



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **170582**

(13) **B**

(51) Int Cl<sup>5</sup> C 07 D 417/10, 417/14

### Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	880667	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	16.02.88	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	16.02.88	(30) Prioritet	17.02.87, WO, PCT/US87/00340
(41) Alm. tilgj.	18.08.88		
(44) Utlegningsdato	27.07.92		

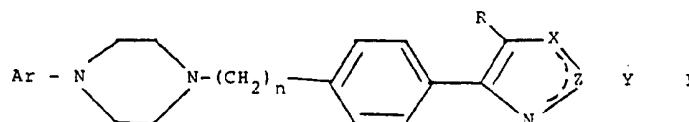
(71) Patentsøker Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY, US  
(72) Oppfinner John Adams Lowe III, Stonington, CT, US  
(74) Fullmektig Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive aryl- piperazinyl-alkylenfenyl-heterocykliske forbindelser

(56) **Anførte publikasjoner** NO patent nr 140381, SE utl.skrift nr 452320, US patent nr 2927924, 3170926.

(57) **Sammendrag**

Det beskrives arylpiperazinyl-alkylenfenyl-p-heterocykliske forbindelser med formel



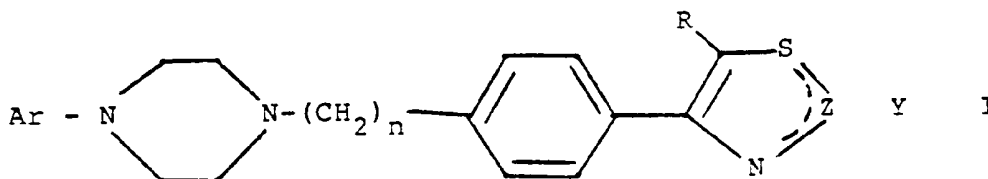
og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav som utgjør neuroleptiske midler. De er nyttige ved behandling av psykotiske forstyrrelser.

Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for fremstilling av arylpiperazinyl-alkylen-fenyl-p-heterocykliske forbindelser og de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, som kan anvendes i farmasøytiske preparater.

Arylpiperazinyl-etylphenylforbindelser og deres bruk ved behandlingen av psykiatriske forstyrrelser er beskrevet i US-patent 2.927.924 og 3.170.926. Disse tidligere kjente forbindelsene kan substitueres i fenylgruppen, men heterocyklisk substitusjon er ikke beskrevet.

Forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen er arylpiperazinyl-alkylenfenyl-p-heterocykliske forbindelser med formel



hvor Ar er fenyl eller 3-trifluormetylfenyl; 3-cyanopyridyl; naftyl, hvor nevnte naftylgruppe eventuelt kan være substituert med fluor eller klor, hvor substituenten er i den ringen som ikke er knyttet til piperazinylgruppen; 3-benzisotiazolyl eller 8-kinolyl, n er 2, 3 eller 4; R er hydrogen eller (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl; og Z-Y er C-OH, C-NH<sub>2</sub>, C-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, C(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino, eller nitrogen.

I norsk patent 140.381 beskrives lignende forbindelser hvor det ikke er knyttet noen tiazol-eller tiadiazol-gruppe til fenylgruppen. I svensk patent 452.320 er det tale om forbindelser hvor den fenylengruppe som er tilstede i forbindelsene med den ovenstående formel I mellom (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> kjeden og tiazol-eller tiadiazol-gruppen, i det hele tatt ikke forekommer.

Spesifikke forbindelser fremstillet i henhold til oppfinnelsen er forbindelser hvor n er 3 og Ar er benzisotiazolyl.

Foretrukne forbindelser er slike hvor n er 2 og R er hydrogen, og slike hvor n er 2 eller 4 og Ar er naftyl eller benzoisotiazolyll.

Spesifikt foretrukne forbindelser er

4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-aminotiazol

4-(4-(2-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-aminotiazol

4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-amino-5-metyltiazol

4-(4-(2-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-amino-5-metyltiazol

4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-hydroksy-tiazol

4-(4-(2-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-hydroksy-tiazol

4-(4-(2-(4-(3-benzisotiazolyll)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-hydroksy-tiazol

4-(4-(4-(4-(3-benzisotiazolyll)piperazinyl)butyl)fenyl)-2-aminotiazol

4-(4-(2-(4-(3-benzisotiazolyll)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-metyltiazol

4-(4-(4-(4-(3-benzisotiazolyll)piperazinyl)butyl)fenyl)-2-metyltiazol

4-(4-(4-(4-(3-benzisotiazolyll)piperazinyl)butyl)fenyl)-2-hydroksy-tiazol

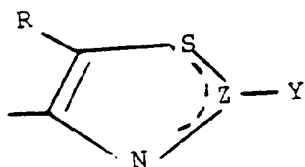
4-(4-(2-(3-(4-benzisotiazolyll)piperazinyl)etyl)fenyl)-tiadiazol

4-(4-(4-(4-(3-benzisotiazolyll)piperazinyl)butyl)fenyl)-tiadiazol.

Farmasøytiske preparater kan omfatte en forbindelse med formel I og et farmasøytisk akseptabelt bære- eller fortynningsmiddel.

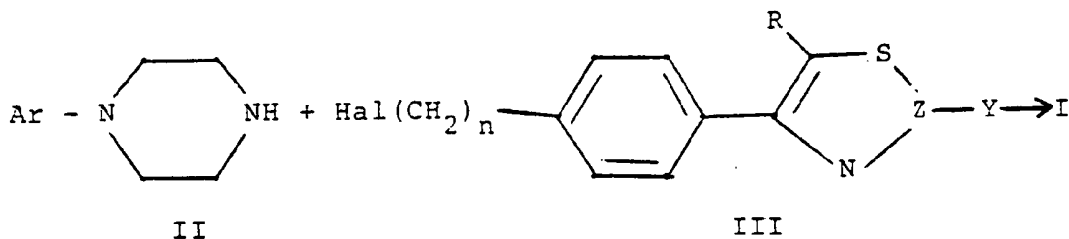
Uttrykket "(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl" anvendt ved definisjon av R eller Y, står for metyl, etyl, propyl eller isopropyl.

Når Z-Y ikke er nitrogen, er den heterocykliske gruppe med formel

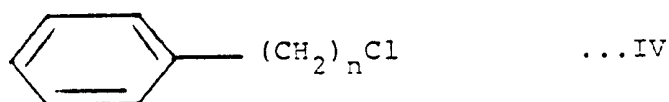


i formel I tiazolyl. Når Z-Y er nitrogen er den ovennevnte heterocykliske gruppe tiadiazolyl.

