elhízás).

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai aktivitását az alábbi teszt módszerek segítségével igazoljuk.

OFQ-R kötődési aktivitás meghatározása

Sejtenyésztés

Szuszpenzió növekedéshez adaptált HEK-293 sejteket (293s) 2 tömeg/tömeg% magzati szarvasmarhasérumot (FBS) tartalmazó HL táptalajban tenyésztünk. A sejteket lipofectin (*Life Technologies*, Bethesda, MD, USA) felhasználásával pCEP4 kifejező vektorba (*Invitrogen*, San Diego, CA, USA) klónozott patkány OFQ receptor cDNS-el [*FEBS Lett.* 347, 284–288 (1994)] transzfektáljuk. A transzfektált sejteket higromicin [1000 E/ml] jelenlétében (*Calbiochem*, San Diego, CA, USA) szelektáljuk. Az összegyűjtött rezisztens sejteket a [³H]-OFQ (Amersham PLC, Buckinghamshire, Anglia) megkötésével OFQ-R kifejezésre teszteljük. Ezeket a sejteket (293s-OFQ-R) na-

gyobb méretekben történő tenyésztéshez és membránkészítményhez méretnöveljük.

Membránkészítmény

A 293s-OFQ-R sejteket centrifugálással összegyűjtjük, foszfáttal pufferolt konyhasóoldattal (PBS) háromszor mossuk, majd A pufferben (50 mM trisz-HCl, pH 7,8, 5 mM MgCl₂, 1 mM EGTA) újraszuszpendáljuk és a sejteket szövethomogenizátorral feltörjük (30 mp, beállítás 4, Kinematica, Kriens–Lucern, Svájc). A teljes membránfrakciót 4 °C-on 49 000 g mellett végzett centrifugálással kapjuk. Ezt a műveletet kétszer megismételjük és a pelletet A pufferben újraszuszpendáljuk. Az aliquot részeket –70 °C-on tároljuk és a fehérjekoncentrációkat BCA[®] Assay Reagent (Pierce, Rockford, IL) felhasználásával, a gyártó cég útmutatásainak megfelelően meghatározzuk.

Kötődési teszt

Az (³H)-OFQ kompetitív vizsgálatokat szobahőmérsékleten egy órán át 77 µg membránfehérjével 0,5 ml A puffer plusz 0,1 tömeg/tömeg% BSA és 0,01 tömeg/tömeg% bacitracin (Boehringer–Mannheim, Mannheim, Németország) végső tesztterfogatban végezzük el. A nemspecifikus kötődés meghatározásához 50 nM jelzetlen OFQ-t alkalmazunk. A tesztet 0,3 tömeg/tömeg% polietilén-iminell (Sigma, St. Louis, MO, USA) és 0,1 tömeg% BSA-al (Sigma) egy órán át előkezelt Whatman GF/C szűrőn (Unifilter–96, Canberra Packard S. A., Zürich, Svájc) történő átszűréssel befejezzük. A szűrőket 6×1 ml jéghideg 50 mM trisz-HCl-el (pH 7,5) mossuk. A visszatartott radioaktivitást 40 µl Microscint 40 (Canberra Packard) hozzáadása után Packard Top–Count mikrolemezes szcintillációs számlálón megszámláljuk. A tesztvegyületek hatását legalább 6 koncentráció felhasználásával háromszoros ismétléssel határozzuk meg és a meghatározásokat kétszer végezzük el. Az IC₅₀ értékeket görbe segítségével határozzuk meg és ezeket az értékeket Cheng és Prusoff módszerével [*Biochem. Pharmacol.*, 22m 3099 (1973)] K_i értékekké alakítjuk.

Az OFQ-receptorhoz mutatózott affinitás – pK_i formájában – 6,5 és 9,3 közötti érték.

Az 1–54. példában az alábbi 1. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületek előállítását ismer-tetjük.

1. táblázat

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Példa sorszáma
(1)	O	H	H	fenil	1.
(2)	O	H	H	fenil	2.
(3)	O	H	H	fenil	3.
(2)	H ₂	H	H	fenil	4.
(3)	H ₂	H	H	fenil	5.
(3)	H ₂	H	H	fenil	6.
(3)	O	H	H	fenil	7.

1. táblázat (folytatás)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Példa sorszáma
(4)	O	H	H	fenil	8.
(4)	H ₂	H	H	fenil	9.
(5)	O	H	H	fenil	10.
(5)	H ₂	H	H	fenil	11.
(6)	O	H	H	fenil	12.
(6)	H ₂	H	H	fenil	13.
(7)	O	H	H	fenil	14.
(7)	H ₂	H	H	fenil	15.
(8)	O	H	H	fenil	16.
(9)	O	H	H	fenil	17.
(10)	O	H	H	fenil	18.
(11)	O	H	H	fenil	19.
(12)	O	H	H	fenil	20.
(13)	O	H	H	fenil	21.
(14)	H ₂	H	H	fenil	22.
(15)	H ₂	H	H	fenil	23.
(16)	H ₂	H	H	fenil	24.
(17)	O	H	H	fenil	25.
(17)	H ₂	H	H	fenil	26.
(18)	H ₂	H	H	fenil	27. (1RS,3aSR)
(19)	H ₂	H	H	fenil	28. (1RS,3aRS)
(20)	O	H	H	fenil	29.
(20)	H ₂	H	H	fenil	30.
(21)	O	H	H	fenil	31.
(22)	O	H	H	(27)	32.
(21)	H ₂	H	H	fenil	33.
(23)	O	H	H	fenil	34.
(24)	O	H	H	fenil	35.
(24)	H ₂	H	H	fenil	36.
(3)	O	(28)	H	fenil	37.
(3)	O	-OCH ₃	H	fenil	38.
(3)	O	(29)	H	fenil	39.
(2)	O	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	fenil	40.
(1)	O	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	fenil	41.
(25)	O	H	H	fenil	42.
(25)	H ₂	H	H	fenil	43.
(1)	H ₂	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH-	fenil	44.
(3)	O	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	fenil	45.
(26)	O	H	H	fenil	46.
(3)	H ₂	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	fenil	47.
(2)	H ₂	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	fenil	48.
(2)	O	H	-CH ₂ OH	fenil	49.
(3)	O	H	-CH ₂ OH	fenil	50.

1. táblázat (folytatás)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	Példa sorszáma
(4)	O	H	H	3-F-fenil	51.
(4)	O	H	H	4-Cl-fenil-	52.
(4)	O	H	H	3-Cl-fenil	53.
(4)	O	H	H	4-F-fenil	54.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóikat gyógyászati készítmények formájában alkalmazhatjuk. A gyógyászati készítmények orálisan (például tabletták, bevonatos tabletták, drazsék, kemény- és lágyzselatin kapszulák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók), rektálisan (például kúpok) vagy parenterálisan (például injekciós oldatok) adagolhatók.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmények, amelyek valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját és inert szervetlen vagy szerves excipienseket tartalmaznak.

