



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8601494**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Thiazolen, hun bereiding en farmaceutische preparaten die ze bevatten.**

⑤1 Int.Cl⁸.: C07D 417/14, A61K 31/395.

⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Basel, Zwitserland.

⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuypersstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8601494.

②2 Ingediend 9 juni 1986.

③2 Voorrang vanaf 22 juni 1985, 22 juni 1985, 22 juni 1985, 24 februari 1986.

③3 Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: P 3522351 , P 3522353 , P 3522354 , P 3605868 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 16 januari 1987.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

- Thiazolen, hun bereiding en farmaceutische preparaten die ze bevatten -

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe thiazolen, werkwijzen voor hun bereiding, farmaceutische preparaten die ze bevatten en hun toepassing als farmaceutica.

5 De onderhavige uitvinding heeft meer in het bijzonder betrekking op verbindingen met formule I, waarin

R_1 en R_2 , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een (C_{3-6}) cycloalkyl (C_{1-3}) alkylgroep, fenylgroep, of een fenyl (C_{1-3}) alkylgroep voorstellen, of waarin

R_1 en R_2 tezamen een trimethyleen-, tetramethyleen-, of pentamethyleengroep, desgewenst aan hetzelfde of aan andere koolstofatomen gesubstitueerd door 1 of 2 methylgroepen, vormen, of waarin

15 R_1 en R_2 tezamen een $-(CH_3)_2C-O-C(CH_3)_2-$ groep vormen, of waarin

R_1 bovendien een trifluormethylgroep kan zijn, W een alkyleengroep met 2-6 koolstofatomen of een alkenyleen- of alkynyleengroep met 4-6 koolstofatomen voorstelt, waarbij de onverzadiging niet aan de stikstofatomen grenst,

X-Y een $N-CH_2$, $C=CH$ of $CH-CH_2$ -groep weergeeft en

25 R_3 een groep met formule a) - n) is, waarin A een groep met formule VII, NR_6 , O of S is, B een groep met formule VII of een CO-groep voorstelt,

8601494

$m = 0$ of 1 ,

R_4 en R_4' , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen voorstellen,

5 R_5 en R_5' , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een fenylgroep of een fenyl(C_{1-4})alkylgroep weergeven,

$t = 4$ of 5 ,

R_6 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen voorstelt,

10 R_7 een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een fenyl(C_{1-3})alkylgroep of een fenoxyl(C_{1-3})alkylgroep weergeeft,

$U = L$ is $N=CR_5$ of $CR_5=N$,

A' een groep met formule VII of NR_6 is,

15 D een groep met formule VII, CO , NR_6 , S of O voorstelt,

E N of CH weergeeft,

$M -V$ een groep met formule VIII of een groep met formule X voorstelt, en, indien $X-Y$ een $N-CH_2$ -groep voorstelt,

20 R_3 eveneens een groep met formule XI kan zijn, waarin

R_8 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen voorstelt,

25 R_9 een $-COR_{10}$, $-CON(R_{11})R_{12}$, $-SO_2R_{10}$ of $-SO_2N(R_{11})R_{12}$ -groep weergeeft, waarin R_{10} een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een fenylgroep of een fenyl(C_{1-3})alkylgroep is, waarin elke fenylgroep desgewenst mono- of, onafhankelijk, di- of trigesubstitueerd is door alkyl met 1-3 koolstofatomen, hydroxyl, methoxy, methyleendioxy, amino, halogeen of trifluormethyl,

30 R_{11} en R_{12} elk, onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen voorstellen, of waarin

R_{11} en R_{12} tezamen een tetramethyleen- of penta-

methyleengroep vormen, mits dat indien W een dimethyleengroep en R₉ een -COR₁₀-groep, waarin R₁₀ een 4-aminofenylgroep is, voorstellen, tenminste één van de substituenten R₁, R₂ en R₈ een andere betekenis heeft dan waterstof, en de zuuradditiezouten daarvan.

Verbindingen met formule I waarin W een alkenyleen-groep voorstelt, kunnen als cis-transisomeren voorkomen. Deze isomeren vallen eveneens binnen het kader van de uitvinding.

In een groep verbindingen met formule I stellen R₁ en R₂, onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een (C₃₋₆)cycloalkyl(C₁₋₃)alkylgroep, fenylgroep of fenyl(C₁₋₃)alkylgroep voor of vormen R₁ en R₂ tezamen een trimethyleen-, tetramethyleen- of pentamethyleengroep, desgewenst aan hetzelfde of aan verschillende koolstofatomen gesubstitueerd door 1 of 2 methylgroepen, kan

R₁ bovendien een trifluormethylgroep zijn, is W een alkyleengroep met 2-6 koolstofatomen, stelt X-Y de N-CH₂-groep en R₃ een groep met formule

a) - n) voor, waarin

A een groep met formule VII, NR₆, O of S is,

B een groep met formule VII of CO is,

m = 0 of 1,

R₄ en R₄' , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen voorstellen,

R₅ en R₅' , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een fenylgroep of een fenyl(C₁₋₄)alkylgroep is,

t = 4 of 5,

R₆ een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen voorstelt,

R₇ een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een fenyl(C₁₋₃)alkylgroep of een fenoxyc(C₁₋₃)

alkylgroep weergeeft,

U = L is $N=CR_5$ of $CR_5=N$,

A' een groep met formule VII of NR_6 voorstelt,

D een groep met formule VII, CO, NR_6 , S of O

5 weergeeft,

E = N of CH en

M -V een groep met formule VIII of X voorstelt,
en de zuuradditiezouten ervan.

