

62.844/PA

K I V O N A T

~~A~~ GLUTAMÁT RECEPTORRA HATÓ ~~GYÓGYSZERKÉNT HASZNÁLHATÓ~~

ÚJ 1,4-HELYETTESÍTETT PIPERIDIN-SZÁRMAZÉKOK, eljárás előállításukhoz
halogénálkibet tartalmazó gyógyszerkészítmények
helyén

A találmány új, (I) általános képletű piperidin-származékokra, az előállításukra irányuló eljárásokra és az e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A találmány szerinti piperidin-származékok funkcionálisan befolyásolják a glutamát receptort vagy az ettől függő ioncsatornát.

Az /I/ általános képletben

R¹ jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, adott esetben helyettesített piridin-, adott esetben helyettesített naftalin-, adott esetben helyettesített kinolin-, adott esetben helyettesített izokinolin-, adott esetben helyettesített indol-, adott esetben helyettesített benzotiofén-, adott esetben helyettesített benzofurán-, adott esetben helyettesített tetrahydrokinolin-, adott esetben helyettesített tetrahydro-izokinolin-, adott esetben helyettesített tetralin-, adott esetben helyettesített dihidronaftalin-, adott esetben helyettesített indán-, adott esetben helyettesített indanon-, adott esetben helyettesített tetralon-, adott esetben helyettesített kromen-2-on- vagy adott esetben helyettesített naftokinon-gyűrű,
 Z jelentése oxigén-, kénatom, -SO- vagy =SO₂ csoport,

X jelentése $-\text{CH}_2/\text{m}-\text{CR}^2\text{R}^3-\text{CH}_2/\text{p}$ vagy
 $-\text{CH}_2/\text{m}-\text{CHR}^2-\text{CH}_2/\text{g}-\text{CHR}^3-\text{CH}_2/\text{p}$
 csoport,

B jelentése $=\text{CH}-\text{R}^4$ csoport és

m, p, g értéke 0, 1, 2 vagy 3,

R^2 és R^3 azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom,
 hidroxi-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy
 1-6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport,

R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos
 alkilcsoport, egy (a) képletű csoport vagy egy adott esetben
 egy-három azonos vagy különböző helyettesítőt tartalmazó
 fenil-, benzil-, benzoil-, α -hidroxi-benzil-, piridinil-
 vagy naftoil-csoport és

Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-\text{NH}-$ csoport.

Jellemző ábra: (I) képlet. (a)

Handwritten signature

62.844/PA

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A GLUTAMÁT RECEPTORRA HATÓ ~~GYÓGYSZERKÉNT HASZNÁLHATÓ~~ /

ÚJ 1,4-HELYETTESÍTETT PIPERIDIN-SZÁRMAZÉKOK, *előkészítési*

*előállításukra és a vegyületeket tartalmazó gyógyszer-
készítményekre*

A találmány új piperidin-származékokra, az előállításukra irányuló eljárásra és az e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A piperidin-származékokról ismert, hogy farmakológiai hatásokat fejtenek ki és alkalmasak pl. pszichotróp és agyi érrendszeri zavarok kezelésére. Meglepő módon most azt találtuk, hogy a találmány szerinti piperidin-származékok funkcionálisan befolyásolják a glutamát receptort vagy az ettől függő ioncsatornát.

A találmány tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű vegyületek, valamint fiziológiailag elviselhető sóik és izomereik; e képletben

R¹ jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, adott esetben helyettesített piridin-, adott esetben helyettesített naftalin-, adott esetben helyettesített kinolin-, adott esetben helyettesített izokinolin-, adott esetben helyettesített indol-, adott esetben helyettesített benzotiofén-, adott esetben helyettesített benzofurán-, adott esetben helyettesített tetrahidrokinolin-, adott esetben helyettesített tetrahydro-izokinolin-, a-

dott esetben helyettesített tetralin-, adott esetben helyettesített dihidronaftalin-, adott esetben helyettesített indán-, adott esetben helyettesített indanon-, adott esetben helyettesített tetralon-, adott esetben helyettesített kromen-2-on- vagy adott esetben helyettesített naftokinon-gyűrű,

Z jelentése oxigén-, kénatom, $-SO-$ vagy $=SO_2$ csoport,

X jelentése $-(CH_2)_m-CR^2R^3-(CH_2)_p$ vagy
 $-(CH_2)_m-CHR^2-(CH_2)_g-CHR^3-(CH_2)_p$
 csoport,

B jelentése $=CH-R^4$ csoport és

m, p, g értéke 0, 1, 2 vagy 3,

R^2 és R^3 azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport,

R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, egy (a) képletű csoport vagy egy adott esetben egy-három azonos vagy különböző helyettesítőt, így 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxicsoportot, halogénatomot, hidroxics csoportot, $-CF_3$ vagy $-O-CF_3$ csoportot tartalmazó fenil-, benzil-, benzoil-, α -hidroxibenzil-, piridinil- vagy naftoil-csoport és

Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-NH-$ csoport.