A tabletták, bevonatos tabletták, drazsék és keményzselatin kapszulák készítésénél excipienseként előnyösen laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat vagy sóit alkalmazhatunk.

A lágyzselatin kapszulák excipienseként előnyösen növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd vagy folyékony poliolokat tartalmazhatnak.

Az oldatok és szirupok készítésénél excipienseként előnyösen vizet, poliolokat, szacharózt, invert cukrot, glükózt alkalmazhatunk.

Az injekciós oldatok excipienseként előnyösen vizet, alkoholokat, glicerint, növényi olajokat stb. tartalmazhatnak. A kúpok készítésénél excipienseként előnyösen természetes vagy keményített olajokat, viaszokat, félfolyékony vagy folyékony poliolokat alkalmazhatunk.

A gyógyászati készítmények továbbá tartósító-, szolubilizáló-, nedvesítő-, stabilizáló-, emulgeáló-, édesítőszerket, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, az ozmózisnyomás megváltoztatására szolgáló sókat, puffereket, maszkírozószereket vagy antioxidánsokat is tartalmazhatnak. A gyógyászati készítmények további gyógyászati hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

A hatóanyag dózisa tág határokon belül változhat és természetesen az adott eset körülményeitől függ. A hatá-
sós dózis orális vagy parenterális adagolás esetén általában 0,01–20 mg/kg/nap, előnyösen 0,1–10 mg/kg/nap. Egy 70 kg-os beteg napi dózisa ennek megfelelően 0,7–1400 mg/nap, előnyösen 7–700 mg/nap. A megadott tartomány felső határát szükség esetén túlléphetjük.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

A jelen leírásban szereplő százalékos értékek tömeg%-ban értendők. Az oldószerkelegyek összetételét térfogat/térfogat részben adjuk meg.

1. példa

7-Indan-2-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

2,3 millimól 2-indanont toluolban oldunk, majd 2,3 millimól 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-ont és 2,5 g molekulaszítát (0,4 nm) adunk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 25 ml 9:1 térfogatarányú tetrahidrofuran/etanol elegyben oldjuk, 2,3 millimól nátrium-ciano-bór-hidridet adunk hozzá és a pH-t 4-re állítjuk be. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, 30 ml jegesvizet és 30 ml 50 tömeg/tömeg%-os kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá. Az elegyet metilén-kloriddal kétszer extraháljuk, a szerves fázisokat összegyűjtjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen végzett kromatografálás és 1:1 térfogatarányú etil-acetát/n-hexán eleggyel végrehajtott eluálás után a cím szerinti bázist kapjuk, amelyet etanol/etil-acetát elegyből hidrokloridsója alakjában kristályosítunk. Színtelen szilárd anyag alakjában 0,47 g 7-indan-2-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidrokloridot (1:1) kapunk. Kitermelés 55%. Olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=332,5 (M⁺).

2. példa

(RS)-7-(4-Metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=347,4 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint 1,3-dihidro-4-metil-2H-indén-2-onból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

3. példa

Cisz-7-(4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=341,3 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint 4-(1-metil-etil)-ciklohexanonból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

4. példa

(RS)-7-(4-Metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-hidroklorid (1:1)

3 millimól alumínium-triklorid és 3 millimól lítium-alumínium-hidrid 5 ml dietil-éterrel képezett elegyét egy órán át melegítjük. Az oldatot 1 millimól (RS)-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro-

[3.5]nonán-2-on és 20 ml tetrahidrofurán elegyéhez adjuk. A reakcióelegyet 4 órán át melegítjük, 50 ml vizet és 100 ml metilén-kloridot adunk hozzá. A fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A bázis alakjában kapott cím szerinti vegyületet etanol és etil-acetát elegyből hidrokloridsója alakjában kristályosítjuk. Szintelen szilárd anyag alakjában 80 mg (RS)-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-hidrokloridot (1:1) kapunk, kitermelés 20%. Olvadáspont: 219 °C (bomlás), MS: m/e=333,3 (M+H⁺).

5. példa

Cisz-7-(4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: 207 °C, MS: m/e=327,4 (M+H⁺)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint cisz-7-(4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

6. példa

Transz-7-(4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: 229 °C, MS: m/e=327,4 (M+H⁺)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint transz-7-(4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

7. példa

Transz-7-(4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=341,3 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint 4-(1-metil-etil)-ciklohexanonból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

8. példa

(RS)-7-Acenaften-1-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 245 °C (bomlás), MS: m/e=369,3 (M+H⁺)] az aa. példában ismertetett általános eljárás szerint (RS)-4-fenil-amino-1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-karbonitrilből állítjuk elő.

9. példa

(RS)-7-Acenaften-1-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 184 °C (bomlás), MS: m/e=355,3 (M+H⁺)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint (RS)-7-acenaften-1-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

10. példa

7-Biciklo[3.3.1]non-9-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 292 °C, MS: m/e=339,3 (M+H⁺)] az aa. pél-

dában ismertetett általános eljárás szerint 1-biciklo[3.3.1]non-9-il-4-fenil-amino-piperidin-4-karbonitrilből állítjuk elő.

11. példa

7-Biciklo[3.3.1]non-9-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 178 °C, MS: m/e=325,4 (M+H⁺)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint 7-biciklo[3.3.1]non-9-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

12. példa

(RS)-7-(Oktahidroinden-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: 312 °C (bomlás), MS: m/e=339,3 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint cisz-oktahidroindén-2-onból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

13. példa

(RS)-7-(Oktahidroinden-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 184 °C (bomlás), MS: m/e=325,4 (M+H⁺)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint (RS)-7-(oktahidroinden-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

14. példa

7-Ciklooktil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: 294 °C (bomlás), MS: m/e=327,3 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint ciklooktanonból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

15. példa

7-Ciklooktil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 186 °C (bomlás), MS: m/e=313,3 (M+H⁺)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint 7-ciklooktil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

16. példa

(RS)-7-(2,3-Dihidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [halványbarna, szilárd anyag, olvadáspont: 203 °C (bomlás), MS: m/e=383,2 (M+H⁺)] az aa. példában ismertetett általános eljárás szerint (RS)-7-(2,3-dihidro-1H-fenalen-1-il)-piperidin-4-karbonitrilből állítjuk elő.