10 In een andere groep verbindingen met formule I
stelt X-Y de $N-CH_2$ -groep voor en is R_3 een groep met formule a),
waarin A is CH_2 , B is CO, $m = 1$, R_4' en R_5' elk een waterstof-
atoom voorstellen of waarin R_4 en R_5 elk een methylgroep is en
hetzij W een tetramethyleengroep voorstelt en R_1 en R_2 zijn
15 gelijk en stellen een waterstofatoom of de methylgroep voor, het-
zij R_1 is een methyl-, trifluormethyl-, tert.butyl- of cyclopentyl-
groep en R_2 is een waterstofatoom, of R_1 is een waterstofatoom
en R_2 een 2-methylpropylgroep of R_1 en R_2 vormen tezamen een
pentamethyleengroep, of W is een dimethyleen-, trimethyleen-,
20 pentamethyleen- of hexamethyleengroep, R_1 een tertiaire butyl-
groep en R_2 een waterstofatoom, en de zuuradditiezouten ervan.

In een andere groep verbindingen met formule I
stelt X-Y de $N-CH_2$ -groep voor en is R_3 een groep met formule f),
waarin B de CO-groep, W de tetramethyleengroep, R_1 de tert-butyl-
groep en R_2 een waterstofatoom weergeven of R_1 en R_2 tezamen
25 een pentamethyleengroep vormen, en de zuuradditiezouten ervan.

In weer een andere groep verbindingen is X-Y
de $N-CH_2$ -groep en stelt R_3 een groep met formule 1a i) voor,
waarin E = N, W een trimethyleen- of tetramethyleengroep weer-
geeft, R_1 de tert.butylgroep voorstelt en R_2 een waterstofatoom
30 is, en de zuuradditiezouten ervan.

In een verbinding met formule I stelt X-Y de
 $N-CH_2$ -groep voor, geeft R_3 een groep met formule b) weer, waarin

t = 4, vormen R_1 en R_2 tezamen de pentamethyleengroep en is W een tetramethyleengroep, alsmede de zuuradditiezouten ervan. In weer een andere verbinding met formule I is X-Y N-CH₂ en is R_3 een groep met formule a), waarin A een CH₂-groep voorstelt, R_4 en R_5 elk een waterstofatoom weergeven, m = 0, B = CH₂, W de tetramethyleengroep voorstelt, R_1 de tert.butylgroep voorstelt en R_2 een waterstofatoom is, en de zuuradditiezouten ervan.

In nog een andere groep verbindingen met formule I stellen R_1 en R_2 , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een (C₃₋₆)cycloalkyl(C₁₋₃)alkylgroep, fenylgroep, fenyl(C₁₋₃)alkylgroep voor of vormen R_1 en R_2 tezamen de trimethyleen-, tetramethyleen- of pentamethyleengroep, geeft W een alkyleengroep met 2-6 koolstofatomen weer, is X-Y de C=CH of CH-CH₂-groep en stelt R_3 een groep met formule a)-n) voor, waarin

A een groep met formule VII, NR₆, O of S,
B een groep met formule VII of CO,
m 0 of 1,
 R_4 en R_4' , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen,
 R_5 en R_5' , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een fenyl-groep, of een fenyl(C₁₋₄)alkylgroep,
t 4 of 5,
 R_6 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen,
 R_7 een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een fenyl(C₁₋₃)alkylgroep of een fenoxy(C₁₋₃)alkylgroep,
U = L een N=CR₅ of CR=N-groep,

8601494

A' een groep met formule VII of NR_6 ,

D een groep met formule VII, SO , NR_6 , S of O,

E N of CH, en

M -V een groep met formule VIII of X voor, en de
5 zuuradditiezouten ervan.

In weer een andere groep verbindingen met formule
I stellen R_1 en R_2 , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom,
een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6
koolstofatomen, een (C_{3-6}) cycloalkyl- (C_{1-3}) alkylgroep, fenylgroep,
10 fenyl (C_{1-3}) alkylgroep voor of vormen R_1 en R_2 tezamen de trimethyleen-,
tetramethyleen- of pentamethyleengroep, desgewenst aan hetzelfde
koolstofatoom of aan verschillende koolstofatomen gesubstitueerd
door 1 of 2 methylgroepen,

kan R_1 bovendien de trifluormethylgroep zijn,
15 geeft W een alkyleengroep met 2-6 koolstofatomen
weer, is

X-Y de $N-CH_2$ -groep en R_3 een groep met formule o) (XI)
waarin R_8 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofato-
men is, stelt R_9 een $-COR_{10}$, $-CON(R_{11})R_{12}$, $-SO_2R_{10}$ of
20 $-SO_2N(R_{11})R_{12}$ -groep voor, waarin R_{10} een alkylgroep met 1-6 kool-
stofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een fenyl-
groep of een fenyl (C_{1-3}) -alkylgroep is, waarin elke fenylgroep
desgewenst mono- of, onafhankelijk, di- of trigesubstitueerd is
door alkyl met 1-3 koolstofatomen, hydroxyl, methoxy, methyleen-
25 dioxy, amino, halogeen of trifluormethyl,

R_{11} en R_{12} , onafhankelijk van elkaar, een water-
stofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen weergeven,
of waarin

R_{11} en R_{12} tezamen een tetramethyleen- of penta-
30 methyleengroep vormen, mits dat indien W de dimethyleengroep is
en R_9 een $-COR_{10}$ -groep weergeeft, waarin R_{10} een 4-aminofenylgroep is,
tenminste één van de substituenten R_1 , R_2 en R_8 een andere betekenis

heeft dan waterstof, en de zuuradditiezouten ervan.