Az R^1 helyettesítő egy-háromszorosán helyettesítve lehet a következő, azonos vagy különböző csoportokkal:

1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, nitrocsoport, hidroxics csoport, $-CF_3$ vagy $-O-CF_3$ csoport, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, formil-,

1-4 szénatomos alkil-karbonil-, fenil-, fenoxi-, benzil-,
-N(R⁵)(R⁶) vagy -SO₂-N(R⁵)(R⁶) csoport,

ahol

R⁵ és R⁶ jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogén-
atom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy 1-6 szénatomos
alkanoil-csoport vagy a nitrogénatommal együtt 5- vagy 6-ta-
gú telített vagy telítetlen heterocsoportot képez, amely
egyszeresen vagy többszörösen 1-4 szénatomos alkil- vagy fe-
nilcsoporttal lehet helyettesítve és egy további O-, N- vagy
S-atomot tartalmazhat.

Utóbbiakra példaként a következő csoportokat nevezzük
meg:

piperidin-, pirrolidin-, morfolin-, tiomorfolin-, piper-
azin-, N-metil-piperazin-, 2,6-dimetil-morfolin-, fenil-pi-
perazin-gyűrű /mint telített heterociklus/ ill. imidazol-,
pirazol-, pirrol- vagy triazol-gyűrű /mint telítetlen hete-
rociklus/.

A "halogén" megjelölés fluor-, klór-, bróm- vagy jód-
atomra vonatkozik.

Az alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú lehet,
amilyen pl. a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-,
izobutil-, szek.butil-, pentil-, izopentil- és hexilcsoport.
Az 1-6 szénatomos alkanoil-csoport egyenes vagy elágazó láncú
alifás karbonsavakból vezethető le, amilyen pl. a hangyasav,
ecetsav, propionsav, vajsav, trimetil-ecetsav vagy a kapron-
sav.

Ha R¹ helyettesített, a helyettesítő tetszőleges helyet
foglalhat el. R¹ csoportként a következőket nevezzük meg:

piridin-2-il-, piridin-3-il-, piridin-4-il-, 1-naftil-, 2-naftil-, izokinolin-5-il-, izokinolin-4-il-, izokinolin-6-il-, kinolin-4-il-, kinolin-5-il-, kinolin-6-il-, 1,2,3,4-tetrahidro-5-naftil-, 1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil-, 7,8-dihidro-2-naftil-, 7,8-dihidro-1-naftil-, kromen-2-on-7-il-, kromen-2-on-4-il-, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftil-, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftil-, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil-, indan-4-il-, indan-5-il-, indan-1-on-4-il-csoport és naftokinon-maradék.

Z jelentése előnyösen oxigénatom és X jelentése előnyösen 1-4 szénatomos alkilénecsoport, amely egyenes vagy elágazó láncú és tetszőleges helyzetben helyettesített lehet. Különösen előnyösek a hidrált vagy nemhidrált naftil-származékokkal kialakított kombinációk.

A fiziológiailag elviselhető sók szervetlen és szerves savakból vezethetők le. Megfelelők az olyan szervetlen savak, amilyen pl. a hidrogénklorid, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav vagy az olyan szervetlen savak, mint pl. az alifás mono- vagy dikarbonsavak /így a hangyasav, ecetsav, maleinsav, fumársav, borostyánkősav, tejsav, borkősav, citromsav, oxálsav, glioxilsav/ vagy a szulfonsavak, pl. az 1-4 szénatomos alkán-szulfonsavak /amilyen a metán-szulfonsav/ vagy az adott esetben halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített benzol-szulfonsavak, amilyen a p-toluol-szulfonsav.

Ha sav-funkció van jelen, sóként a szerves és szervetlen bázisokkal képezett fiziológiailag elviselhető sók nevezhetők meg, amilyenek pl. a jól oldható alkáli- és



alkáli földfém sók. Bázisként pl. a következők említhetők: N-metil-glukamin; dimetil-glukamin; etil-glukamin; lizin; 1,6-hexadiamin; etanol-amin; glukózamin; szarkozin; szerin; trisz-hidroxi-metilamino-metán; amino-propán-diol; Sovak-bázis; 1-amino-2,3,4-bután-triol.

Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartoznak a lehetséges optikai izomerek és ezek keverékei.

Az (I) általános képletű vegyületeket és fiziológiailag elviselhető sóikat ismert módon állítjuk elő, a következő eljárásokkal:

a) egy (II) általános képletű vegyületet - e képletben R^1 és Z jelentése a megadott - egy (III) általános képletű vegyülettel - amelyben X és B jelentése a megadott és A jelentése kilépő csoport - reagáltatunk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet - e képletben X, R^1 és Z jelentése a megadott és A jelentése kilépő csoport - egy (V) általános képletű aminnal - e képletben B jelentése a megadott - reagáltatunk, vagy

c) egy (VI) általános képletű epoxidot - e képletben R^1 , Z és m jelentése a megadott - egy (V) általános képletű aminnal - e képletben B jelentése a megadott - reagáltatunk, vagy

d) egy (VII) általános képletű vegyületet - e képletben X és B jelentése a megadott - Mitsunobu szerint egy R^1 -OH általános képletű vegyülettel - e képletben R^1 jelentése a megadott - reagáltatunk,

majd kívánt esetben egy karbonilcsoportot redukálunk,

vagy egy hidroxicsoportot észterezünk vagy éterezünk, vagy fiziológiailag elviselhető sókat képzünk vagy az izomereket szétválasztjuk.