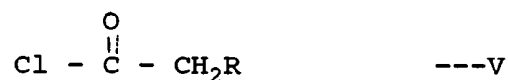
Forbindelsene med formel I fremstilles ved omsetning av piperaziner med formel II med forbindelser med formel III på følgende måte:



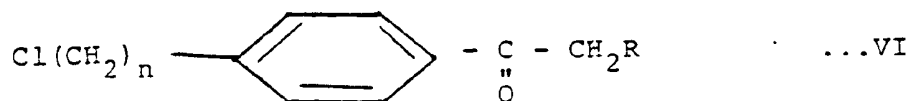
hvor Hal er fluor, klor, brom eller jod og Ar, R og Z-Y er som definert ovenfor under henvisningen til formel I. Denne koblingsreaksjon utføres i alminnelighet i et polart oppløsningsmiddel, så som en lavere alkohol, for eksempel etanol, dimetylformamid eller metylisobutylketon, i nærvær av en svak base, så som et tertiært amin, for eksempel trietylamin eller diisopropyletylamin. Reaksjonen utføres dessuten fortrinnsvis i nærvær av en katalytisk mengde natriumjodid og et nøytraliserende middel for hydroklorid, så som natriumkarbonat eller -bikarbonat. Reaksjonen utføres ved oppløsningsmidlets kokepunkt. Piperazinderivatene med formel II kan fremstilles etter kjente fremgangsmåter. Forbindelsene med formel III, fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel



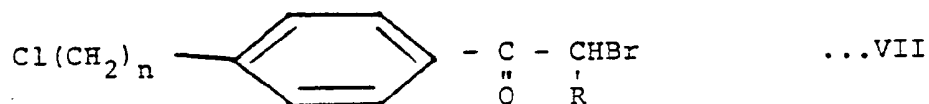
hvor n er 2, 3 eller 4,  
med et acylklorid med formel



hvor R er hydrogen eller (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, for å danne en  
forbindelse med formel



som bromeres under dannelselse av en forbindelse med formel



og omsette den med

(1) tiourea for å danne forbindelsene III, hvor Z-Y er  
C-NH<sub>2</sub>,

(2) tioacetamid for å danne forbindelsene III, hvor  
Z-Y er C-CH<sub>3</sub>,

(3) tiocyanat med påfølgende hydrolyse for å danne forbindelsene III, hvor Z-Y er C-OH,

(4) N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyltiourea for å danne forbindelsene III, hvor X er svovel eller oksygen, og Z-Y er C-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino.

Forbindelsene med formel III, hvor Z-Y er nitrogen, og R er hydrogen eller (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, kan fremstilles ved omsetning av tosylhydrazid med en forbindelse med formel VI og påfølgende ringslutning med tionylklorid.

Ovennevnte reaksjon for å danne forbindelser med formel VI, er en Friedel-Crafts reaksjon som i alminnelighet foretas i nærvær av et halogenert hydrokarbon som etylendiklorid, og en Lewis-syre, så som aluminiumklorid, sinkklorid eller tinoklorid.

Den ovennevnte  $\alpha$ -bromering for å danne forbindelser med formel VII, kan utføres med et hvilket som helst bromeringsmiddel, f.eks. med brom i eddiksyre. Det dannede bromid (VII) omsettes vanligvis videre uten isolering for ved ringslutning å gi forbindelsene II. De ovennevnte cycliseringsreaksjonene (1) til (4) utføres generelt i et polart oppløsningsmiddel, så som etanol eller aceton, ved koking under tilbaketilbakekjøling.

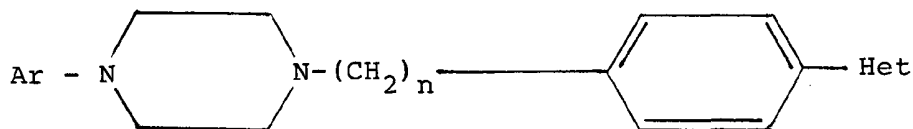
De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene av forbindelser med formel I, fremstilles på konvensjonell måte ved å behandle en oppløsning eller suspensjon av den frie base (I) med ca. 1 kjemisk ekvivalent av en farmasøytisk akseptabel syre. Konvensjonell konsentrerings- og omkrystallisasjonsteknikk benyttes for isolering av saltene.

Hensiktsmessige syrer er eddik-, melke-, rav-, malein-, vin-, sitron-, glukon-, ascorbin-, benzo-, kanel-, fumar-, svovel-, fosfor-, salt-, hydrogenbromid-, hydrojodid-, sulfamin-, sulfon-, så som metansulfon- eller benzensulfonsyre og beslektede syrer.

Den neuroleptiske virkning av de nye forbindelsene kan demonstreres ved standardmetoder. Etter en metode forbehandles voksne Sprague-Dawley hannrotter med passende doser av testforbindelsen ved subkutan injeksjon. En halv time senere injiseres rottene intraperitonealt 1 mg/kg apomorfinhydroklorid i en 0,1 % ascorbatoppløsning. Ved tidspunktet 5,

15, 25, 35 og 45 minutter etter apomorfin-injeksjonen vurderes rottene adferdsmessig etter følgende skala: 0 = våken, men ikke i bevegelse, 1 = beveger seg rundt i buret, 2 = usammenhengende snusende oppførsel, 3 = stadig snusende med usammenhengende ørebevegelser og 4 = kontinuerlig slikke- og tyggebevegelser.

Den neuroleptiske virkning kan også illustreres ved den effektive dose ( $ED_{50}$ ) ved hvilken det skjer en 50 % blokkering av amfetamin-fremkalt hypermobilitet. Resultatene fra en slik undersøkelse fremgår av den følgende tabell.



<u>Eks.</u>	<u>Ar</u>	<u>n</u>	<u>Het</u>	<u><math>ED_{50}</math> (mg/kg)</u>
8	3-benzisotiazolyl	2	2-amino-tiazol	2,5
22	3-benzisotiazol	4	2-amino-tiazol	2,0
21	3-benzisotiazol	4	2-hydroksy-tiazol	2,5
17	3-benzisotiazol	4	tiadiazol	10
26	3-benzisotiazolyl	4	2-metyltiazol	2,0
18	6-fluor-naftyl	2	2-aminotiazol	10

Den neuroleptiske virkning av forbindelsene gjør dem egnet humanmedisinsk for behandling av psykotiske lidelser. Forbindelsene er for eksempel egnet for behandling av psykotiske sykdommer av schizofren type, og er spesielt egnet for å fjerne eller lette symptomer som angst, uro, uvanlig aggresjon, stress og sosial eller emosjonell isolasjon hos psykotiske pasienter.

Ved humanmedisinsk anvendelse av et neuroleptisk middel fremstillet i henhold til oppfinnelsen, for behandling av en psykotisk lidelse, vil den daglige dosering vanligvis bli fastlagt av behandlende lege. Doseringen vil dessuten variere med pasientens alder, vekt og respons og av symptomenes grad. I de fleste tilfeller vil imidlertid en effektiv mengde for

behandling av en psykotisk lidelse, utgjøre fra 5 til 500 mg, fortrinnsvis 50 til 100 mg, gitt oralt eller parenteralt som en enkeltdose eller som avdelte doser i løpet av 1 døgn. I noen tilfeller kan det være nødvendig å benytte doseringer utenfor disse områdene.