Elke alkylgroep met 1-6 koolstofatomen bevat bij voorkeur 1-4 koolstofatomen. Cycloalkylgroepen of het cycloalkylgedeelte van een cycloalkylalkylgroep is geschikt de cyclopentyl-, cyclobutyl- of cyclopropylgroep.
Halogeen is bij voorkeur een chloor- of fluoratoom, in het bijzonder een chlooratoom.

Voor de hiervoor gegeven formule I verdienen de volgende betekenissen, evenals combinaties ervan, aanbeveling:

R_1 is bij voorkeur een alkylgroep, in het bijzonder een tert.butylgroep of de trifluormethylgroep.

Het verdient de voorkeur dat R_2 een waterstofatoom is.

W is bij voorkeur een alkyleengroep, in het bijzonder een dimethyleen-, trimethyleen- of tetramethyleengroep.

Het heeft de voorkeur dat $X-Y$ de $N-CH_2$ of $C=CH$ -groep is.

R_3 is bij voorkeur een groep met formule a), b), f), g), i), j) of o).

In een aanbevolen groep met formule a) is A de CH_2 -groep, B de CO -groep, is $m=1$, stellen R_4' en R_5' elk een waterstofatoom voor en geven R_4 en R_5 elk de methylgroep weer. In een andere aanbevolen groep met formule a) is A de CH_2 -groep, B eveneens de CH_2 -groep, is $m=0$ en stellen R_4 en R_5 elk een waterstofatoom voor.

In de aanbevolen groep met formule b) is $t=4$.

In een aanbevolen groep met formule f) stelt B de CO -groep voor. Het heeft de voorkeur dat in groep g) A de NH -groep is.

In een aanbevolen groep met formule i) is $E=N$.

De aanbevolen groep j) is de groep waarin A' de CH_2 -groep en B de CO -groep is.

In groep o) stelt R_8 bij voorkeur een waterstofatoom voor.

R_9 is bij voorkeur de $-\text{COR}_{10}$ of $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ groep. R_{10} is bij voorkeur een fenylgroep, desgewenst mono- of , onafhankelijk van elkaar, di- of trigesubstitueerd door methoxy of chloor.

Een ander aspect van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bereiden van verbindingen met formule I, welke omvat:

10 a) het bereiden van een verbinding met formule Ia, waarin R_1 , R_2 , W en X-Y de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en R_3' een groep met formule a) - n) is, of een zuuradditiezout daarvan, door reactie van een verbinding met formule II, waarin R_1 , R_2 en X-Y de hiervoor gedefinieerde
15 betekenissen hebben, met een verbinding met formule III, waarin W en R_3' de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en Q een afsplitsbare groep is , of

b) het bereiden van een verbinding met formule Ib, waarin R_1 , R_2 , W, R_8 en R_9 de hiervoor gedefinieerde
20 betekenissen hebben , of een zuuradditiezout daarvan , door reactie van een verbinding met formule IV, waarin R_1 , R_2 , W en R_8 de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, met een verbinding met formule V, waarin R_9 een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft en Z een afsplitsbare groep is en het winnen
25 van de verbinding met formule I in de vorm van de vrije base of van een zuuradditiezout.

Werkwijze a) kan op een gebruikelijke wijze worden uitgevoerd. De reactie wordt geschikt uitgevoerd in een organisch oplosmiddel. Onder geschikte oplosmiddelen vallen
30 dimethylformamide , dioxan of acetonitril . Geschikt is een zuurbindend middel, bijvoorbeeld kaliumcarbonaat , aanwezig. In de verbindingen met de formule III is de afsplitsbare groep Q bij voorkeur een halogeenatoom , bijvoorbeeld een chloor-

of broomatoom, of een $-O-SO_2-R_{13}$ -groep, waarin R_{13} een alkyl-groep met 1-4 koolstofatomen, een fenylgroep of een 4-tolylgroep is.

5 Werkwijze b) kan op een gebruikelijke wijze
voor analoge reacties worden uitgevoerd. In verbindingen met
formule V is Z bijvoorbeeld een chloor- of broomatoom, of een
-OCOC₂H₅, -OCOOCH=CH₂ of -O-(C₁₋₄)alkoxy-groep. De werkwijze
verloopt geschikt in een inert, organisch oplosmiddel, zoals
10 tetrahydrofuran. Geschikt is een zuurbindend middel, bijvoorbeeld
triethylamine, aanwezig. De aanwezigheid van een zuurbindend
middel is niet nodig indien verbindingen met formule V, waarin
Z een O-(C₁₋₄)alkoxygroep is, aanwezig is.

 Verbindingen met formule II kunnen worden bereid
door dealkylering of debenzylering van een verbinding met formule
15 VI, waarin R_1 , R_2 en X-Y de hiervoor gedefinieerde betekenissen
hebben en R' een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen of een benzyl-
groep voorstelt, of een zuuradditiezout daarvan.

 Het dealkyleren of debenzyleren kan op een
gebruikelijke wijze worden uitgevoerd, bijvoorbeeld met esters
20 van een halogeenmierzuur, zoals een ester van chloormierzuur,
bijvoorbeeld de alkyl- of vinylester, of met broomcyanide.