Az A kilépő csoport nukleofil helyettesítését az a) és b) eljárás szerint szokásos módon végezzük, a reakciókörülmények között közömbös szerves oldószerben, bázisos közegben. A kilépő csoportként megfelelő pl. egy halogénatom (így a klór-, bróm- vagy jódatom), vagy szerves szulfonsav-észter-maradékok, így egy alkán-szulfonsav maradék (pl. mezilát, triflát) vagy egy aromás szulfonsav-maradék (így a toluol-szulfonsav- vagy a bróm-benzol-szulfonsav-maradék).

Közömbös szerves oldószerként megfelelők a poláris oldószerek (mint a dimetil-formamid, dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid) vagy az alkoholok (így az etanol, metanol) vagy a gyűrűs éterek (így a dioxán, tetrahydrofuran), a halogénezett szénhidrogének, aromás szénhidrogének vagy az előbbieken felsorolt oldószerek elegyei.

Bázisként megfelelők a szervetlen és szerves bázisok. Példák a szervetlen bázisokra az alkáli- és alkáli földfém-hidroxidok, -karbonátok-, -hidrogénkarbonátok vagy -alkoholátok. Példák a szerves bázisokra a terciér szerves aminok, így a tripropil-amin, trietil-amin, N-alkil-morfolin, N-alkil-piperidin, Hünig-bázis, 1,4-diazabiciklo(2,2,2)oktán és 1,5-diazabiciklo(5,4,0)undec-5-én.

A reakció hőmérséklete a szobahőmérséklet és az oldószer forráshőmérséklete között választható meg.

A c) eljárás pl. protikus oldószerekben - így alkoholokban - hajtható végre (adott esetben a forráshőmérsékletig)

emelt hőmérsékleten.

A Mitsunobi reakció - d) eljárás - trifenil-foszfin és azo-dikarbonsav-etilészter jelenlétében közömbös oldószerekben hajtható végre magasabb hőmérsékleten vagy szerves sav jelenlétében szobahőmérsékleten /Synthesis 1, 1981/. A karbonilcsoport redukciója a szokásos redukálószerekkel végezhető, pl. nátrium-bórhidriddel a megfelelő hidroxivagyületté vagy trimetil-szilánnal és trifluor-ecetsavval szobahőmérsékleten a metilén-vagyületté.

Az észterezés kívánt esetben ismert módon hajtható végre, egy aktív sav-származékkal - ilyen pl. egy savanhidrid, savhalogenid vagy savimidazolid - való reagáltatással.

A hidroxicsoport tetszőleges éterezése szokásos módon történhet, bázis jelenlétében, pl. metil-jodiddal etilén-glikol-dimetil-éterben nátrium-hidrid jelenlétében végzett reagáltatással.

Az (I) általános képletű vegyületek a reakcióelegyből ismert módon különíthetők el és tisztíthatók. A savaddíciós sók a szokásos módon alakíthatók át szabad bázisokká és ez utóbbiakból kívánt esetben ismert módon fiziológiailag elviselhető savaddíciós sók képezhetők pl. úgy, hogy az oldatot a kívánt sav tömény oldatával hozzuk össze.

Ha az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több királis atomot tartalmaznak, az optikailag aktív vegyületek optikailag aktív kiindulási anyagokból kiindulva vagy ismert módon a racemátokból állíthatók elő.

Az enantiomerek szétválasztása történhet pl. optikailag aktív hordozóanyagokat tartalmazó oszlopokon végzett kroma-

tográfiaival vagy optikailag aktív savakkal való reagáltatással és ezt követő frakcionált kristályosítással.

Az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elviselhető sóik gyógyszerként alkalmazhatók annak következtében, hogy funkcionálisan befolyásolják a glutamát-receptort vagy az attól függő ioncsatornát.

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatékonyságát a következő vizsgálat szerint határozzuk meg.

Hímmemű, 18-22 g tömegű NMRI egereket ellenőrzött körülmények között tartunk (6-18 órás világos/sötét ritmus, szabad táplálék- és vízfogyasztás) és véletlenszerűen csoportokba sorolunk. A csoportok 5-16 állatból állnak. A csoportok megfigyelését 8 és 13 óra között végezzük.

AMPA-t injektálunk szabadon mozgó egerek bal agykamrájába. A bevitel agykanülből és egy ehhez csatlakozó saválló acél szerkezetből álló berendezés segítségével történik, amely utóbbi az injektálás mélységét 3,2 mm-re korlátozza. A szerkezetet egy injekciós pumpával kötöttük össze. Az injekciós tűt a koponya felületére merőlegesen vezettük be a Montemurro-Dukelow koordináták szerint. Az állatokat a klonikus ill. tonikus görcsök fellépéséig (max. 180 másodperc) figyeltük meg. Görcsnek tekintettük azokat a klonikus mozgásokat, amelyek 5 másodpercnél hosszabb időn át tartanak. A klonikus görcsök kezdetét végpontnak tekintettük a görcsküszöb meghatározásához. A görcsküszöb 50 %-os emeléséhez ill. csökkentéséhez szükséges dózist /THRD₅₀/ 4-5 kísérlettel határoztuk meg. A THRD₅₀ és a megbízhatósági határértékeket regressziós elemzéssel határoztuk meg.