#### Eksempel 1

##### A. 4-(2-kloretyl)-acetofenon

En oppløsning ble fremstillet ved tilsetning av 7,11 ml (50 mmol) acetylklorid til en suspensjon av 7,34 g (55 mmol) aluminiumklorid i 35 ml etylendiklorid. Oppløsningen ble ved romtemperatur tilsatt til en oppløsning av 6,58 ml (100 mmol) fenetylklorid i 10 ml etylendiklorid. Oppløsningen begynte å mørkne og avgi hydrogenklorid. Den ble omrørt ved romtemperatur i 25 minutter, og ble deretter helt over i is og vann. Lagene ble separert og det organiske lag vasket med 1N saltsyre, mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet til en olje som ble benyttet direkte i den etterfølgende omsetning. NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,16 (s, 3H); 2,68 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 6,85 (d, 2H); 7,45 (d, 2H).  
IR ( $\text{cm}^{-1}$ , ufortynnet): 1680 (C=O).

##### B. 4-(4-(2-kloretyl)fenyl)-2-aminotiazolhydrobromid

Til en 50 ml rundkolbe kolbe forsynt med nitrogeninnløp, ble det tilsatt 0,91 g (5 mmol) 4-(2-kloretyl)acetofenon og 5 ml eddiksyre. Til den omrørte oppløsningen ble det dråpevis tilsatt 0,26 ml (5 mmol) brom i løpet av 2 minutter. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, tatt opp i etylacetat og vasket med vann, mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning og saltvann, tørket og inndampet til en olje. Oljen ble tatt opp i 25 ml aceton og behandlet med 0,38 g (5 mmol) tiourea, hvorpå reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fikk stå i 2,5 timer, hvorpå bunnfallet ble oppsamlet, vasket med litt aceton og tørket for å gi 0,81 g (51%) av et hvitt faststoff, smp. 193-195°C.



C. 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-aminotiazol

Til en 35 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 3,19 g (10 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-aminotiazol-hydrobromid, 2,12 g (10 mmol) N-(1-naftyl)piperazin, 2,79 ml (20 mmol) trietylamin, 1,06 g (10 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 25 ml etanol. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 5 dager og avkjølt, hvorpå bunnfallet ble filtrert og vasket med etanol og vann. Det orange faststoff ble kromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat/metylenklorid som eluent for å gi et hvitt faststoff. Faststoffet ble tatt opp i etylacetat/metanol. Eter mettet med HCl ble tilsatt og bunnfallet frafiltrert, vasket med eter og tørket for å gi et hvitt faststoff, 1,61 g (31%), smp. 274-277°C.

Eksempel 2

4-(4-(2-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-aminotiazol

Til en 35 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 0,81 g (2,55 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-aminotiazol-hydrobromid, 0,68 g (2,55 mmol) N-(3-trifluormetylfenyl)piperazin-hydroklorid, 1,06 ml (7,64 mmol) trietylamin, 0,27 g (2,55 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 10 ml etanol. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 8 dager og avkjølt, bunnfallet frafiltrert og reaksjonsblandingen tatt opp i etylacetat/vann. Lagene ble separert, etylacetatlaget vasket med saltvann, tørket og inndampet for å gi et hvitt faststoff som ble utgitt med etylacetat. Faststoffet ble tatt opp i etylacetat/metanol, tilsatt eter mettet med HCl og bunnfallet frafiltrert, vasket med eter og tørket for å gi et hvitt faststoff, 0,255 g (18%), smp. 274-277°C.

Eksempel 3A. 4-(2-kloretyl)-propiofenon

En oppløsning ble fremstillet ved å tilsette 8,69 ml (50 mmol) propionylklorid til en suspensjon av 7,34 g (55 mmol) aluminiumklorid i 35 ml etylendiklorid. Denne oppløsningen ble ved romtemperatur tilsatt til en oppløsning av 6,58 ml (100 mmol) fenetylklorid i 10 ml etylendiklorid. Oppløsningen begynte å mørkne og avgi hydrogenklorid, og ble omrørt ved romtemperatur i 25 minutter, hvorpå den ble helt over i is/vann. Lagene ble separert og det organiske lag vasket med 1N saltsyre, mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet til en olje som ble benyttet direkte i den følgende omsetning. NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,16 (t, 3H); 2,6-3,1 (m, 4H); 3,68 (m, 2H); 7,2 (d, 2H); 7,9 (d, 2H). IR (cm<sup>-1</sup>, ufortynnet): 1690 (C=O).

B. 4-(4-(2-kloretyl)fenyl)-2-amino-5-metyltiazol-hydrobromid

Til en 50 ml rundkolbe kolbe forsynt med N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 0,98 g (5 mmol) 4-(2-kloretyl)propiofenon og 5 ml eddiksyre. Til den omrørte oppløsningen ble det dråpevis tilsatt 0,26 ml (5 mmol) brom i løpet av 2 minutter. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, tatt opp i etylacetat og vasket med vann, mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning og saltvann, tørket og inndampet til en olje. Oljen ble tatt opp i 25 ml aceton og behandlet med 0,38 g (5 mmol) tiourea, hvorpå reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fikk stå i 2,5 timer, hvorefter bunnfallet ble oppsamlet, vasket med litt aceton og tørket for å gi 0,75 g (52%) av et hvitt faststoff, smp. 209-211°C.

Eksempel 44-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-amino-5-metyltiazol

Til en 35 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-

innløp, ble det tilsatt 0,81 g (2,80 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-amino-5-metyltiazol-hydrobromid, 0,59 g (2,80 mmol) N-(1-naftyl)piperazin, 0,78 ml (5,60 mmol) trietylamin, 0,30 g (2,80 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 10 ml etanol. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 5 dager og deretter avkjølt, hvorpå reaksjonsblandingen ble tatt opp i etylacetat, vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet til en olje. Oljen ble kromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat/metylenklorid som eluent for å gi et hvitt faststoff. Faststoffet ble tatt opp i etylacetat/metanol, eter mettet med HCl ble tilsatt, bunnfallet frafiltrert, vasket med eter og tørket for å gi et hvitt faststoff, 0,82 g (54%), smp. 160-165°C.

#### Eksempel 5

#### 4-(4-(2-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-amino-5-metyltiazol

Til en 35 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 0,75 g (2,59 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-aminotiazol-hydrobromid, 0,69 g (2,59 mmol) N-(3-trifluormetylfenyl)piperazin-hydroklorid, 1,08 ml (7,78 mmol) trietylamin, 0,27 g (2,59 mmol) natriumkarbonat, 5 mg natriumjodid og 9,5 ml etanol. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling, avkjølt og tatt opp i etylacetat/vann. Lagene ble separert og etylacetatlaget vasket med saltvann, tørket og inndampet for å gi en olje. Oljen ble kromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat som eluent for å gi en olje. Oljen ble tatt opp i etylacetat/metanol og tilsatt eter mettet med HCl, hvorpå bunnfallet ble frafiltrert, vasket med eter og tørket for å gi et hvitt faststoff, 0,72 g (50%), smp. 110-115°C.