17. példa

7-Ciklodecil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: 260 °C (bomlás), MS: $m/e=355,4$ ($M+H^+$)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint ciklo-dekanonból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

18. példa

(1RS,3aRS)-7-(2,3,3a,4,5,6-Hexahidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 232 °C (bomlás), MS: $m/e=387,3$ ($M+H^+$)] az aa. példában ismertetett általános eljárás szerint (1RS,3aRS)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-fenalen-1-il)-piperidin-4-karbonitrilből állítjuk elő.

19. példa

(1RS,3aSR)-7-(2,3,3a,4,5,6-Hexahidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 162 °C, MS: $m/e=387,3$ ($M+H^+$)] az aa. példában ismertetett általános eljárás szerint (1RS,3aSR)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-fenalen-1-il)-piperidin-4-karbonitrilből állítjuk elő.

20. példa

7-(Dekahidroazulen-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1) (diasztereoizomerek keveréke)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 334 °C (bomlás), MS: $m/e=353,4$ ($M+H^+$)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint dekahidroazulen-2-onból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

21. példa

7-Ciklononil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 249 °C (bomlás), MS: $m/e=341,3$ ($M+H^+$)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint ciklonononból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

22. példa

7-(Dekahidroazulen-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-hidroklorid (1:1) (diasztereoizomerek keveréke)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 212 °C (bomlás), MS: $m/e=369,3$ ($M+H^+$)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint 7-(dekahidroazulen-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból (diasztereoizomerek keveréke) állítjuk elő.

23. példa

7-Ciklononil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-fumarát (1:2,25)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 138 °C (bomlás), MS: $m/e=327,4$ ($M+H^+$)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint 7-

ciklononil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on redukciójával, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

5

24. példa

7-Ciklodecil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-fumarát (1:3,1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 141 °C (bomlás), MS: $m/e=341,3$ ($M+H^+$)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint 7-ciklodecil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on redukciójával, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

15

25. példa

7-Cikloundecil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 279 °C, MS: $m/e=369,4$ ($M+H^+$)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint cikloundekanonból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

20

26. példa

7-Cikloundecil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-fumarát (1:0,78)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 174 °C (bomlás), MS: $m/e=355,4$ ($M+H^+$)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint 7-cikloundecil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on redukciójával, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

25

27. példa

(1RS,3aSR)-7-(2,3,3a,4,5,6-Hexahidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-fumarát (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 136 °C, MS: $m/e=373,4$ ($M+H^+$)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint (1RS,3aSR)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on redukciójával, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

35

28. példa

(1RS,3aRS)-7-(2,3,3a,4,5,6-Hexahidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-fumarát (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 175 °C, [MS: $m/e=373,4$ ($M+H^+$)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint (1RS,3aRS)-7-(2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on redukciójával, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

45

29. példa

7-Cikloheptil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 289 °C (bomlás), MS: $m/e=313,2$ ($M+H^+$)]

55

60

az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint cikloheptanonból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

30. példa

7-Cikloheptil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-fumarát (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 190 °C (bomlás), MS: m/e=299,4 (M+H⁺)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint 7-cikloheptil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on redukciójával, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

31. példa

7-Ciklododecil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 279 °C (bomlás), MS: m/e=383,3 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint ciklododekanonból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

32. példa

(RS)-7-(Acenaften-1-il)-1-(p-tolil)-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-fumarát (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 209 °C, MS: m/e=383,3 (M+H⁺)] az aa. példában ismertetett általános eljárás szerint (RS)-4-(p-tolil-amino)-1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-karbonitrilből, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

33. példa

7-Ciklododecil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-fumarát (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 179 °C, MS: m/e=369,4 (M+H⁺)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint 7-ciklododecil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on redukciójával, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

34. példa

(1RS,8RS,9SR)-7-Biciklo[6.2.0]dec-9-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-fumarát (1:1,5)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 203 °C, MS: m/e=353,4 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint (1RS,8RS)-biciklo[6.2.0]dec-9-on és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on reakciójával, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

35. példa

(1RS,8RS,9RS)-7-Biciklo[6.2.0]dec-9-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-fumarát (1:1,3)

A cím szerinti vegyületet [halványbarna szilárd anyag, olvadáspont: 158 °C, MS: m/e=353,4 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint (1RS,8RS)-biciklo[6.2.0]dec-9-on és 1-fenil-1,7-diaza-

spiro[3.5]nonán-2-on reakciójával, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

36. példa

5 (1RS,8RS,9RS)-7-Biciklo[6.2.0]dec-9-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-fumarát (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 144 °C, MS: m/e=339,4 (M+H⁺)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint (1RS,8RS,9RS)-7-biciklo[6.2.0]dec-9-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on redukciójával, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

37. példa

15 (3RS)-2-[7-(Cisz(4-izopropil-ciklohexil))-2-oxo-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]non-3-il]-izoindol-1,3-dion-fumarát (1:1)

1,00 g (3,35 millimól) cisz[1-(4-izopropil-ciklohexil)-piperidin-4-ilidén]-fenil-amint és 678 mg (6,70 millimól) trietil-amint 50 ml dietil-éterben oldunk és 0 °C-on 1,5 g (6,7 millimól) 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-acetil-klorid 10 ml tetrahidrofuránal kiegészített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, a trietil-ammonium-kloridot leszűrjük, a szűrletet vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen végzett kromatografálás és 40:10:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát/trietil-amin eleggyel végrehajtott eluálás után 551 mg cím szerinti bázist kapunk (kitermelés 34%), amelyet éterből fumarátsója alakjában csapunk ki. Olvadáspont: 208 °C, MS: m/e=486,3 (M+H⁺).

38. példa

35 (3RS)-7-[Cisz(4-izopropil-ciklohexil)]-3-metoxi-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-fumarát (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: 148 °C, MS: m/e=371,3 (M+H⁺)] a 37. példában ismertetett általános eljárás szerint cisz[1-(4-izopropil-ciklohexil)-piperidin-4-ilidén]-fenil-aminból és metoxi-acetil-kloridból állítjuk elő.

39. példa

45 (3RS)-3-(Benzil-oxi)-7-[cisz(4-izopropil-ciklohexil)]-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-fumarát (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: 138 °C, MS: m/e=447,3 (M+H⁺)] a 37. példában ismertetett általános eljárás szerint cisz[1-(4-izopropil-ciklohexil)-piperidin-4-ilidén]-fenil-aminból és benzil-oxi-acetil-kloridból állítjuk elő.