E kísérletek eredményei arra mutatnak, hogy az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik befolyásolják az AMPA receptorok funkcionális zavarait. Ezért alkalmasak olyan gyógyszerek előállítására, amelyekkel tünetileg és megelőző jelleggel kezelhetők az AMPA receptor komplex funkciója változásaiból eredő megbetegedések.

A találmány szerinti vegyületekkel végzett kezelés akadályozza ill. késlelteti a betegség következményeként sejtkárosodás és funkciózavarok fellépését és csökkenti az ezek eredményeként jelentkező tüneteket.

A serkentő aminosavak diszfunkciója ill. a megváltozott glutamáterg neurotranszmisszió által kiváltható betegségek körébe tartoznak pl. a következők:

- neurodegeneratív zavarok, pl. Parkinson-kór, Huntington-kór, Alzheimer-kór, dementia senilis, többszörös infarktusra visszavezethető dementia, AIDS által okozott dementia, AIDS eredetű enkefalopátia, amiotróf laterálszklerózis, olivopontocerebelláris degenerálódás, epilepszia;
- hipoglikémia, hipoxia, ischémia és az energia-anyagcsere zavarai által kiváltott sejtkárosodások;
- az agykárosodás hatására fellépő neuronális károsodások, így gutaütés, agyi trauma és aszfixia, valamint
- pszichotikus állapotok, skizofrénia, pánikbetegség, fájdalmak, migrén és hányás.

Egyes funkciózavarok - így az emlékezés zavarai (amnézia), a tanulási folyamat zavarai, álmatlanság és a függést kiváltó szerek (pl. nyugtatók, hallucinogének, alkohol, kokain és opiátok) krónikus szedése után fellépő megvonási je-

lenségek ugyancsak a glutamáterg neurotranszmisszió funkciózavaraira vezethetők vissza.

Az indikáció a szokásos farmakológiai tesztek segítségével állapítható meg.

Szintén a találmány tárgyát képezik a nevezett vegyületeket tartalmazó gyógyszerek, ezek előállítására és a találmány szerinti vegyületek alkalmazása olyan gyógyszerek előállítására, amelyek alkalmasak a felsorolt betegségek kezelésére és megelőzésére.

A gyógyszereket ismert módon állítjuk elő, mégpedig úgy, hogy a hatóanyagot megfelelő vivő-, segéd- és/vagy adalékanyagokkal hozzuk össze gyógyszerkészítmény alakjában, amely enterálisan vagy parenterálisan vihető be. Az alkalmazás történhet szilárd anyag (kapszula vagy tabletták) alakjában orálisan vagy szublingválisan vagy folyadékalkakban oldat, szuszpenzió, elixír vagy emulzió alakjában ill. rektálisan (kúp alakban) vagy adott esetben szubkután is alkalmazható injekciós oldatok alakjában. A kívánt alakú gyógyszerkészítmény segédanyagaként megfelelnek a szakember számára ismert közömbös szerves és szervetlen vivőanyagok, pl. a víz, zselatin, arabmézga, tejcukor, keményítő, magnézium-sztearát, talkum, növényi olajok, polialkilén-glikolok stb. Adott esetben tartósító-, stabilizáló-, nedvesítőszerek, emulgeátorok vagy sók (az ozmózisnyomás megváltoztatására) vagy pufferek is adagolhatók.

A gyógyszerkészítmények lehetnek szilárd alakúak (pl. tabletták, drazsék, kúpok, kapszulák) vagy folyékony alakúak (pl. oldatok, szuszpenziók vagy emulziók).

Vivőanyagként a felületi feszültséget befolyásoló segédanyagok, pl. az epesav sói vagy állati ill. növényi eredetű foszfolipidek, de ezek keverékei, ill. liposzómák és ezek részei is alkalmazhatók.

Az orális bevitelhez különösen tabletták, drazsék vagy kapszulák felelnek meg, amelyek talkumot és/vagy szénhidrát vivő- vagy kötőanyagokat (ilyen pl. a laktóz, a kukorica- vagy burgonyakeményítő) tartalmaznak. Az alkalmazás történhet folyékony alakban, pl. olyan ivóléként, amelyhez adott esetben édesítőszerrel adtunk.

Parenterális bevitelre különösen injekciós oldatok vagy szuszpenziók alkalmasak, különösen a hatóanyagok polihidroxietoxilezett ricinusolajjal készített vizes oldatai. A hatóanyag dózisa változhat az alkalmazás módja, a beteg kora és testtömege, a kezelendő betegség típusa és súlyossága, valamint hasonló tényezők függvényében. A napi dózis beadható egyszerre, egységdózisként vagy napi dózisként, 2 vagy több adagra elosztva. A vegyületeket 0,05-100 mg hatóanyag dózisegységként fiziológiailag elviselhető vivőanyagban adagoljuk. Általában 0,1-500 mg/nap - előnyösen 0,1-50 mg/nap - dózist alkalmazunk.

Amennyiben a kiindulási vegyületek előállítását nem írjuk le, ezek ismertek vagy ismert vegyületekkel analóg módon vagy az itt leírt eljárásokkal állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását a következő példák szemléltetik.