#### Eksempel 6

#### A. 4-(4-(2-kloretyl)fenyl)-2-hydrokso-tiazol

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 9,1 g (50 mmol) 4-(2-kloretyl)acetofenon og 25 ml

eddiksyre. Til den omrørte oppløsningen ble det dråpevis tilsatt 2,58 ml (50 mmol) brom i løpet av 2 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter, tatt opp i etylacetat, vasket med vann, mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet til en olje. Oljen ble tatt opp i 250 ml aceton, behandlet med 4,9 g (50 mmol) kaliumtiocyanat og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Bunnfallet ble frafiltrert og filtratet inndampet. Residuet ble tatt opp i etylacetat, vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet til et faststoff. Faststoffet ble tatt opp i 100 ml kokende etanol og behandlet langsomt med 83 ml 1N HCl, deretter tilbakefølsbehandlet i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og bunnfallet frafiltrert, vasket med vann og tørket for å gi 8,2 g (68%) av et hvitt faststoff, smp. 226-229°C.

B. 4-(4-(2-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazinyl)etyl)-fenyl)-2-hydrokxy-tiazol

Til en 35 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 1,89 g (7,89 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-hydrokxy-tiazol, 2,10 g (7,89 mmol) N-(3-trifluormetylfenyl)piperazin-hydroklorid, 2,20 ml (15,8 mmol) trietylamin, 0,84 g (7,89 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 20 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakefølskjøling i 6 dager, avkjølt og inndampet. Residuet ble tatt opp i etylacetat/vann, lagene separert og etylacetatlaget vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat/metylenklorid som eluent. Produktholdige fraksjoner ble inndampet, residuet utgidd med eter, tatt opp i varm etylacetat, behandlet med etylacetat mettet med saltsyre, utfelt med eter, filtrert, vasket med eter og tørket for å gi 0,787 g (20%) av et hvitt faststoff, smp. 285-287°C.

Eksempel 74-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)etyl)-fenyl)-2-hydroksy-tiazol

Til en 35 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 1,40 g (5,84 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-hydroksy-tiazol, 1,24 g (5,84 mmol) N-(1-naftyl)piperazin, 0,81 ml (5,84 mmol) trietylamin, 0,62 g (5,84 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 12 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 5 dager, avkjølt og inndampet. Residuet ble tatt opp i etylacetat/vann. Lagene ble separert og etylacetatlaget vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat/metylenklorid som eluent. Produktholdige fraksjoner ble inndampet, og residuet ble tatt opp i varm metylenklorid/metanol, behandlet med etylacetat mettet med hydrogenklorid, utfelt med eter, filtrert, vasket med eter og tørket for å gi 0,523 g (18%) av et hvitt faststoff, smp. 307-309°C.

Eksempel 84-(4-(2-(4-(3-benzisotiazolyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-aminotiazol

Til en 50 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 2,4 g (7,53 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-aminotiazol-hydrobromid, 1,65 g (7,53 mmol) N-(3-benzisotiazolyl)piperazin (fremstillet etter fremgangsmåten i US-patent 4.411.901), 1,3 ml (7,53 mmol) diisopropyletylamin, 1,6 g (15,1 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 25 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 5 dager, avkjølt, inndampet og tatt opp i etylacetat/vann. Etylacetatlaget ble fraskilt, vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat som eluent for å gi et faststoff. Faststoffet ble tatt opp i varm etylacetat, utfelt ved tilsetning av hydrogenklorid-gass, bunnfallet frafiltrert, vasket med eter og tørket for å gi et

beige faststoff, 1,536 g (38%), smp. >300°C (dekomp.).  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,2-3,8 (m, 10H); 4,1 (m, 2H); 7,25 (s, 1H);  
7,4-8,2 (m, 8H); 11,5 (bs, 2H).

#### Eksempel 9

##### 4-(4-(2-(4-(8-kinolylyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-aminotiazol

Til en 35 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 0,746 g (2,34 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-aminotiazol-hydrobromid, 0,50 g (2,34 mmol) N-(8-kinolylyl)piperazin (fremstillet fra 8-aminokinolin ved omsetning med dietanolamin i hydrobromid ved 200°C), 0,621 g (5,86 mmol) natriumkarbonat, 50 mg natriumjodid og 10 ml etanol. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeskjøling i 25 timer, avkjølt og reaksjonsblandingen tatt opp i etylacetat/vann. Lagene ble separert og etylacetatlaget tørket og inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av kloroform/metanol som eluent, og produktholdige fraksjoner ble kombinert i metanol og utfelt med en oppløsning av hydrogenklorid i eter. Bunnfallet ble omrørt med eter/metanol for å gi et krystallinsk faststoff, smp. >225°C, 277 mg (27%).

NMR (fri base i CDCl<sub>3</sub>): 2,8 (m, 8H); 3,5 (m, 4H); 7,0-8,2 (m, 11H).

#### Eksempel 10

##### A. 4-(4-(2-kloretyl)fenyl)-2-metylamintiazol-hydrobromid

Til en 500 ml rundkolbe kolbe forsynt med N<sub>2</sub>-innløp og kjøler, ble det tilsatt 32,7 g (0,125 mol) brommetyl(p-kloretyl)fenylketon, 11,3 g (0,125 mol) N-metyltiourea, 250 ml aceton og 5 ml metanol. Reaksjonsblandingen ble tilbakeskjøpsbehandlet i 14 timer, avkjølt og inndampet til en gummi. Gummien ble ekstrahert med kokende aceton og ekstraktene avkjølt for å gi et faststoff som ble frafiltrert. Filtratet ble inndampet og avkjølt videre for å gi et hvitt faststoff, smp. 103-107°C, 6,6 g (16%).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,10 (t, 2H); 3,10 (s, 3H); 3,93 (t, 2H); 7,20 (s, 1H); 7,3-7,8 (m, 4H).

B. 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-metylaminotiazol

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 2,50 g (7,5 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-metylaminotiazol-hydrobromid, 1,59 g (7,5 mmol) N-(1-naftyl)piperazin, 1,31 ml (7,5 mmol) diisopropyletylamin, 1,59 g (15 mmol) natriumkarbonat, 5 mg natriumjodid og 50 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 4 dager, avkjølt, bunnfallet frafiltrert og filtratet inndampet. Residuet ble tatt opp i metylenklorid og kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid/etylacetat som eluent for å gi en olje. Oljen ble tatt opp i metylenklorid, utfelt ved tilsetning av metylenklorid mettet med hydrogenklorid og bunnfallet frafiltrert, vasket med eter og tørket for å gi et hvitt faststoff, smp. 272-273°C, 2,37 g (63%).