 Verbindingen met formule IV, waarin R_8 een
waterstofatoom is, kunnen worden verkregen door reductie van
25 een verbinding met formule IX, waarin R_1 en R_2 de hiervoor gede-
finieerde betekenissen hebben en W' een alkyleengroep met 1-5
koolstofatomen is, of een alkenyleen- of alkynyleengroep met
3-5 koolstofatomen voorstelt, waarbij de onverzadiging niet
aan het stikstofatoom grenst. De reductie kan geschieden met
30 lithiumpulver, diboran of met natriumborohydride,
in aanwezigheid van een zout van een overgangsmetaal, bijvoorbeeld
kobalt(II)chloride. Het alkyleren van de verkregen verbinding
leidt tot verbindingen met formule IV waarin R_8 een alkylgroep is.

8601434

Verbindingen met formule IX kunnen worden
bereid door bijvoorbeeld een verbinding met formule II, waarin
X-Y de N-CH₂-groep is en R₁ en R₂ de hiervoor gedefinieerde
betekenissen hebben, te laten reageren met een ω-halogeën-
5 alky-, -alkenyl- of -alkinyl-nitril .

Voor zover het bereiden van de uitgangsmaterialen
niet in het bijzonder is beschreven, zijn deze verbindingen
bekend of kunnen analoog aan bekende verbindingen of aan de
hierin beschreven werkwijzen worden bereid.

10 Een cis-transmengsel kan op een bekende wijze
in de bekende cis- en transbestanddelen worden gescheiden.

De verbindingen met formule I kunnen op een
gebruikelijke wijze in zuuradditiezouten ervan worden omgezet
en omgekeerd. Voorbeelden van geschikte zuren zijn bijvoorbeeld
15 waterstofchloride, waterstofbromide, methaansulfonzuur,
maleïnezuur en fumaarzuur.

De in de volgende voorbeelden in °C opgegeven
temperaturen zijn ongecorrigeerd.

20 In de tabellen worden de volgende afkortingen
gebruikt:

- 1) hydrochloride
- 2) maleïnaat
- 3) methaansulfonaat
- 4) waterstofmaleïnaat
- 25 5) dihydrochloride

Voorbeeld 1

2-(4-(4-(4-(1,1-Dimethylethyl)-2-thiazolyl)-1-
(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)butyl)-1,2-benzisothiazol-3-(2H)on-
30 1,1-dioxyde [de verbinding met formule Ia]

Men roerde 3 g 2-(4-broombutyl)-1,2-benzisothiazol-
3-(2H)on-1,1-dioxyde, 2,1 g 4-(4-(1,1-dimethylethyl)2-thiazolyl)-

1,2,3,6-tetrahydropyridine, 1,4 g K_2CO_3 , 40 ml dimethylformamide en 5 ml water ongeveer 15 uren bij kamertemperatuur. Daarna verdunde men het reaktiemengsel met water, extraheerde twee malen met ethylether, waste de samengevoegde etherextracten met water, droogde boven natriumsulfaat en dampte in. Men loste het olie-achtige residu op in ethanol en behandelde het met maleïnezuur, waardoor men het waterstofmaleïneaat van de in de titel genoemde verbinding (1:1), smpt.: 176-177°C (een mengsel van ethylacetaat en ethanol) verkreeg.

Het uitgangsmateriaal kan als volgt worden verkregen:

a) 4-(4-(1,1-Dimethylethyl)-2-thiazolyl)-4-oxy-1-fenylmethylpiperidine

Men druppelde in een argonatmosfeer en bij een temperatuur tussen -60 en -50°C 6,7 g 1-fenylmethyl-piperidin-4-on in 20 ml absolute tetrahydrofuran toe aan een geroerde suspensie van 5 g 2-(4-(1,1-dimethylethyl)-thiazolyl)-lithium in 50 ml absolute tetrahydrofuran. Men roerde het mengsel 15 uren bij een langzaam oplopende temperatuur. Daarna voegde men vochtbevattend tetrahydrofuran toe en dampte het mengsel in. Het residu werd verdeeld tussen water en ethylether en de etherfase werd gedroogd boven natriumsulfaat en ingedampt. Tenslotte werd het verkregen residu gechromatografeerd over silicagel (ethylacetaat) waardoor men de in de titel genoemde verbinding als een lichtgele olie verkreeg. Smpt. van het methaansulfonaat is 184-185°C.

b) 4-(4-(1,1-Dimethylethyl)-2-thiazolyl)-1-fenylmethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Men verhitte 8 g (4-(4-(1,1-dimethylethyl)-2-thiazolyl)-4-oxy-1-fenylmethylpiperidine en 100 g polyfosforzuur 6 uren op 130 °C. Daarna behandelde men het mengsel voorzichtig

8601494

met ijs bij 80°C , verdunde met ijswater, maakte het met
een waterige natriumhydroxydeoplossing alkalisch en extraheerde
drie malen met ethylether. De samengevoegde extracten werden
gewassen met een verzadigde natriumchlorideoplossing, gefiltreerd
5 en gedroogd boven natriumsulfaat. Na toevoegen van een
oplossing van maleïnezuur in ethanol werd het waterstofmaleïnaat
van de in de titel genoemde verbinding, smpt.: 182-183°C (een
mengsel van ethylacetaat en hexaan) verkregen.