40. példa

55 (RS)-3,3-Bisz(hidroxi-metil)-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=407,4 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint 1,3-dihidro-4-metil-2H-indén-2-onból és 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

41. példa

3,3-Bisz(hidroxi-metil)-7-indan-2-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=393,3 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint 1,3-dihidro-2H-inden-2-onból és 3,3-bisz(hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

42. példa

(2RS,4aSR,8aRS)-7-(Dekahidronaftalin-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=353,3 (M+H⁺)] az aa. példában ismertetett általános eljárás szerint (2RS,4aSR,8aRS)-1-(dekahidronaftalin-2-il)-4-(fenil-amino)-piperidin-4-karbonitrilből állítjuk elő. A kiindulási anyagot az ac., illetve ad. példában ismertetett általános eljárás szerint (2RS,4aSR,8aRS)-dekahidronaftalin-2-il-aminból állítjuk elő.

43. példa

(2RS,4aSR,8aRS)-7-(Dekahidronaftalin-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: 195–196 °C, MS: m/e=339,4 (M+H⁺)] a 4. példában ismertetett általános eljárás szerint (2RS,4aSR,8aRS)-1-(dekahidronaftalin-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

44. példa

[3-(Hidroxi-metil)-7-indan-2-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]non-3-il]-metanol-hidroklorid (1:1)

110 mg (0,28 millimól), a 41. példa szerint előállított 3,3-bisz(hidroxi-metil)-7-indan-2-il-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-t 6 ml dietil-éterben és 8 ml tetrahidrofuranban oldunk és az oldatot szobahőmérsékleten 55 mg lítium-alumínium-hidrid és 190 mg alumínium-triklorid 20 ml dietil-éterrel képezett elegyéhez adjuk. A reakcióelegyet egy órán át keverés közben forraljuk, lehűtjük és a reakciót 7 ml víz hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. 55 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés 52%), amelyet etil-acetátból sósavas sója alakjában kristályosítunk. Olvadáspont: >140 °C (bomlás), MS: m/e=379,4 (M+H⁺).

45. példa

3,3-Bisz(hidroxi-metil)-7-[cisz(4-izopropil-ciklohexil)]-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >245 °C, MS: m/e/401,5 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint 4-izopropil-ciklohexanonból és 3,3-bisz(hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő. A kívánt terméket a transz-sztereoizomertől szilikagélén végzett kromatografálással és diklór-metán/6 térfogat% metanol eleggyel végrehajtott eluálással választjuk el.

46. példa

(RS)-7-(2-Oxo-1,2-difenil-etil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on

0,23 g (1 millimól) 2-klór-1,2-difenil-etanon, 0,2 g (0,9 millimól) 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on és 0,23 g nátrium-hidrogén-karbonát 2-butanonnal képezett elegyét keverés közben 4 órán át forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot szilikagélén végzett kromatografálással és 1:2 térfogatarányú etil-acetát/ciklohexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 0,33 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés 87%, MS: m/e=411,3 (M+H⁺).

47. példa

[3-(Hidroxi-metil)-7-(cisz- és -(transz-4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]non-3-il]-metanol-hidroklorid (1:1) keveréke

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >126 °C, MS: m/e=387,3 (M+H⁺)] a 44. példában ismertetett általános eljárás szerint 3,3-bisz(hidroxi-metil)-7-(4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

48. példa

(RS)- [3-(Hidroxi-metil)-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]non-3-il]-metanol-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >154 °C, MS: m/e=393,3 (M+H⁺)] a 44. példában ismertetett általános eljárás szerint 3,3-bisz(hidroxi-metil)-7-(4-metil-indan-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

49. példa

(RS)- és (SR)-3-(Hidroxi-metil)-7-[(RS)-4-metil-indan-2-il]-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1) keveréke

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=377,3 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint 4-metil-indán-2-onból és 3-(hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

50. példa

(RS)-3-(Hidroxi-metil)-7-(transz-4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: 218–222 °C, MS: m/e=371,3 (M+H⁺)] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint 4-izopropil-ciklohexanonból és 3-(hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból, majd a cisz-sztereoizomertől szilikagélén végzett kromatografálással és diklór-metán/2 térfogat% metanol eleggyel végrehajtott eluálással történő elválasztással állítjuk elő.

51. példa

(RS)-7-Acenaften-1-il-1-(3-fluor-fenil)-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-fumarát (1:1)

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint (RS)-4-(3-fluor-fenil-amino)-

1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-karbonitrilből, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő. Olvadáspont: 230 °C, MS: m/e=387,3 (M+H)⁺. Fehér szilárd anyag.

52. példa

(RS)-7-Acenaften-1-il-1-(4-klór-fenil)-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-fumarát (1:0,75)

A cím szerinti vegyületet [halványbarna szilárd anyag, olvadáspont: 196 °C, MS: m/e=403,3 (M+H)⁺] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint (RS)-4-(4-klór-fenil-amino)-1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-karbonitrilből, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

53. példa

(RS)-7-Acenaften-1-il-1-(3-klór-fenil)-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-fumarát (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 214 °C, MS: m/e=403,4 (M+H)⁺] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint (RS)-4-(3-klór-fenil-amino)-1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-karbonitrilből, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

54. példa

(RS)-7-Acenaften-1-il-1-(4-fluor-fenil)-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-fumarát (1:1)

A cím szerinti vegyületet [fehér szilárd anyag, olvadáspont: 210 °C, MS: m/e=387,2 (M+H)⁺] az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint (RS)-4-(4-fluor-fenil-amino)-1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-karbonitrilből, majd a bázis és fumársav dietil-éterben végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

A közbelső termékek szintézise

aa. példa

7-Benzil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

136 millimól bróm-ecetsav-metil-észtert refluxálás közben 34 millimól 4-fenil-amino-1-(fenil-metil)-4-piperidin-karbonitril és 170 millimól cink szuszpenziójához adunk. A reakcióelegyet az adagolás befejezése után másfél órán át melegítjük, majd lehűtjük és 45 ml 50 tömeg%-os kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá. A kétfázisú elegyet Celiten® átszűrjük, a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes réteget tetrahydrofuránnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 9,1 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés 87%), amelyet etil-acetát/etanol elegyből hidrokloridsója alakjában kristályosítunk. A 7-benzil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidrokloridot (1:1) szintelen szilárd anyag alakjában izoláljuk. Olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=307,2 (M+H)⁺.

ab. példa

1-Fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

17 millimól 7-benzil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on 300 ml metanolban oldunk, 0,3 g 10 tömeg%-os palládium-szén-katalizátort adunk hozzá és szobahőmérsékleten normálynomáson hidrogénezzük.