Eksempel 11

4-(4-(2-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-metylaminotiazol

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 2,50 g (7,5 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-metylaminotiazol-hydrobromid, 2,0 g (7,5 mmol) N-(3-trifluormetylfenyl)piperazin-hydroklorid, 2,62 ml (15,0 mmol) diisopropyletylamin, 1,59 g (15,0 mmol) natriumkarbonat, 5 mg natriumjodid og 50 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3,5 dager, avkjølt, bunnfallet frafiltrert og filtratet inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid/etylacetat og etylacetat som elueringsmidler. Produktholdige fraksjoner ble konsentrert, tatt opp i metylenklorid/metanol, utfelt ved tilsetning av etylacetat mettet med hydrogenklorid, og bunnfallet frafiltrert, vasket med aceton/eter og tørket for å gi et hvitt faststoff, smp. 190-195°C. Ytterligere materiale fra bunnfallet dannet under reaksjonen, ga et totalt utbytte på 1,16 g (30%).

Eksempel 12A. 4-(4-(2-kloretyl)fenyl)-2-metyltiazol-hydrobromid

Til en 500 ml rundkolbe kolbe forsynt med N<sub>2</sub>-innløp og kjøler, ble det tilsatt 32,7 g (0,125 mol) brommetyl(p-kloretyl)fenylketon, 9,39 g (0,125 mol) tioacetamid og 250 ml aceton. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 16 timer og deretter avkjølt. Bunnfallet som oppsto ved avkjølingen ble frafiltrert, vasket med aceton og eter og tørket for å gi et hvitt faststoff, smp. 85-89°C, 13,25 g (33%).

B. 4-(4-(2-(4-(1-naftyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-metyltiazol

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 2,39 g (7,5 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-metyltiazol-hydrobromid, 1,59 g (7,5 mmol) N-(1-naftyl)piperazin, 1,31 ml (7,5 mmol) diisopropyletylamin, 1,59 g (15 mmol) natriumkarbonat, 5 mg natriumjodid og 50 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 5 dager, avkjølt og bunnfallet frafiltrert. Faststoffet ble tatt opp i metylenklorid, vasket med natriumbikarbonat, tørket over natriumsulfat, behandlet med metylenklorid mettet med hydrogenklorid, inndampet og residuet utgnidd med eter for å gi et hvitt faststoff, smp. 305-307°C, 1,76 g (48%).

Eksempel 134-(4-(2-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-metyltiazol

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 2,39 g (7,5 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-metyltiazol-hydrobromid, 2,0 g (7,5 mmol) N-(3-trifluormetylfenyl)piperazin-hydroklorid, 2,62 ml (15,0 mmol) diisopropyletylamin, 1,59 g (15,0 mmol) natriumkarbonat, 5 mg natriumjodid og 50 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 4,5 dager og filtrert i varm tilstand for å fjerne uorganisk materiale, og avkjølt,



hvorpå bunnfallet ble frafiltrert og vasket med eter og etylacetat. Faststoffet ble tatt opp i metylenklorid, hydrogenklorid-gass ble boblet gjennom for å utfelle saltet, det resulterende faststoff ble frafiltrert, vasket med metylenklorid og tørket for å gi et faststoff, smp. 170-175°C, 1,93 g (51%).

#### Eksempel 14

##### A. 4-(4-(4-klorbutyl)fenyl)-2-aminotiazol-hydrobromid

Til en 500 ml rundkolbe kolbe forsynt med N<sub>2</sub>-innløp og kjøler, ble det tilsatt 25 g (86 mmol) brommetyl(p-klorbutyl)-fenylketon, 6,55 g (86 mol) tiourea og 200 ml aceton. Reaksjonsblandingen ble tilbakesløyingsbehandlet i 1 time og 15 minutter og avkjølt, hvorpå bunnfallet ble frafiltrert og vasket med aceton og tørket for å gi et hvitt faststoff, smp. 208-211°C, 23,77 g (80%).

##### B. 4-(4-(4-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazinyl)butyl)-2-aminotiazol

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 2,61 g (7,5 mmol) 4-(4-(4-klorbutyl)-fenyl)-2-aminotiazol-hydrobromid, 2,0 g (7,5 mmol) N-(3-trifluormetylfenyl)piperazin-hydroklorid, 2,62 ml (15,0 mmol) diisopropyletylamin, 1,59 g (15,0 mmol) natriumkarbonat, 5 mg natriumjodid og 50 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakesløyingskjøling i 3,5 dager og avkjølt, hvorpå bunnfallet ble frafiltrert og filtratet inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid/etylacetat og etylacetat som eluenter. Produktholdige fraksjoner ble konsentrert, tatt opp i metylenklorid/metanol, utfelt ved tilsetning av etylacetat mettet med hydrogenklorid, hvorpå blandingen ble inndampet og residuet utgitt med eter/etylacetat for å gi et hvitt faststoff, smp. 174-179°C, 0,87 g (23%).

Eksempel 154-(4-(4-(4-(1-naftyl)piperazinyl)butyl)fenyl)-2-aminotiazol

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 2,61 g (7,5 mmol) 4-(4-(4-klorbutyl)-fenyl)-2-metylaminotiazol-hydrobromid, 1,59 g (7,5 mmol) N-(1-naftyl)piperazin, 1,31 ml (7,5 mmol) diisopropyletylamin, 1,59 g (15 mmol) natriumkarbonat, 5 mg natriumjodid og 50 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 4,5 dager, avkjølt og bunnfallet frafiltrert og filtratet inndampet. Residuet ble tatt opp i metylenklorid og kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid/etylacetat som eluent for å gi en olje. Oljen ble tatt opp i etylacetat, utfelt ved tilsetning av etylacetat mettet med hydrogenklorid, og bunnfallet frafiltrert, vasket med etylacetat og tørket for å gi et hvitt faststoff, smp. 242-245°C, 1,67 g (43%).

Eksempel 16A. 4-(2-kloretyl)acetofenon-tosylhydrazon

Til en 500 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 32 g (176 mmol) 4-(2-kloretyl)acetofenon, 32,7 g (176 mmol) tosylhydrazid og 250 ml etanol. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 3 timer, avkjølt og inndampet. Produktet krystalliserte ved henstand i eter og ga et faststoff, smp. 122-125°C, 20,3 g (33%).

B. 4-(2-kloretyl)-fenyl-1,2,3-tiadiazol

Til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 1,3 g (3,71 mmol) av det ovenfor oppnådde tosylhydrazon og 3,0 ml (41,1 mmol) tionylklorid. Reaksjonen ga et krystallinsk bunnfall ved henstand i romtemperatur i 1 time, som ble oppsamlet med heksan for å gi et faststoff, smp. 80-81°C, 0,33 g (39%). Det gjenværende ble kromatografert ved bruk av metylenklorid for å gi ytterligere 0,33 g produkt.