10 c) 4-(4-(1,1-Dimethylethyl)-2-thiazolyl)-1,2,3,6-
tetrahydropyridine

Men druppelde onder roeren aan 5,5 g 4-(4-(1,1-
dimethylethyl)-2-thiazolyl)-1-fenylmethyl-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine, 2,5 g K₂CO₃ en 50 ml 1,2-dichloorethaan bij een
15 temperatuur tussen -10 en -7°C 3,75 ml van de vinylester van
chloormierezuur toe. Daarna roerde men het mengsel 3 uren
bij een temperatuur tussen -10 en -7°C. Het oplosmiddel werd
verdampt en het residu werd verdeeld tussen water en hexaan, en
de waterfase werd geextraheerd met hexaan. De samengevoegde
20 organische lagen werden gewassen met een verzadigde oplossing
van natriumchloride , gefiltreerd en gedroogd boven natriumsulfaat.
Het oplosmiddel werd verdampt en het olie-achtige residu werd
onder koelen met ijs toegevoegd aan 20%-ige zoutzuur. Het
mengsel werd 4 uren verhit op een stoombad , daarna afgekoeld
25 tot kamertemperatuur en één maal geextraheerd met dichloormethaan.
De waterige, zure oplossing werd gefiltreerd, alkalisch gemaakt
met een waterige natriumhydroxydeoplossing en geextraheerd met
ethylether. Na verdampen van de ether verkreeg men de in de
titel genoemde verbinding als een olie-achtig residu. Smpt.
30 van het waterstofmaleïnaat : 170-171°C.

8601494

Voorbeeld 2

4,4-Dimethyl-1-(4-(4-(1,1-dimethylethyl)-2-thiazolyl)-1-piperidiny)-butyl)-2,6-piperidinedion [een verbinding met formule Ia]

5 Men voegde aan een geroerd mengsel van 1,1 g
4-(4-(1,1-dimethylethyl)-2-thiazolyl)-piperidine, 0,7 g
K₂CO₃, 15 ml dimethylformamide en 7 ml water 1,35 g 1-(4-broom-
butyl)-4,4-dimethyl-2,6-piperidine-dion in 10 ml dimethylformamide
toe. Daarna roerde men het mengsel 15 uren bij 40°C. Het
10 oplosmiddel werd verdampt en het verkregen residu werd verdeeld
tussen ethylether en water. De etherfase werd gedroogd en
ingedampt. Het verkregen olie-achtige residu werd behandeld met
een oplossing van maleïnezuur in ethanol, waardoor het water-
stofmaleïneaat van de in de titel genoemde verbinding, smpt.:
15 184-186°C (een mengsel van ethanol en ether) werd verkregen.

Het uitgangsmateriaal kan als volgt worden
bereid:

a) 4-(4-(1,1-Dimethylethyl)-2-thiazolyl)-1-fenylmethyl-piperidine

20 Men hydrogeneerde 3 g van de verbinding van
voorbeeld 1b) in 70 ml ethanol bij normale druk en kamertemperatuur
in aanwezigheid van 1 g 5%-ige palladium op houtskool. Het
mengsel werd gefiltreerd en ingedampt, waardoor de in de titel-
genoemde verbinding uitkristalliseerde, smpt.: 56°C, smpt. van
25 het waterstofmaleïneaat: 170°C.

b) 4-(4-(1,1-Dimethylethyl)-2-thiazolyl)piperidine

Men druppelde aan 4,8 g 4-(4-(1,1-dimethylethyl)-
2-thiazolyl)-1-fenylmethyl-piperidine, 2 g K₂CO₃ en 50 ml 1,2-
30 dichloorethaan bij -5°C en onder roeren 3,2 g van de vinylester
van chloormierezuur toe. Daarna roerde men het mengsel 2 uren
bij kamertemperatuur en dampte in. Het residu werd verdeeld tussen

ethylether en water. De etherfase werd ingedampt en het residu werd opgelost in 30 ml methanol en 30 ml 20%-ige zoutzuur. Het mengsel werd 1 uur verhit op 60°C en ingedampt. Het verkregen residu werd verdeeld tussen waterige natriumhydroxyde en ether. De etherfase werd behandeld met maleïnezuur , waardoor het waterstofmaleïneaat van de in de titel genoemde verbinding , smpt.: 141-142°C (een mengsel van ethanol en ether) werd verkregen.

10

Voorbeeld 3

2-(4-(4-(1,1-Dimethylethyl)-2-thiazolyl)-1-piperidiny)butyl)-1,2-benzisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxyde
[een verbinding met formule Ia]

15

Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld 2 werd de in de titel genoemde verbinding verkregen, smpt. van het waterstofmaleïneaat : 187-189°C.

20

Voorbeeld 4

4,4-Dimethyl-1-(4-(4-(4-(1,1-dimethylethyl)-2-thiazolyl)-1-piperaziny)butyl)-2,6-piperidine-dion [een verbinding met formule Ia]

25

Men roerde een mengsel van 4 g 1-(4-broombutyl)-4,4-dimethyl-2,6-piperidine-dion , 3,15 g 1-(4-(1,1-dimethylethyl)-2-thiazolyl)-piperazine , 2,7 g K₂CO₃, 70 ml dimethylformamide en 20 ml water ongeveer 35 uren bij kamertemperatuur. Daarna verdunde men het mengsel met water, extraheerde twee malen met ether, waste de samengevoegde extracten met water, droogde boven natriumsulfaat en dampte in. Het residu werd herkristalliseerd uit een mengsel van hexaan en ethylacetaat, waardoor de in de titel genoemde verbinding werd verkregen, smpt.: 93-94°C. Het smpt. van het hydrochloride bedroeg 199-201°C (een mengsel van ethanol en ether) .