- 5 A katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A cím szerinti vegyületet hidrokloridsója alakjában etil-acetát/etanol elegyből kristályosítjuk. Szintelen szilárd anyag alakjában 3,5 g 1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidrokloridot (1:1) kapunk, kitermelés 81%.
- 10 Olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=216 (M⁺).

ac. példa

1-Biciklo[3.3.1]non-9-il-piperidin-4-on

- 2,26 g (16,2 millimól) 1-biciklo[3.3.1]non-9-il-amint
- 15 40 ml etanolban oldunk. Az oldathoz 224 mg (1,62 millimól) kálium-karbonát és 6 g (22,4 millimól) 1-etil-1-metil-4-oxo-piperidinium-jodid 15 ml vízzel képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet 75 percen át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd 100 ml vizet adunk hozzá. Az etanolt vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 2×100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 100 ml konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélén végzett kromatográfiás és 4:1 térfogatarányú toluol/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálás után halványsárga olaj alakjában 2,99 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 83%, MS: m/e=221 (M⁺).

ad. példa

1-Biciklo[3.3.1]non-9-il-4-(fenil-amino)-piperidin-4-karbonitril

- 2,99 g (13,5 millimól) 1-biciklo[3.3.1]non-9-il-piperidin-4-on 15 ml ecetsavban oldunk. Az oldathoz 0 °C-on 1,36 ml (14,9 millimól) anilint és 1,44 ml (13,5 millimól) trimetil-szilil-cianidot adunk. A reakcióelegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük, hideg ammónium-hidroxid-oldatba [víz/28 térfogat% ammónia; 30 ml/50 ml] öntjük és 2×100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 100 ml konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélén végzett kromatográfiás és 4:1 térfogatarányú toluol/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálás után halványsárga szilárd anyag alakjában 3,18 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés 73%. Olvadáspont: 168 °C, MS: m/e=324,4 (M+H)⁺.

ae. példa

Cisz[1-(4-izopropil-ciklohexil)-piperidin-4-ilidén]-fenil-amin

- 50 5,0 g (23,4 millimól) cisz[1-(4-izopropil-ciklohexil)-piperidin-4-on, 3,3 g (35,3 millimól) piridin és 20 g molekulaszita (0,4 nm) 100 ml pentánnal képezett elegyét szobahőmérsékleten 6 napon át keverjük. A molekulaszitát leszűrjük és az oldószert eltávolítjuk.
- 55 A nyersteget a következő lépéseknél további tisztítás nélkül használjuk fel.

af. példa

7-Benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

60

0,7 millimól 7-benzil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on 4 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatát –75 °C-on 2 millimól lítium-diizopropil-amid, 2 millimól N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamin és 5 ml tetrahydrofurán oldatához adjuk. A reakcióelegyet egy órán át –78 °C-on keverjük, az elegyen 5 percen át gáz alakú formaldehidet buborékolatunk keresztül és a keverést további egy órán át folytatjuk. A reakciót 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával leállítjuk és az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat összegyűjtjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 50:1 térfogatarányú diklór-metán/metanol eleggyel eluáljuk. A bázis alakjában kapott cím szerinti vegyület hidrokloridsóját etanol és etil-acetát elegyből kristályosítjuk. Szintelen szilárd anyag alakjában 65 mg 7-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidrokloridot (1:1) kapunk, kitermelés 25%. Olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=367,2 (M⁺+H).

ag. példa

(RS)-7-Benzil-3-(hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >117 °C, MS: m/e=337,2 (M⁺+H)] az af. példa szerinti eljárással melléktermékként kapjuk. Szintelen szilárd anyag alakjában 60 mg (RS)-7-benzil-3-(hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidrokloridot (1:1) kapunk, kitermelés 25%.

ah. példa

3,3-Bisz(hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on-hidroklorid (1:1)

A cím szerinti vegyületet [olvadáspont: >250 °C, MS: m/e=277,2 (M+H⁺)] az ab. példában ismertetett általános eljárás szerint 7-benzil-3,3-bisz(hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

ai. példa

(RS)-3-(Hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on

A cím szerinti vegyületet [sárga olaj, MS: m/e=247,3 (M+H⁺)] az ah. példában ismertetett általános eljárás szerint (RS)-7-benzil-3-(hidroxi-metil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-onból állítjuk elő.

A. példa

A gyógyszergyártás szokásos módszereivel alábbi összetételű tablettákat készítünk:

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
Hatóanyag	5
Laktóz	45
Kukoricakeményítő	15
Mikrokristályos cellulóz	34
Magnézium-sztearát	1
Tabletta össztömege:	100

B. példa

Alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
5 Hatóanyag	10
Laktóz	155
Kukoricakeményítő	30
Talkum	5
Kapszula töltőtömege:	200

10 A hatóanyagot, laktózt és kukoricakeményítőt előbb keverőberendezésben összekeverjük, majd őrlőberendezésbe visszük át. A keveréket a keverőberendezésbe visszavisszük, a talkumot hozzáadjuk és alaposan összekeverjük. A keveréket gépi úton keményszeltin kapszulákba töltjük.

C. példa

Alábbi összetételű kúpokat készítünk:

Komponens	Mennyiség, mg/kúp
20 Hatóanyag	15
Kúpmassza	1285
Össztömeg:	1300

25 A kúpmasszát üveg- vagy acéltartályban megömlesztjük, alaposan átkeverjük és 45 °C-ra hűtjük. Ezután a finoman porított hatóanyagot hozzáadjuk, a teljes diszpergálódásig keverjük. A keveréket megfelelő méretű kúpformákba öntjük és lehűlni hagyjuk. A kúpokat a formákból kivesszük és egyenként viaszospapírba vagy fémfóliába csomagoljuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek –
a képletben

- R¹ jelentése adott esetben kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy –C(O)O–(kis szénatomszámú alkil)-csoporttal helyettesített 6–12 szénatomos cikloalkilcsoport; adott esetben kis szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített indan-1-il- vagy indan-2-il-csoport; acenaften-1-il-, biciklo[3.3.1]non-9-il-, oktahidroinden-2-il-, 2,3-dihidro-1H-fenalen-1-il-, 2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-fenalen-1-il-, dekahidroazulen-2-il-, biciklo[6.2.0]dec-9-il-, dekahidronaftalin-1-il-, dekahidronaftalin-2-il-, tetrahidronaftalin-1-il-, tetrahidronaftalin-2-il- vagy 2-oxo-1,2-difenil-etil-csoport;
- 50 R² jelentése =O vagy hidrogénatom;
- R³ jelentése hidrogénatom, izoindolil-1,3-dion-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-, amino-, benzil-oxi-, –CH₂OR⁵ vagy –CH₂N(R⁵)₂ csoport;
- 55 R⁴ jelentése hidrogénatom vagy –CH₂OR⁵;
- R⁵ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;
- Ⓐ jelentése adott esetben kis szénatomszámú alkil-, halogén- vagy alkoxihelyettesítőt hordozó ciklohexil- vagy fenilcsoport –,
- 60

racém keverékeik és a megfelelő enantiomerek, valamint e vegyületek gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R¹ jelentése 6–9 szénatomos cikloalkil- vagy dekahidronaftalin-2-il-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

3,3-bisz(hidroxi-metil)-7-cisz(4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on;

7-cisz(4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on;

7-cisz(4-izopropil-ciklohexil)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán;

7-ciklononil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on;

7-ciklononil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán;

7-ciklooktil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on;

7-cikloheptil-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on; és

(2RS,4aSR,8aRS)-7-(dekahidronaftalin-2-il)-1-fenil-1,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-on.