C. 4-(4-(2-(4-(3-benzisotiazolyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-1,2,3-tiadiazol

Til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 0,90 g (4 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-1,2,3-tiadiazol, 0,88 g (4 mmol) N-benzisotiazolyl-piperazin, 0,84 g (8 mmol) natriumkarbonat, 1,39 ml (8 mmol) diisopropyletylamin, 2 mg natriumjodid og 40 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble tilbakesløyingsbehandlet i 2,5 dager, avkjølt og filtrert, hvoretter filtratet ble inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat/metylenklorid som eluent for å gi en olje som ble tatt opp i metylenklorid og utfelt ved tilsetning av eter mettet med HCl. Faststoffet ble frafiltrert, vasket med eter, tørket under nitrogen, vasket med aceton og tørket for å gi et hvitt fatstoff, smp. 257-259°C, 1,02 g (57,4%).

Eksempel 17

A. 4-(4-(4-klorbutyl)fenyl)-1,2,3-tiadiazol

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 6,25 g (29,65 mmol) p-(4-klorbutyl)-acetofenon, 5,57 g (29,65 mmol) tosylhydrazin og 50 ml etanol. Reaksjonsblandingen ble tilbakesløyingsbehandlet i 3,5 timer, avkjølt og inndampet. Residuet ble tatt opp i 23,4 ml (326 mmol) tionylklorid og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet og residuet kromatografert på silikagel ved bruk av heksan/metylenklorid som eluent for å gi en olje, 6,1 g (81,5%).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,84 (m, 4H); 2,73 (m, 2H); 3,58 (m, 2H); 7,3 og 7,95 (m, 4H); 8,59 (s, 1H).

B. 4-(4-(4-(4-(3-benzisotiazolyl)piperazinyl)butyl)fenyl)-1,2,3-tiadiazol

Til en 65 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 1,43 g (5,66 mmol) 4-(4-(4-klorbutyl)-fenyl)-1,2,3-tiadiazol, 0,90 g (4,11 mmol) N-benzisotiazolyl-piperazin, 1,43 ml (8,22 mmol) diisopropyletylamin, 0,87 g (8,22 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 30 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble

tilbakefølsbehandlet i 24 timer, avkjølt, filtrert og filtratet inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat/metylenklorid som eluent for å gi en olje som ble tatt opp i etylacetat og utfelt ved tilsetning av etylacetat mettet med HCl. Faststoffet ble frafiltrert, vasket med etylacetat og tørket for å gi 1,70 g (87,6%), smp. 246-247°C, hvitt faststoff.

#### Eksempel 18

##### A. 6-fluor-1-naftensyre

Til en 1 liter rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 345 ml (3,68 mol) fluorbenzen og 48 g (0,428 mol) furansyre. Til den omrørte suspensjon ble det porsjonsvis tilsatt 120 g (0,899 mmol) aluminiumklorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 95°C i 16 timer og reaksjonen deretter avbrutt ved tilsetning til is/vann/1N HCl. Etter omrøring i 1 time, ble det vandige lag avdekantert og benzen og en mettet vandig oppløsning av natriumbikarbonat tilsatt. Etter omrøring i 1 time ble lagene separert, det vandige lag vasket med benzen, surgjort og ekstrahert over i etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet til et faststoff. Faststoffet ble utgnidd med isopropyleter for å gi 5,0 g (6,1%) av et hvitt faststoff, NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,0-8,0 (m, 5H); 8,6 (m, 1H).

##### B. 6-fluor-1-amino-naftalen

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler, dråpetrakt og N<sub>2</sub>-innløp ble det tilsatt 5,0 g (26,3 mmol) 6-fluor-1-naftensyre og 50 ml aceton. Til den omrørte suspensjon ble det dråpevis tilsatt 6,25 ml (28,9 mmol) difenylfosforylazid og 4 ml (28,9 mmol) trietylamin. Reaksjonsblandingen ble tilbakefølsbehandlet i 1 time, helt over i vann/etylacetat og filtrert. Filtratet ble vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Residuet ble ytterligere behandlet med HCl for å danne hydrokloridsaltet og den frie base deretter frigjort med

natriumhydroksyd som en olje, 1,0 g (24%).

C. 1-benzyl-4-(6-fluornaftyl)piperazin

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 1,0 g (6,21 mmol) 6-fluor-1-amino-naftalen, 1,8 g (7,76 mmol) N-benzyl-bis(2-kloretyl)amin, 3,3 ml (19,2 mmol) diisopropyletylamin og 50 ml isopropanol. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 24 timer, avkjølt og inndampet til en olje. Oljen ble tatt opp i etylacetat, vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet til en olje. Oljen ble kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid som eluent for å gi 1,5 g (75,5%) av en olje.

D. N-(1-(6-fluor)naftyl)piperazin

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 1,5 g (4,69 mmol) 1-benzyl-4-(6-fluornaftyl)-piperazin, 1,2 ml (31,3 mmol) maursyre, 3,0 g 5% palladium på kull og 50 ml etanol. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer, katalysatoren frafiltrert under N<sub>2</sub> og oppløsningsmidlet inndampet. Oljen (0,420 g, 39%) ble benyttet direkte i det følgende trinn.

E. 4-(4-(2-(4-(6-fluornaft-1-yl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-aminotiazol

Til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 500 mg (2,17 mmol) N-(1-(6-fluor)-naftyl)piperazin, 700 mg (2,17 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)fenyl)-2-aminotiazol-hydrobromid, 460 mg (4,35 mmol) natriumkarbonat, 0,37 ml (2,17 mmol) diisopropyletylamin og 25 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 24 timer, avkjølt og inndampet. Residuet ble tatt opp i etylacetat, vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid/etylacetat som eluent. Produktholdige fraksjoner ble kombinert, oppløst i metylenklorid/metanol, behandlet med

etylacetat mettet med HCl og bunnfallet oppsamlet og tørket for å gi et hvitt faststoff, smp. 220-225°C, 297 mg (25,3%).  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,3-3,6 (m, 10H); 3,7-3,8 (m, 2H); 7,2-8,3 (m, 11H); 11,6 (bs, 2H).

#### Eksempel 19

#### 4-(4-(2-(4-(6-fluornaft-1-yl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-hydroksey-tiazol

Til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 750 mg (3,27 mmol) N-(1-(6-fluor)-naftyl)piperazin, 1,05 g (3,27 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)fenyl)-2-hydroksey-tiazol-hydrobromid, 700 mg (6,52 mmol) natriumkarbonat, 0,60 ml (3,27 mmol) diisopropyletylamin, 2 mg natriumjodid og 35 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble tilbakesløpsbehandlet i 24 timer, avkjølt og inndampet. Residuet ble tatt opp i etylacetat, vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid/etylacetat som eluent. Produktholdige fraksjoner ble oppsamlet for å gi et faststoff, 281 mg (19%), smp. 228-270°C.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,7-3,3 (m, 12H); 6,80 (s, 1H); 7,1-8,2 (10H); 11,8 (bs, 1H).