30

8601494

Voorbeeld 5

4,4-Dimethyl-1-(4-(4-(4-trifluormethyl-2-thiazolyl)-1-piperazinyl)butyl)-2,6-piperidine-dion [een verbinding met formule Ia]

5

Men roerde 6,2 g 1-(4-broombutyl)-4,4-dimethyl-2,6-pyridine-dion, 4,7 g 1-(4-trifluormethyl-2-thiazolyl)-piperazine, 2,8 g K_2CO_3 en 200 ml acetonitril 24 uren bij een temperatuur tussen 60 en 70°C. Daarna werd het mengsel gefiltreerd, ingedampt en het residu tussen ether en een waterige natriumhydroxydeoplossing verdeeld. De etherfase werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Na toevoegen van een oplossing van maleïnezuur in ethanol verkreeg men het maleïnaat van de in de titel genoemde verbinding, smpt.: 159-161°C.

10

15

Het uitgangsmateriaal kan als volgt worden verkregen:

a) 4-Methyl-1-(4-trifluormethyl-2-thiazolyl)-piperazine

20

Men voegde aan een oplossing van 33,9 g 1-broom-3,3,3-trifluor-2-propanon in 300 ml absolute ethanol, 28,6 g 4-methyl-1-piperazinyl-thiocarboxamide toe. Daarna verhitte men het mengsel 4 uren onder terugvloeiing, dampte droog en verdeelde het residu tussen ethylether en een waterige natriumhydroxydeoplossing. De etherfase werd gewassen, gedroogd en ingedampt, waardoor de in de titel genoemde verbinding werd verkregen, smpt.: 62°C (een mengsel van ethylacetaat en hexaan).

25

b) 1-(4-Trifluormethyl-2-thiazolyl)-piperazine

30

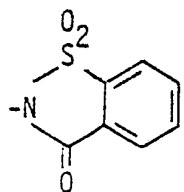
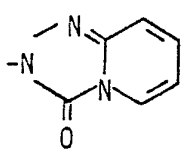
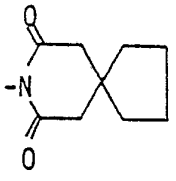
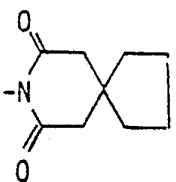
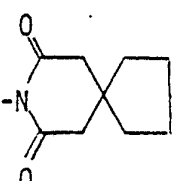
Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld 1c) werd de in de titel genoemde verbinding verkregen, smpt. van het maleïnaat: 162°C.

Voorbeeld 6

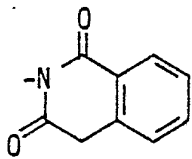
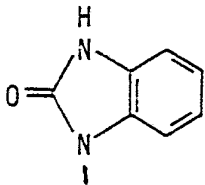
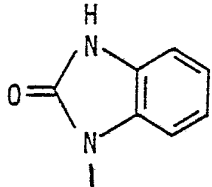
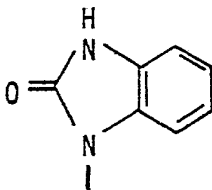
Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld 4 werden de volgende verbindingen met formule Ia verkregen.

360 1494

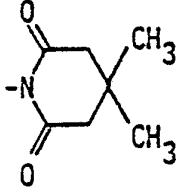
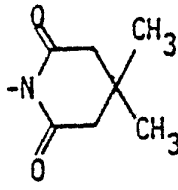
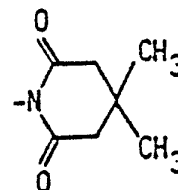
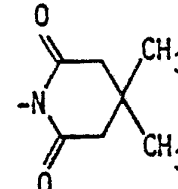
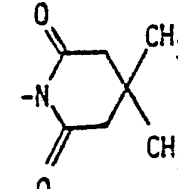
waarin X-Y de N-CH₂-groep voorstelt en W = -(CH₂)_n-:

Vb.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Smpt.
a	C(CH ₃) ₃	H	4		150-151° 2)
b	C(CH ₃) ₃	H	2		128-130°
c	C(CH ₃) ₃	H	2		99°
d	C(CH ₃) ₃	H	4		179-180° 3)
e	C(CH ₃) ₃	H	3		138-140° 2)

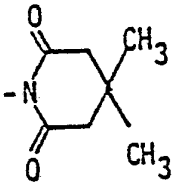
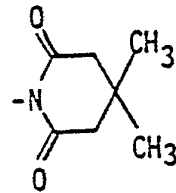
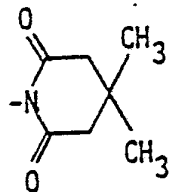

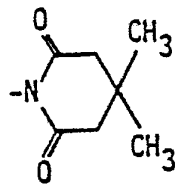
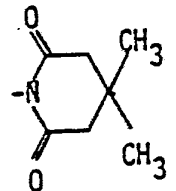
8601494

Vb.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Smpt.
f	C(CH ₃) ₃	H	2		160° 2)
g	C(CH ₃) ₃	H	2		94-95°
h	C(CH ₃) ₃	H	3		118-119°
i	C(CH ₃) ₃	H	4		184-185° 2)