4. Gyógyászati készítmény, amely terápiásan hatékony mennyiségben egy vagy több, az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag alkalmas excipienseket tartalmaz.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, az FQ (OFQ) receptorral összefüggő betegségek, így pszichiátriai, neurológiai és fiziológiai rendellenességek kezelésére, különösen az alábbi indikációkban: szorongás és stressz rendellenességek, depresszió, trauma, Alzheimer-betegség vagy más demenciák által okozott memóriavesztés, epilepszia és konvulziók, akut és/vagy krónikus fájdalomállapotok, hozzászokásos gyógyszerelvonási tünetek, vízgyensúly szabályozása, Na⁺-kiválasztás, artériás vérnyomás-rendellenességek és metabolikus zavarok, köztük elhízás.

6. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

a) valamely (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel redukciós amina-

lunk, a képletekben R¹, R², R³, R⁴ és $\textcircled{A}$ jelentése a fent megadott; vagy

b) (I–1) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (IV) általános képletű imint egy (V) általános képletű karbonsavszármazékkal kondenzálunk, a képletekben R¹, R³, R⁴ és $\textcircled{A}$ jelentése a fent megadott és X jelentése halogénatom; vagy

c) (I–2) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (VI) általános képletű 4-(fenil-amino)-piperidin-4-karbonitrilt vagy 4-(ciklohexil-amino)-piperidin-4-karbonitrilt fém jelenlétében bróm-ecetsav-metil-észterrel kondenzálunk, a képletekben R¹ és $\textcircled{A}$ jelentése a fent megadott; vagy

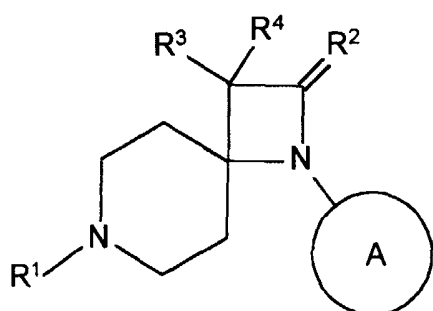
d) (I–3) általános képletű azetidinek előállítása esetén, valamely (I–1) általános képletű vegyületet redukálunk, a képletekben R¹, R³, R⁴ és $\textcircled{A}$ jelentése a fent megadott; vagy

e) $\textcircled{A}$ helyén fenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a megfelelő, $\textcircled{A}$ helyén ciklohexilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettel hidrogénezünk; és

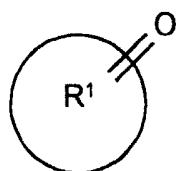
kívánt esetben optikailag tiszta vegyületek előállítása esetén, egy racém keveréket enantiomer komponenseire szétválasztunk és/vagy

egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk.

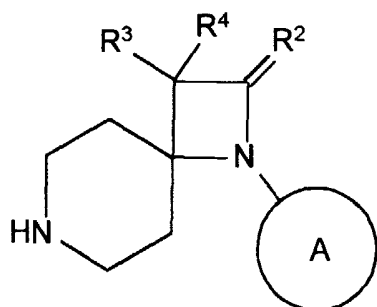
7. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása az orfanin FQ (OFQ) receptorral összefüggő betegségek, köztük pszichiátriai, neurológiai és fiziológiai rendellenességek kezelésére, különösen az alábbi indikációkban: szorongás és stressz rendellenességek, depresszió, trauma, Alzheimer-betegség vagy más demenciák által okozott memóriavesztés, epilepszia és konvulziók, akut és/vagy krónikus fájdalomállapotok, hozzászokásos gyógyszerelvonási tünetek, vízgyensúly szabályozása, Na⁺-kiválasztás, artériás vérnyomás-rendellenességek és metabolikus zavarok (köztük elhízás) kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.



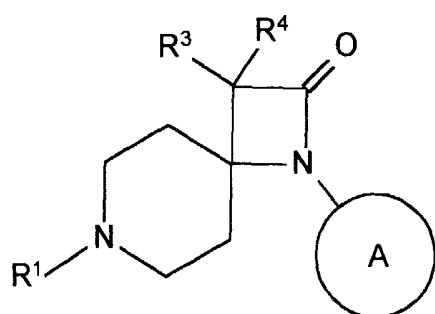
(I)



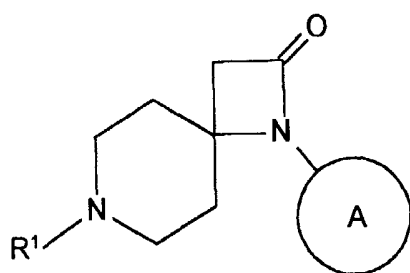
(II)



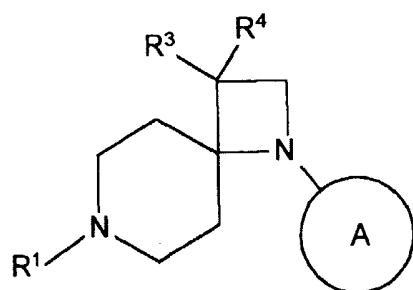
(III)



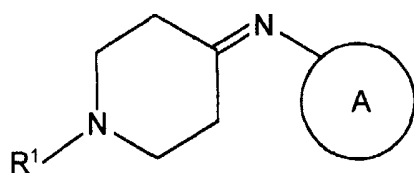
(I-1)



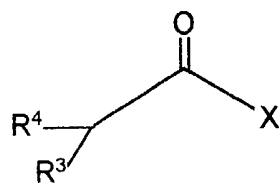
(I-2)



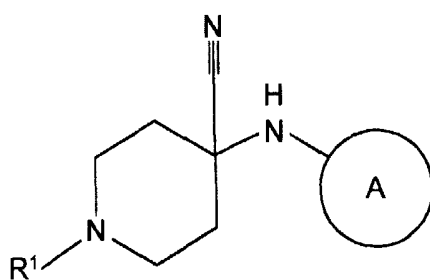
(I-3)



(IV)