#### Eksempel 20

#### 4-(4-(2-(4-(6-klornaft-1-yl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-aminotiazol

Til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 440 mg (1,55 mmol) N-(1-(6-klor)-naftyl)piperazin (fremstillet analogt med fluorforbindelsen i Eksempel 19D), 500 mg (1,55 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)fenyl)-2-aminotiazol-hydrobromid, 500 mg (4,66 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 30 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble tilbakesløpsbehandlet i 24 timer, avkjølt og inndampet. Residuet ble tatt opp i etylacetat, vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Residuet

ble tatt opp i eter/metylenklorid og utfelt ved tilsetning av HCl-gass. Bunnfallet ble frafiltrert, vasket med eter og tørket for å gi et faststoff, 425 mg (42,5%), smp. 210-215°C. NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,0-4,0 (m, 12H); 7,2-8,2 (m, 11H); 11,1 (bs, 2H).

#### Eksempel 21

##### 4-(4-(2-(4-(3-benzisotiazolyl)piperiazinyl)etyl)fenyl)-2-hydroksey-tiazol

Til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 1,0 g (4,57 mmol) 3-piperazinyl-benzisotiazol, 1,46 g (4,57 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)-fenyl)-2-hydroksey-tiazol-2-on-hydrobromid, 970 mg (9,13 mmol) natriumkarbonat, 600 mg (4,57 mmol) diisopropyletylamin, 2 mg natriumjodid og 35 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 24 timer, avkjølt og inndampet. Residuet ble tatt opp i etylacetat, vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid/etylacetat som eluent. Produktholdige fraksjoner ble oppløst i metylenklorid/etylacetat og utfelt med HCl-gass. Bunnfallet ble frafiltrert for å gi et faststoff, smp. 190°C, 455 mg (21,9%).

#### Eksempel 22

##### 4-(4-(4-(4-(3-benzisotiazolyl)piperazinyl)butyl)fenyl)-2-aminotiazol

Til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 1,22 g (3,52 mmol) 4-(4-(4-klor-butyl)fenyl)-2-aminotiazol, 0,90 g (3,52 mmol) 3-piperazinyl-benzisotiazol, 1,84 ml (10,57 mmol) diisopropyletylamin, 0,75 g (7,04 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 35 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 6 dager, avkjølt og inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid/etylacetat som eluent. Produktholdige fraksjoner ble oppløst i metylenklorid/metanol, og utfelt ved tilsetning

av metylenklorid mettet med HCl. Bunnfallet ble frafiltrert og tørket for å gi et faststoff, 242 mg (13%), smp. 258-261°C. NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,6-1,8 (m, 4H); 2,7 (t, 2H); 3,2-3,6 (m, 8H); 4,1 (m, 2H); 7,20 (s, 1H); 7,3-8,2 (m, 8H).

Eksempel 23

4-(4-(2-(4-(3-benzisotiazolyl)piperazinyl)etyl)fenyl)-2-metyltiazol

Til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 0,95 g (4,34 mmol) 3-piperazinyl-benzisotiazol, 1,38 g (4,34 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)fenyl)-tiazol-2-on-hydrobromid, 1,51 ml (8,68 mmol) diisopropyletylamin, 0,92 g (8,68 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 40 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble tilbakeførsbehandlet i 6 dager, avkjølt og inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid/etylacetat som eluent, og produktholdige fraksjoner ble tatt opp i eter/metylenklorid og utfelt ved tilsetning av eter mettet med HCl. Bunnfallet ble frafiltrert og tørket for å gi et faststoff, smp. 135-140°C, 1,09 g (51%). NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,74 (s, 3H); 3,1-3,7 (m, 10H); 4,1 (d, 2H); 7,3-8,2 (m, 9H).

Eksempel 24

4-(4-(2-(4-naft-1-yl)piperazinyl)etyl)fenyl)-1,2,3-tiadiazol

Til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 0,64 g (2,83 mmol) 4-(4-(2-kloretyl)fenyl)-1,2,3-tiadiazol, 0,60 g (2,83 mmol) N-(1-naftyl)piperazin, 0,49 ml (2,83 mmol) diisopropyletylamin, 0,60 g (5,66 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 20 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble tilbakeførsbehandlet i 4 dager, avkjølt og inndampet. Residuet ble tatt opp i etylacetat, vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid/etylacetat som eluent, og de produktholdige fraksjonene ble oppløst i etylacetat og utfelt med etylacetat mettet med HCl. Bunnfallet ble frafiltrert og tørket for å gi et faststoff, 0,62 g (50%),



smp. 286-289°C.

NMR (DMSO- $d_6$  og TFA): 3,6 (m, 2H); 3,9 (m, 2H); 4,4-4,7 (m, 8H); 7,5-8,2 (m, 11H); 9,42 (s, 1H).

#### Eksempel 25

#### 4-(4-(4-(4-(3-cyanopyridin-2-yl)piperazinyl)butyl)fenyl)-2-amino-tiazol

Til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og  $N_2$ -innløp, ble det tilsatt 2,37 g (6,81 mmol) 4-(4-(4-klorbutyl)fenyl)-2-aminotiazol-hydrobromid, 1,28 g (6,81 mmol) 3-cyano-2-piperazinylpyridin, 2,38 ml (13,6 mmol) diisopropyletylamin, 1,44 g (13,6 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 40 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble tilbakesløpsbehandlet i 4 dager, avkjølt og inndampet. Residuet ble utgnidd med etylacetat og det resulterende faststoff kromatografert på silikagel med metylenklorid/etylacetat. Produktholdige fraksjoner ble oppløst i etylacetat, utfelt med etylacetat mettet med HCl og bunnfallet frafiltrert og tørket for å gi et faststoff, 1,84 g (55%), smp. 155-162°C.

NMR (DMSO- $d_6$ ): 1,6-1,8 (m, 4H); 2,67 (t, 2H); 3,1-4,4 (m, 10H); 7,34 (s, 1H); 7,1-8,5 (m, 7H); 11,3 (bs, 2H).

#### Eksempel 26

#### A. 4-klorbutylacetofenon

Til en 250 ml rundkolbe kolbe ble det tilsatt 5,0 g (29,65 mmol) 4-klorfenylbutan og 10 ml 1,2-dikloretan. Til den omrørte oppløsningen ble det tilsatt en oppløsning av 4,35 g (32,62 mmol) aluminiumklorid og 4,22 ml (59,31 mmol) acetylklorid i 50 ml 1,2-dikloretan. Oppløsningen utviklet HCl ved omrøring ved romtemperatur i 1 time. Den ble deretter helt over i vann, hvorpå lagene ble separert og det organiske lag vasket med 1N HCl, vandig natriumbikarbonatoppløsning og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet til en olje, 6,7 g (>100%).

NMR ( $CDCl_3$ ): 1,76 (m, 4H); 2,54 (m, 3H); 2,66 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 7,2 og 7,85 (m, 4H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , ufortynnet): 1678 (C=O).