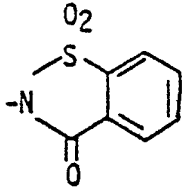
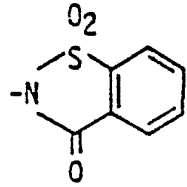
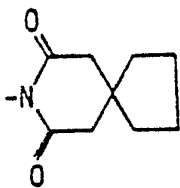
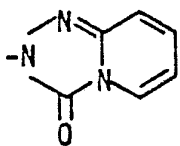
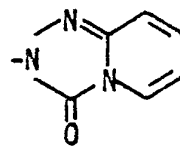
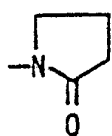
8601494

Vb.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Smpt.
j	CH ₃	H	4		105-106°
k	C(CH ₃) ₃	H	6		173-175° 1)
l	C(CH ₃) ₃	H	5		198-199° 1)
m	C(CH ₃) ₃	H	3		230-233° 1)
n	C(CH ₃) ₃	H	2		185° 2)

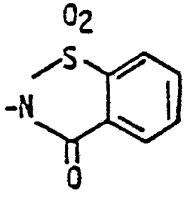
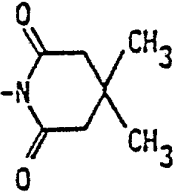
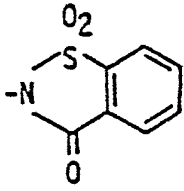
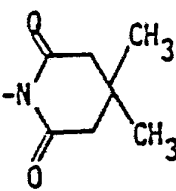
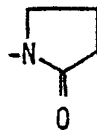
8601494

Vb.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Smpt.
o		-(CH ₂) ₅	4		121-122°
p	H	H	4		179-180° 2)
q	CH ₃	CH ₃	4		143-144° 2)
r		H	4		180° 2)
s	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4		167-168° 2)

8601494

Vb.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Smpt.
t		-(CH ₂) ₅ -	4		176-177° 2)
u	CH ₃	H	4		160-161° 2)
v		-(CH ₂) ₅ -	4		120-121°
w	C(CH ₃) ₃	H	3		166-167° 2)
x	C(CH ₃) ₃	H	4		93-95° 2)
y	C(CH ₃) ₃	H	4		179-181° 1)

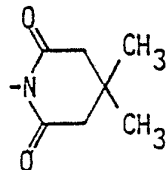
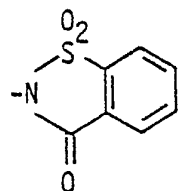
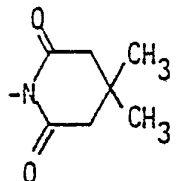
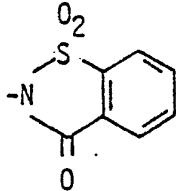
8601494

Vb.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Smpt.
z	H	H	4		133-134°
ab	CH ₃	H	2		121-122°
ac	CF ₃	H	4		197-198° ²⁾ 106-107
ad	$-(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$		4		87° ²⁾
ae	CF ₃	H	4		98-100° ²⁾

8601494

Voorbeeld 7

Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld 4 werden de volgende verbindingen met formule Ia verkregen, waarin X-Y = N-CH₂:

Vb.	R ₁	R ₂	W	R ₃	Smp t.
a	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ -CH=CHCH ₂		158-160° 2)*
b	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ C≡CCH ₂		225-230° 1)
c	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ C≡CCH ₂		108°
d	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ CH=CHCH ₂		97-98°*

* trans

8601494

Voorbeeld 8

5-Chloor-2-methoxy-N-(2-(4-(4-(1,1-dimethylethyl)-2-thiazolyl)-1-piperazinyl)ether)-benzamide [verbinding met formule Ib]

5 Men druppelde bij -10°C aan een geroerde oplossing van 2,4 g 5-chloor-2-methoxy-benzoezuur en 1,43 g triethylamine in 50 ml tetrahydrofuran 1,53 g van de ethylester van chloormierezuur toe. Daarna roerde men het reaktiemengsel 1 uur bij -10°C en druppelde hieraan een oplossing van 3,45 g
10 4-(4-(1,1-dimethylethyl-2-thiazolyl))-1-piperazine-ethaanamine in 25 ml tetrahydrofuran. Het reaktiemengsel werd 6-8 uren geroerd bij kamertemperatuur en daarna ingedampt. Het residu werd verdeeld tussen CH_2Cl_2 en een 4N-natriumhydroxydeoplossing. De organische laag werd gewassen met een verzadigde natriumchloride-
15 oplossing, gedroogd en ingedampt, waardoor men de in de titel genoemde verbinding verkreeg, die na herkristalliseren uit een mengsel van hexaan en ethylacetaat een smpt. van $97-98^{\circ}\text{C}$ had. Smpt. van het maleïnaat is 173°C .

20 Het uitgangsmateriaal kan als volgt worden verkregen:

a) 4-(4-(1,1-Dimethylethyl-2-thiazolyl))-1-piperazine-acetonitril

25 Men behandelde een mengsel van 19,1 g 4-(4-(1,1-dimethylethyl-2-thiazolyl))-1-piperazine, 13,8 g K_2CO_3 , 80 ml dimethylformamide en 25 ml water met 7,55 g chloor-acetonitril en roerde het verkregen mengsel 12 uren bij kamertemperatuur. Het reaktiemengsel werd onder verminderde druk drooggedampt en het residu werd verdeeld tussen water en CH_2Cl_2 . De organische
30 laag werd gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor de in de titel genoemde verbinding met een smpt. van $99-100^{\circ}\text{C}$ (uit ethanol) werd verkregen.