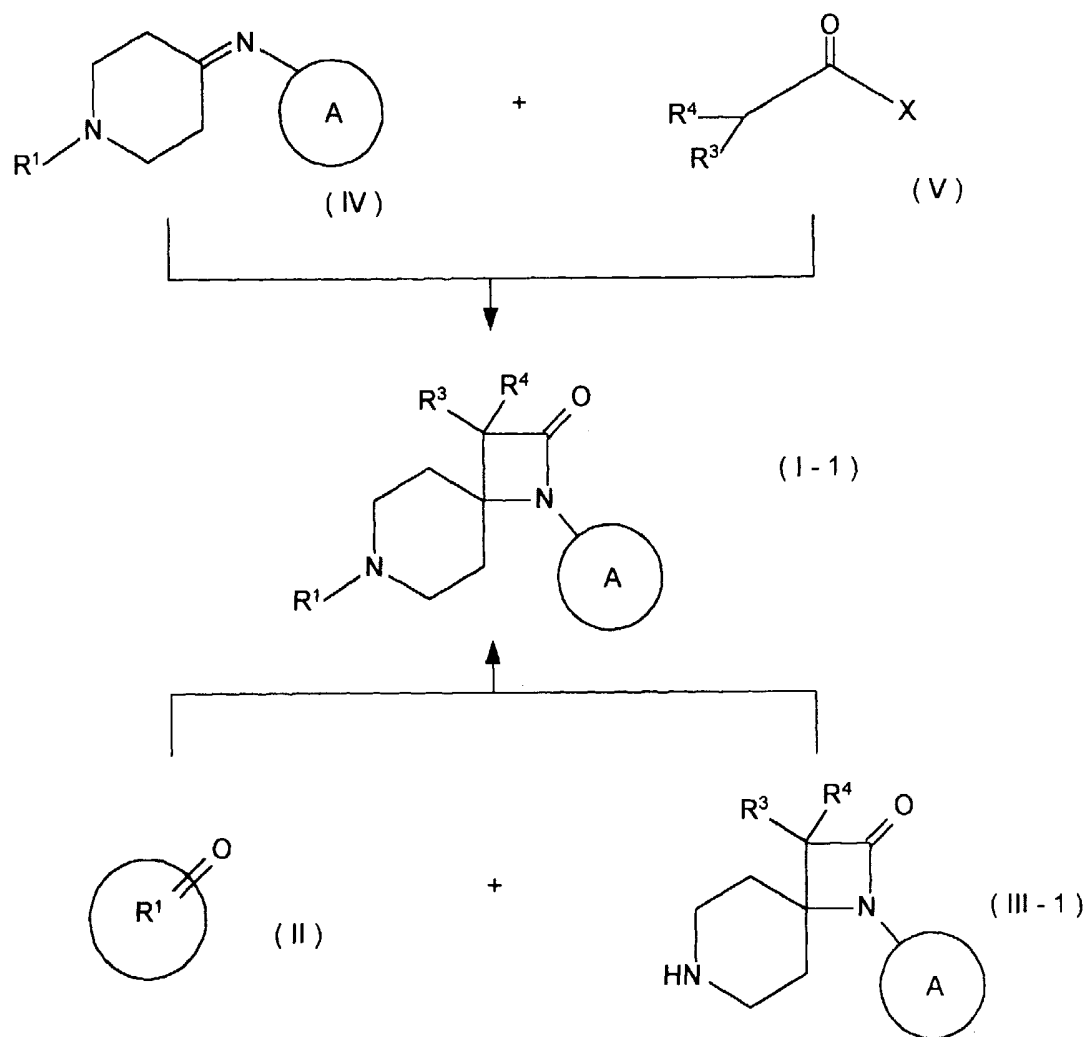


(V)

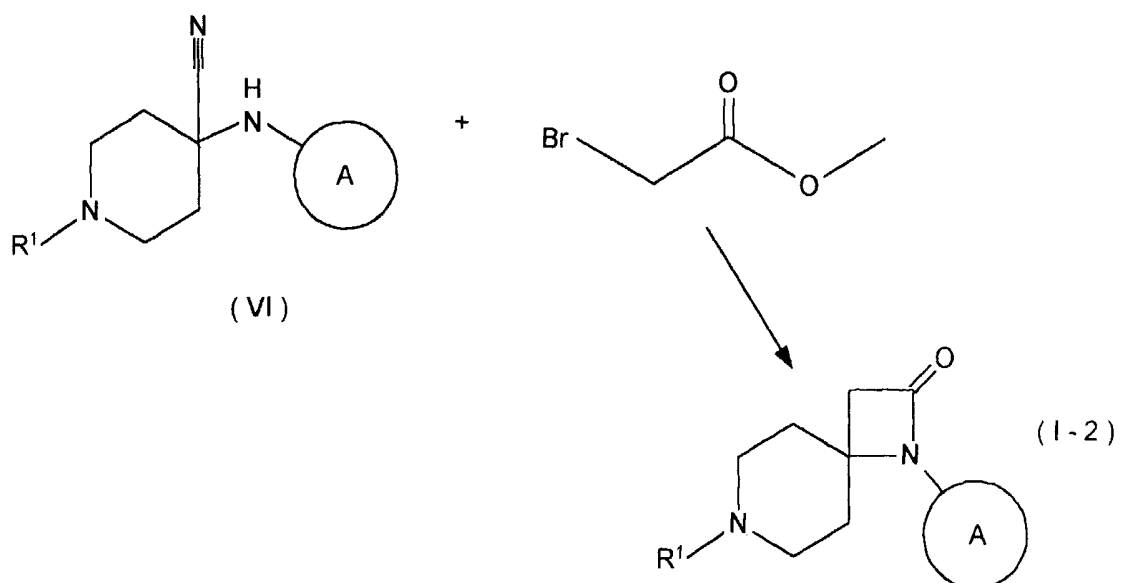


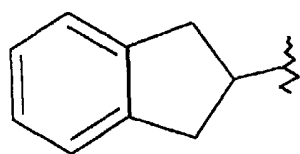
(VI)

1. reakcióséma

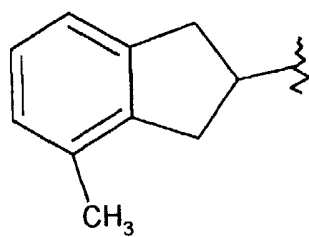


2. reakcióséma

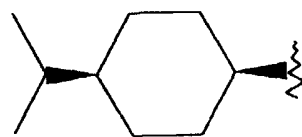




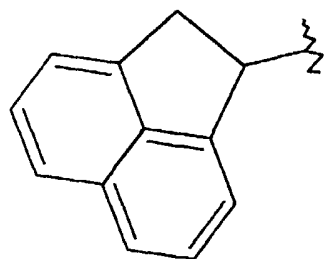
(1)