1. példa

1-{1-[3-(3-Dimetil-amino-fenoxi)-propil]-4-piperidil}-
(4-fluor-fenil)-keton

265 mg 3-dimetil-amino-fenolt 20 ml acetonban szuszpen-
dálunk, hozzáadunk 265 mg kálium-karbonátot és 824 mg (4-
-fluor-fenil)-[1-(3-metil-szulfonil-oxi-propil)-4-piperidil]-
-ketont és 3 órán át argon atmoszférában a visszafolyatás
hőmérsékletén tartjuk az elegyet. A szerves fázist desztill-
láljuk és a maradékot szilikagélen 1:1 metilén-klorid/aceton
eleggyel kromatografáljuk. 375 mg cím szerinti terméket ka-
punk; o.p. 48-50°C.

A (4-fluor-fenil)-1-[1-(3-metil-szulfonil-oxi-propil)-
-4-piperidil]-ketont az irodalomból ismert módszerekkel ál-
lítjuk elő a 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin 3-bróm-propan-
-1-ollal kálium-karbonát jelenlétében dimetil-formamidban
végzett alkilezésével és a kapott termék metán-szulfonsavval
való reagáltatásával, trietil-amin jelenlétében, metilén-
-kloridban.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

{1-[3-(2-dimetil-amino-fenoxi)-propil]-4-piperidil}-(4-flu-
or-fenil)-keton,

{1-[3-(4-dimetil-amino-fenoxi)-propil]-4-piperidil}-(4-flu-
or-fenil)-keton,

{1-[3-(3-morfolino-fenoxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-
-fenil)-keton,

O.p.: 110-111°C,

{1-[3-(1-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-
-keton,

O.p.: 61-64°C,

{1-[3-(2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-
-keton,

O.p.: 114-115°C,

{1-[3-(3-dibutilamino-fenoxi)-propil]-4-piperidil}-(4-flu-
or-fenil)-keton,

{1-[3-(2-nitro-1-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-
-fenil)-keton,

{1-[3-(1-nitro-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-
-fenil)-keton,

O.p.: 137-138°C,

{1-[3-(2,4-dinitro-1-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-
-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(3-anilino-fenoxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fe-
nil)-keton,

O.p.: 75-78°C,

{1-[3-(1-bróm-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-

-fenil)-keton,

O.p.: 97-100°C,

{1-[3-(4-klór-1-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-
-fenil)-keton,

{1-[3-(3-acetil-amino-fenoxi)-propil]-4-piperidil}-(4-flu-
or-fenil)-keton,

O.p.: 108-11°C,

(4-fluor-fenil)-{2-[3-(5-izokinolil-oxi)-propil]-4-piperi-
dil}-keton,

O.p.: 31-33°C,

(4-fluor-fenil)-{1-[3-(3-piridil-oxi)-propil]-4-piperidil}-
-keton,

O.p.: 52-55°C,

(4-fluor-fenil)-{1-[3-(3-(N-metil-anilino)-fenoxi)-propil]-
-4-piperidil}-keton,

O.p.: 75-77°C,

4-{3-[4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidil]-propoxi}-indan-1-on,

O.p.: 126-127°C,

5-{3-[4-(fluor-benzoil)-1-piperidil]-propoxi}-3,4-dihidro-
naftalin-1(2H)-on (olaj),



{1-[3-(7,8-dihidro-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

O.p.: 72-74°C,

{1-[3-(7,8-dihidro-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(3,4-difluor-fenil)-keton,

{1-[3-(7,8-dihidro-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(3,4-dimetoxi-fenil)-keton,

(4-fluor-fenil)-{1-[3-(2-(1H-imidazol-1-il)-fenoxi)-propil]-3-piperidil}-keton (olaj),

(4-fluor-fenil)-{1-[3-(4-hidroxi-3,5-di-terc.-butil)-fenoxi)-propil]-4-piperidil}-keton,

7-{3-[4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidil]-propoxi}-2H-kromen-2-on,

O.p.: 128-129°C,

7-{3-[4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidil]-propoxi}-4-metil-2H-kromen-2-on,

O.p.: 139-140°C,

4-{3-[4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidil]-propoxi}-2H-kromen-2-on,

O.p.: 132-133°C,



{1-[3-(6-bróm-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

O.p.: 126-127°C,

{1-[3-(2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(3,4-dimetoxi-fenil)-keton,

O.p.: 107-108°C.

2. példa

1-{1-[3-(3-Dimetil-amino-fenoxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-metanol

384 mg {1-[3-(3-dimetil-amino-fenoxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-ketont szobahőmérsékleten részletekben hozzáadunk egy oldathoz, amely 15 ml etanolban 80 mg nátrium-bórhidridet tartalmaz. 4 órás keverés után a reakcióelegyet semlegesítjük, vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázis szárítással végzett eltávolítása után a maradékot bepároljuk és a kapott terméket szilikagélen 1:1 aceton:metilén-klorid eleggyel kromatografáljuk. 154 mg 1-{1-[3-(3-dimetil-amino-fenoxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-metanolt kapunk; o.p. 63-64°C.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

1-{1-[3-(1-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-1-(4-fluor-fenil)-metanol,

1-{1-[3-(2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-1-(fluor-fenil)-metanol,