B. 4-(4-klorbutyl)fenyl-2-metyltiazol-hydrobromid

Den ovenfor oppnådde olje ble sammen med 15 ml eddiksyre tilsatt til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med  $\text{N}_2$ -innløp. Brom (1,53 ml, 29,65 mmol) ble dråpevis tilsatt og oppløsningen omrørt ved romtemperatur i 15 minutter (avfarving i løpet av ca. 7 minutter). Oppløsningen ble forsiktig tatt opp i etylacetat, vasket med vann, vandig natriumbikarbonatoppløsning og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet til en olje, 8,9 g (ca. 100% utbytte).

Oljen ble oppløst i 70 ml aceton, behandlet med 2,23 g (29,65 mmol) tioacetamid og tilbakeløpsbehandlet i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, inndampet til et volum på 10 ml for å gi et bunnfall. Etter filtrering ble bunnfallet vasket med 10 ml aceton og deretter grundig vasket med eter og tørket til et hvitt faststoff, smp. 128-129°C, 6,8 g (66,2%).

C. 4-(4-(4-(4-(3-benzisotiazoly)l)piperazinyl)butyl)fenyl)-2-metyltiazol

Til en 100 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og  $\text{N}_2$ -innløp, ble det tilsatt 1,43 g (4,11 mmol) 4-(4-klorbutyl)-fenyl-2-metyltiazol-hydrobromid, 0,90 g (4,11 mmol) N-benzisotiazolylpiperazin, 0,72 g (4,11 mmol) diisopropyletylamin, 0,87 g (8,22 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 40 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 31 timer, avkjølt, filtrert og filtratet inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat/metylenklorid som eluent for å gi en olje som ble tatt opp i metylenklorid og utfelt ved tilsetning av eter mettet med HCl. Faststoffet ble frafiltrert, vasket med eter, tørket noe og deretter vasket med en minimal mengde aceton og tørket for å gi et hvitt faststoff, smp. 207-212°C, 1,87 g (87,2%).

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,6-1,8 (m, 4H); 2,64 (t, 2H); 2,72 (s, 3H); 3,1-3,3 (m, 4H); 3,4-3,6 (m, 4H); 4,0 (d, 2H); 7,2-8,1 (m,

8H); 7,85 (s, 1H).

#### Eksempel 27

##### A. 4-(4-(4-klorbutyl)fenyl)-2-hydroksey-tiazol

Til en 500 ml rundkolbe kolbe forsynt med N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 18 g (60 mmol) brommetyl-(p-klorbutyl)fenyl-keon, 5,76 g (60 mmol) kaliumtiocyanat og 150 ml aceton. Den resulterende reaksjonsblanding førte til hurtig avleiring av et hvitt bunnfall ved omrøring ved romtemperatur i 3 timer. Blandingen ble deretter filtrert og filtratet inndampet til en olje. Oljen ble tatt opp i 100 ml kokende etanol, hvorpå 50 ml 1N HCl meget langsomt ble tilsatt for å opprettholde en oppløsning i løpet av 1,5 timer. Deretter ble 1 ml konsentrert svovelsyre tilsatt og reaksjonsblandingen tilbakeløpsbehandlet i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og avdekantert fra små mengder sort olje over i 1,2 liter vann. Den vandige blanding ble omrørt i 20 minutter, hvorefter bunnfallet ble frafiltrert, vasket med vann og heksan og tørket til et gult faststoff, smp. 111-117°C, 11,89 g (74,9%).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,79 (m, 4H); 2,64 (t, 2H); 3,53 (t, 2H); 6,23 (d, 1H); 7,2-7,4 (m, 4H).

##### B. 4-(4-(4-(4-(3-benzisotiazoly)l)piperazinyl)butyl)fenyl)-2-hydroksey-tiazol

Til en 125 ml rundkolbe kolbe forsynt med kjøler og N<sub>2</sub>-innløp, ble det tilsatt 1,10 g (4,11 mmol) 4-(4-(4-klorbutyl)-fenyl)-2-hydroksey-tiazol-2-on, 0,90 g (4,11 mmol) N-(3-benzisotiazoly)l)piperazin, 0,87 g (8,22 mmol) natriumkarbonat, 2 mg natriumjodid og 40 ml metylisobutylketon. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 44 timer, deretter avkjølt og filtrert, hvorpå filtratet ble inndampet. Residuet ble kromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat som eluent, og produktholdige fraksjoner ble oppsamlet og inndampet. Residuet ble tatt opp i metylenklorid/metanol, behandlet med eter mettet med HCl og inndampet. Det resulterende faststoff ble utgidd med aceton for å gi 1,10 g (55%) hvitt faststoff, smp. 140-145°C.

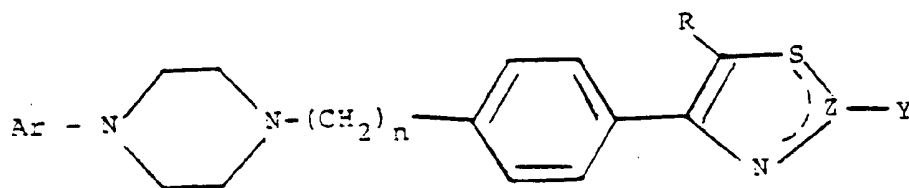
170582

27

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,6-1,8 (m, 4H); 2,62 (t, 2H); 3,1-3,3 (m, 4H);  
3,4-3,6 (m, 4H); 4,0-4,1 (m, 2H); 6,75 (d, 1H); 7,2-8,1 (m,  
8H).

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formel



hvor

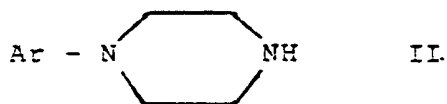
Ar er fenyl eller 3-trifluormetylfenyl; 3-cyanopyridyl; naftyl, hvor nevnte naftylgruppe eventuelt kan være substituert med fluor eller klor, hvor substituenten er i den ringen som ikke er knyttet til piperazinyllgruppen; 3-benzisotiazolyl eller 8-kinolyl;

n er 2, 3 eller 4;

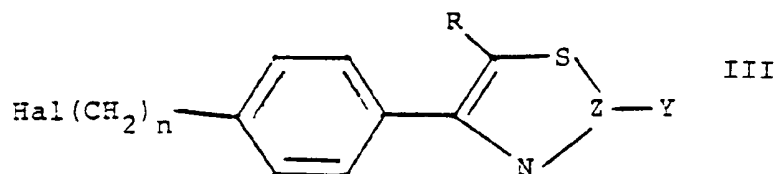
R er hydrogen eller (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

og Z-Y er C-OH, C-NH<sub>2</sub>, C-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, C(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino, eller nitrogen,

k a r a k t e r i s e r t v e d omsetning av et piperazin med formel II:



med en forbindelse med formel III:



hvor Hal er fluor, klor, brom eller jod, og Ar, R og Z-Y er som definert ovenfor.