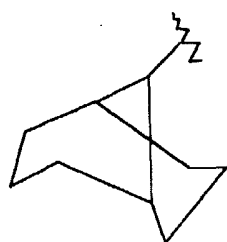
(2)



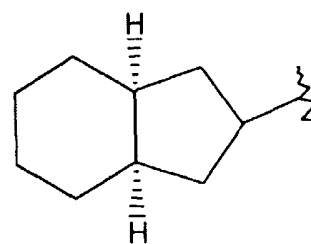
(3)



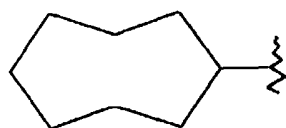
(4)



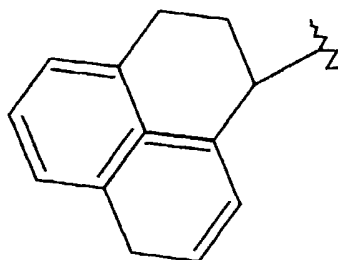
(5)



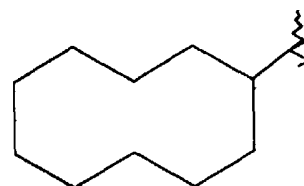
(6)



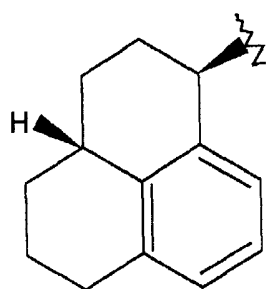
(7)



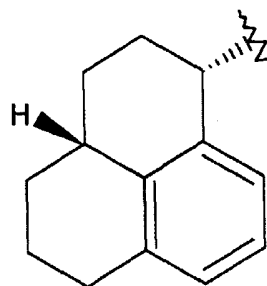
(8)



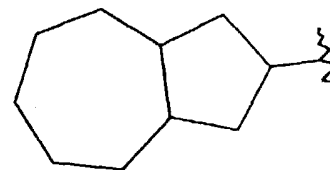
(9)



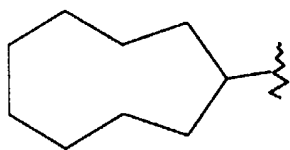
(10)



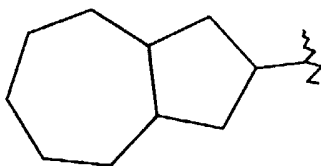
(11)



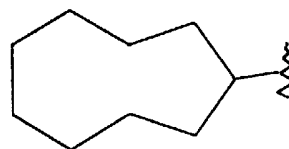
(12)



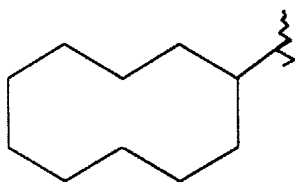
(13)



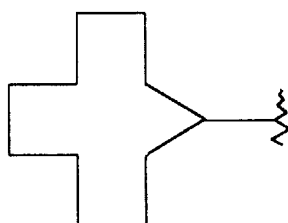
(14)



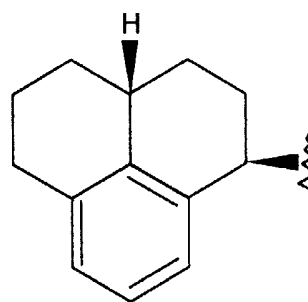
(15)



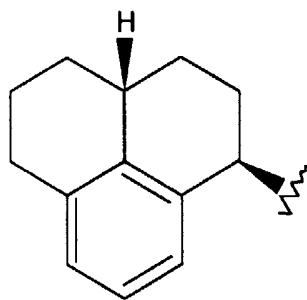
(16)



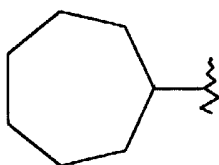
(17)



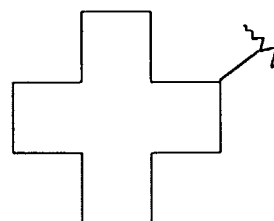
(18)



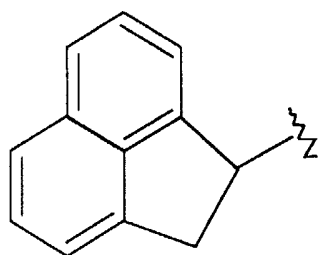
(19)



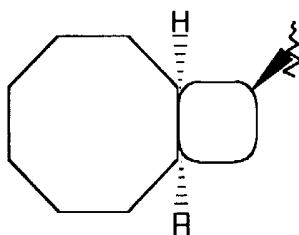
(20)



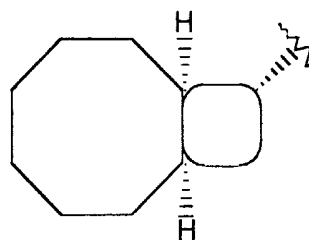
(21)



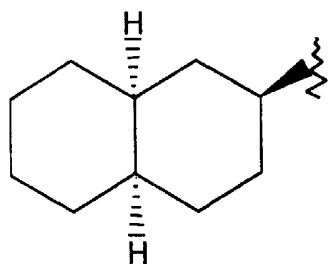
(22)



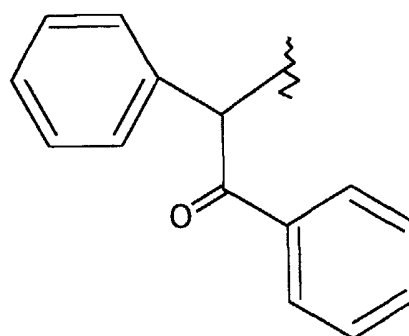
(23)



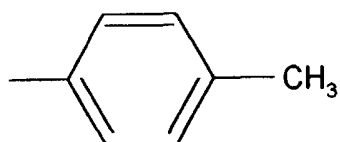
(24)



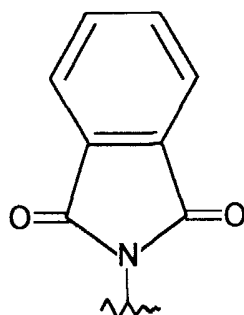
(25)



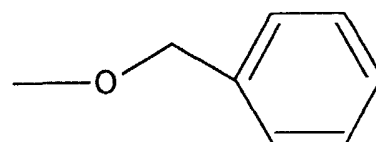
(26)



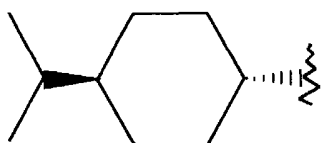
(27)



(28)



(29)



(3a)