O.p.: 136-137°C,

3. példa

(3-Dimetil-amino-fenil)-{3-[4-(4-fluor-benzil)-1-piperidil]-propil}-éter

2 g trietil-szilánt csepegtetve hozzáadunk egy oldathoz, amely 384 mg {1-/3-(3-dimetil-amino-fenoxi)-propil/-4-piperidil}/-4-fluor-fenil/-ketont tartalmaz 25 ml trifluor-ecetsavban. A reakcióelegyet 3 napon át keverjük. Ezután szárazra pároljuk, a maradékot felvesszük éterben és háromszor kirázzuk 1N HCl-lel. Az egyesített kivonatok pH-ját lúgosra állítjuk be, az elegyet éterrel extraháljuk, szárítjuk és bepároljuk. 197 mg (3-dimetil-amino-fenil)-{3-[4-(4-fluor-benzil)-1-piperidil]-propil}-étert kapunk olaj alakban.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

1-naftil-{3-[4-(4-fluor-benzil)-1-piperidil]-propil}-éter,

2-naftil-{3-[4-(4-fluor-benzil)-1-piperidil]-propil}-éter,

O.p.: 79-80°C.

4. példa

1-{1-[1-(3-Dimetil-amino-fenil-oxi)-butil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton

630 mg (4-klór-butil)-(3-dimetil-amino-fenil)-étert 25 ml formamidban 100°C fürdőhőmérsékleten 8 órán át argon atmoszférában keverünk 950 ml 4-(4-fluor-benzoil)-piperidin és

0,5 ml trietil-amin hozzáadása után. Az oldószert desztilláljuk, a maradékot metilén-kloridban felvesszük és egyszer mossuk vízzel, majd egyszer telített sóoldattal. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk 1:1 aceton:metilén-klorid eleggyel. 420 mg cím szerinti terméket kapunk.

A kiindulási anyagként felhasznált (4-klór-butil)-(3-dimetil-amino-fenil)-étert úgy állítjuk elő, hogy 3-dimetil-amino-fenolt 1-bróm-4-klór-butánnal éterezünk kálium-karbonát jelenlétében, dimetil-formamidban.

5. példa

{1-[1-(3-Dimetil-amino-fenil-oxi)-etil]-4-piperidil}-
-(4-fluor-fenil)-keton

590 mg (2-klór-etil)-(3-dimetil-amino-fenil)-éterből és 950 mg 4-(fluor-benzoil)-piperidinből a 4. példában leírt eljárással analóg módon 590 mg cím szerinti terméket kapunk, olaj alakban.

6. példa

{1-[3-(3-Dimetil-amino-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-4-pi-
peridil}-(4-fluor-fenil)-keton

380 mg (3-dimetil-amino-fenil)-(2,3-epoxi-propil)-étert 50 ml metanolban oldunk és hozzáadunk 430 mg 4-(4-fluor-benzoil)-piperidint. Három órás melegítés után az oldószert desztilláljuk, a maradékot 50 ml 1N HCl-ben felvesszük és többször extraháljuk kloroformmal. A vizes fázis pH-ját 2N nátrium-hidroxiddal lúgosra állítjuk be, majd etil-acetáttal

extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk 1:1 aceton:metilén-klorid eleggyel. 446 mg cím szerinti terméket kapunk; o.p. 117-119°C.

A kiindulási anyagként alkalmazott (3-dimetil-amino-fenil)-(2,3-epoxi-propil)-étert úgy állítjuk elő, hogy 3-dimetil-amino-fenolt epiklórhidrinnel reagáltatunk nátrium-hidrid jelenlétében, dimetil-formamidban.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

(3-[4-(4-fluor-benzil)-piperidino]-2-hidroxi-propoxi]-dimetil-amino-anilin,

O.p.: 85-87°C,

{1-[3-(3-morfolino-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-
-(4-fluor-fenil)-keton,

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidino]-2-hidroxi-propoxi]-naptalin,

O.p.: 89-90°C,

(1-[4-(4-fluor-benzil)-piperidino]-2-hidroxi-propoxi)-naptalin,

O.p.: 104-105°C,

{1-(3-[1-naftil-oxi]-2-hidroxi-propil)-4-piperidil}-4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(2-naftil-oxi)-2-hidroxi-propil]-3-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

O.p.: 136-137°C,

(4-fluor-fenil)-{1-[3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftil-oxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-keton,

O.p.: 128-131°C,

{1-[3-(1-naftil-oxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-(3,4-dimetoxi-fenil)-keton,

{1-[3-(1-naftil-oxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-(3,4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(2-naftil-oxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-(3,4-fluor-fenil)-keton.

7. példa

{1-[3-(3-Dimetil-amino-fenoxi)-2-acetoxi-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton

250 mg {1-[3-(3-dimetil-amino-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-ketont 10 ml száraz piri-dinben oldunk. 0,15 ml ecetsav-anhidrid hozzáadása után a reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A mara-dékot szilikagélen kromatografáljuk 1800:75 metilén-klo-rid:etanol eleggyel. 125 mg cím szerinti terméket kapunk, olaj alakjában.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidino-2-acetoxi-propil]-naftalin,

{1-[3-(1-naftil-oxi)-2-acetoxi-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(2-naftil-oxi)-2-acetoxi-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(1-naftil-oxi)-2-acetoxi-propil]-4-piperidil}-(3,4-difluor-fenil)-keton.

8. példa

{1-[3-(3-Dimetil-amino-fenoxi)-2-metoxi-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton

250 mg {1-/3-(3-Dimetil-amino-fenoxi)-2-hidroxi-propil/-4-piperidil}-/4-fluor-fenil/-ketont 10 ml etilén-glikol-dimetil-éterben oldunk, hozzáadunk 20 mg /90 %-os/ nátrium-hidridet és az elegyet jégfürdőben lehűtjük. 106 mg metil-jodid hozzáadása után a reakcióelegyet 4 órán át hűtjük és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A szerves fázis bepárlása után a maradékot szilikagélen kromatografáljuk 1800:75 metilén-klorid:etanol eleggyel. 150 mg cím szerinti terméket kapunk, olaj alakjában.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidino]-2-metoxi-propoxi]-naftalin,

{1-[3-(1-naftil-oxi)-2-metoxi-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(2-naftil-oxi)-2-metoxi-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(1-naftil-oxi)-2-metoxi-propil]-4-piperidil}-(3,4-dimetoxi-fenil)-keton.

9. példa

(4-Fluor-fenil)-{1-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-5-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-keton

200 mg 1,2,3,4-tetrahidro-5-naftolt 25 ml p.a. tetrahydrofuranban oldunk, az oldathoz hozzáadunk 700 mg (4-fluor-fenil)-1-[1-(3-hidroxi-propil)-4-piperidil]-ketont, 700 mg trifenil-foszfint és 0,45 ml azo-dikarbonsav-dietilésztert és 20 percen át keverés közben 80°C fürdőhőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyhez 50 ml vizet adunk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázis desztillálása után a maradékot bepároljuk és a maradékot szilikagélen 9:1 metilén-klorid:etanol eleggyel kromatografáljuk. 264 mg cím szerinti terméket kapunk.

A (4-fluor-fenil)-1-[1-(3-hidroxi-propil)-4-piperidil]-ketont irodalomból ismert módszerekkel állíthatjuk elő a 4-

-(4-fluor-benzoil)-piperidin 3-bróm-propan-1-ollal végzett alkilezésével, kálium-karbonát jelenlétében, dimetil-formamidban.

Analóg módon állíthatjuk elő a következő vegyületeket:

(4-fluor-fenil) - {1 - [3 - (indan-4-il-oxi) -propil] -4-piperidil} - keton,

O.p.: 70-72°C,

(4-fluor-fenil) - {1 - [3 - (indan-5-il-oxi) -propil] -4-piperidil} - keton,

O.p.: 49-52°C,

(3,4-difluor-fenil) - {1 - [3 - (indan-4-il-oxi) -propil] -4-piperidil} - keton,

{1 - [3 - (4-benzil-fenoxi) -propil] -4-piperidil} - (4-fluor-fenil) - keton,

O.p.: 105-107°C,

(4-fluor-fenil) - {1 - [3 - (1,2,3,4-tetrahydro-6-naftil-oxi) -propil] -4-piperidil} - keton.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1.) (I) általános képletű vegyületek, valamint fiziológiailag elviselhető sóik és izomereik; e képletben

R^1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, $-CF_3$, $-OCF_3$, hidroxil-, karboxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, formil-, fenoxi-, benzil-, $-NR^5R^6$ vagy $-SO_2NR^5R^6$ csoportalhelyettesített fenilcsoport, adott esetben helyettesített piridin-, adott esetben helyettesített naftalin-, adott esetben helyettesített kinolin-, adott esetben helyettesített izokinolin-, adott esetben helyettesített indol-, adott esetben helyettesített benzotiofén-, adott esetben helyettesített benzofurán-, adott esetben helyettesített tetrahidrokinolin-, adott esetben helyettesített tetrahydroizokinolin-, adott esetben helyettesített tetralin-, adott esetben helyettesített dihidronaftalin-, adott esetben helyettesített indán-, adott esetben helyettesített indanon-, adott esetben helyettesített tetralon-, adott esetben helyettesített kromen-2-on- vagy adott esetben helyettesített naftokinon-gyűrű,

R^5 és R^6 jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy 1-6 szénatomos alkanoil-csoport vagy a nitrogénatommal együtt 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen heterocsoportot képez, amely egyszeresen vagy többszörösen 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoporttal lehet

helyettesítve és egy további O-, N- vagy S-atomot tartalmazhat,

Z jelentése oxigénatom,

X jelentése $-(CH_2)_m-CR^2R^3-(CH_2)_p$ vagy
 $-(CH_2)_m-CHR^2-(CH_2)_g-CHR^3-(CH_2)_p$
csoport,

B jelentése $=CH-R^4$ csoport és

m, p, g értéke 0, 1, 2 vagy 3,

R^2 és R^3 azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxil- vagy 1-6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport,

R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, egy (a) képletű csoport vagy egy adott esetben egy-három azonos vagy különböző helyettesített, így 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxil-csoportot, halogénatomot, hidroxicssoportot, $-CF_3$ vagy $-O-CF_3$ csoportot tartalmazó fenil-, benzil-, benzoil-, α -hidroxil-benzil-, piridinil- vagy naftoil-csoport és

Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-NH-$ csoport.

2.) {1-[3-(1-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(2-nitro-1-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(1-nitro-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(2,4-dinitro-1-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

(4-fluor-fenil)-{1-[3-(5-izokinolil-oxi)-propil]-4-piperidil}-keton,

{1-[3-(1-bróm-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(4-klór-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(1-naftil-oxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-4-fluor-fenil-keton,

{1-[3-(2-naftil-oxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

1-{1-[3-(1-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-1-(4-fluor-fenil)-metanol,

1-{1-[3-(2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-1-(4-fluor-fenil)-metanol,

1-naftil-{3-[4-(4-fluor-benzil)-1-piperidil]-propil}-éter,

2-naftil-{3-[4-(4-fluor-benzil)-1-piperidil]-propil}-éter,

{1-[3-(1-bróm-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(4-klór-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-fluor-fenil)-keton,

4-{3-[4-(4-fluor-benzil)-1-piperidil]-propoxi}-indan-1-on,

5-{3-[4-(fluor-benzoil)-1-piperidil]-propoxi}-3,4-dihidro-naftalin-1(2H)-on,
 {1-[3-(7,8-dihidro-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-
 -(4-fluor-fenil)-keton,
 {1-[3-(7,8-dihidro-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-
 -(3,4-difluor-fenil)-keton,
 {1-[3-(7,8-dihidro-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-
 -(3,4-dimetoxi-fenil)-keton,
 7-{3-[4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidil]-propoxi}-2H-
 -kromen-2-on,
 7-{3-[4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidil]-propoxi}-4-me-
 til-2H-kromen-2-on,
 4-{3-[4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidil]-propoxi}-2H-
 -kromen-2-on,
 {1-[3-(6-bróm-2-naftil-oxi)-propil]-4-piperidil}-(4-
 -fluor-fenil)-keton,
 {1-[3-(2-naftil-oxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-
 -(4-fluor-fenil)-keton,
 (4-fluor-fenil)-{1-[3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftil-
 -oxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-keton,
 {1-[3-(1-naftil-oxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-
 -(3,4-dimetoxi-fenil)-keton,
 {1-[3-(1-naftil-oxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-
 -(3,4-fluor-fenil)-keton,
 {1-[3-(2-naftil-oxi)-2-hidroxi-propil]-4-piperidil}-
 -(3,4-fluor-fenil)-keton,
 2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidino]-2-metoxi-propoxi]-
 -naftalin,

{1-[3-(1-naftil-oxi)-2-metoxi-propil]-4-piperidil}-
- (4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(2-naftiloxi)-2-metoxi-propil]-4-piperidil}-
- (4-fluor-fenil)-keton,

{1-[3-(1-naftil-oxi)-2-metoxi-propil]-4-piperidil}-
- (3,4-dimetoxi-fenil)-keton,

(4-fluor-fenil)-{1-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-5-naftil-
-oxi)-propil]-4-piperidil}-keton,

(4-fluor-fenil)-{1-[3-(indan-4-il-oxi)-propil]-4-pi-
peridil}-keton,

(4-fluor-fenil)-{1-[3-(indan-5-il-oxi)-propil]-4-pi-
peridil}-keton,

(3,4-difluor-fenil)-{1-[3-(indan-4-il-oxi)-propil]-4-
-piperidil}-keton,

(4-fluor-fenil)-{1-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil-
-oxi)-propil]-4-piperidil}-keton.

3.) Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületeket tar-
talmazó gyógyszerkészítmények.

4.) Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előál-
lítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet - e képletben
 R^1 és Z jelentése a megadott - egy (III) általános képletű
vegyülettel - amelyben X és B jelentése a megadott és A
jelentése kilépő csoport - reagáltatunk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet - e képletben
X, R^1 és Z jelentése a megadott és A jelentése kilépő cso-
port - egy (V) általános képletű aminnal - e képletben B je-
lentése a megadott - reagáltatunk, vagy

c) egy (VI) általános képletű epoxidot - e képletben R^1 , Z és m jelentése a megadott - egy (V) általános képletű aminnal - e képletben B jelentése a megadott - reagáltatunk, vagy

d) egy (VII) általános képletű vegyületet - e képletben X és B jelentése a megadott - Mitsunobu szerint egy R^1-OH általános képletű vegyülettel - e képletben R^1 jelentése a megadott - reagáltatunk,

majd kívánt esetben egy karbonilcsoportot redukálunk, vagy egy hidroxicsoportot észterezünk vagy éterezünk, vagy fiziológiailag elviselhető sókat képzünk vagy az izomereket szétválasztjuk.

A meghatalmazott:

F. ...

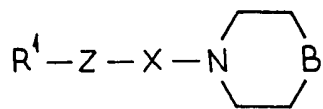
1. lépés

...

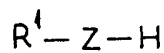
KÖZZÉTETELI PÉLDANY

1/1

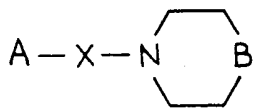
75653



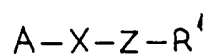
(I)



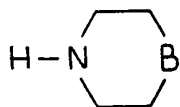
(II)



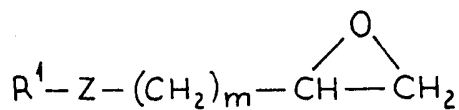
(III)



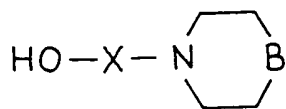
(IV)



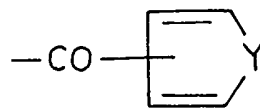
(V)



(VI)



(VII)



(a)

Passerolone!