8601494

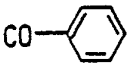
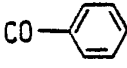
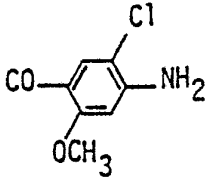
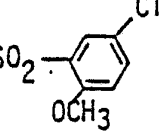
b) 4-(4-(1,1-Dimethylethyl-2-thiazolyl))-
1-piperazine-ethaanamine

Men druppelde bij 0°C aan een geroerde suspensie
 5 van 3,7 g lithiualuminiumhydride in 250 ml absolute diethyl-
 ether een oplossing van 17 g 4-(4-(1,1-dimethylethyl-2-thiazolyl))-
 1-piperazine-acetonitril in 250 ml absolute diethylether toe,
 waarbij men de temperatuur van het mengsel gedurende het toevoegen
 tussen -5 en +5°C hield. Na het toevoegen roerde men het reactie-
 10 mengsel 12 uren bij kamertemperatuur. Het mengsel werd afgekoeld
 tot -10°C en in porties behandeld met 400 ml van een 30%-ige natrium-
 hydroxydeoplossing. De etherlaag werd afgescheiden, gewassen, ge-
 droogd en ingedampt, waardoor men de in de titel genoemde verbinding
 als een olie verkreeg.

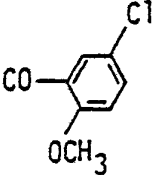
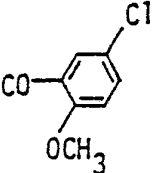
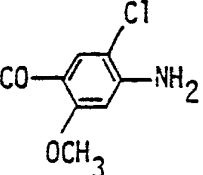
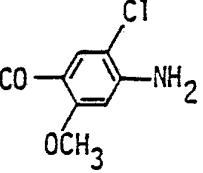
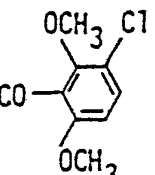
Voorbeeld 9:

15 Op een wijze analoog aan die beschreven in voor-
 beeld 8 werden de volgende verbindingen met formule Ib verkregen,
 waarin W = $-(CH_2)_n-$:

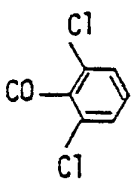
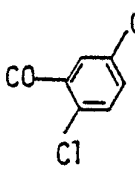
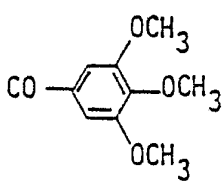

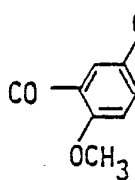
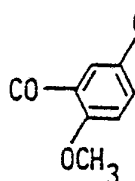
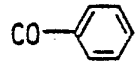
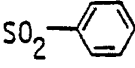
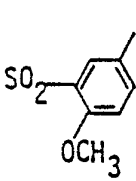
20

Vb	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	n	Smpt.
a	C(CH ₃) ₃	H	H	CO- 	2	192-194 ^{o2)}
b	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	CO- 	2	145°
c	C(CH ₃) ₃	H	H	CO- 	2	186-188°
d	C(CH ₃) ₃	H	H	SO ₂ - 	2	179-180 ^{o2)}


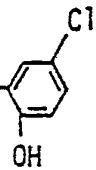



8601494

Vb.	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	n	Smpt.
e	C(CH ₃) ₃	H	H		3	118-122 ²⁾
f	C(CH ₃) ₃	H	H		4	113-114°
g	C(CH ₃) ₃	H	H		3	100-103°
h	C(CH ₃) ₃	H	H		4	120°
i	C(CH ₃) ₃	H	H		2	163-165 ²⁾

8601494

Vb.	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	n	Smpt.
j	C(CH ₃) ₃	H	H		2	167°
k	C(CH ₃) ₃	H	H		2	120-122°
l	C(CH ₃) ₃	H	H		2	151-152°
m		H	H		2	155-156°
n	CH ₃	CH ₃	H		2	123-125°
o	C(CH ₃) ₃	H	H		4	119-120°
p	C(CH ₃) ₃	H	H		4	139-140° 2)
q	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃		4	89-91°

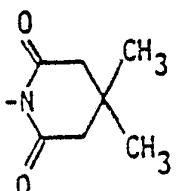
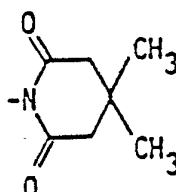
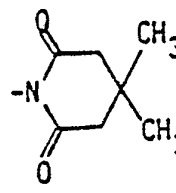

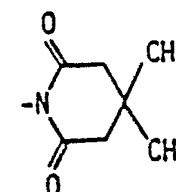
8601494

Vb.	R ₁	R ₂	R ₈	R ₉	n	Smpt.
r	C(CH ₃) ₃	H	H	SO ₂ - 	2	220-223° ¹⁾
s	C(CH ₃) ₃	H	H	CO- 	2	164-165°
t	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	SO ₂ - 	4	120-122° ¹⁾
u	CH ₃	H	H	CO- 	4	200-204° ⁵⁾
v	H	H	H	CO- 	4	114°
w	CH ₃	H	H	COC(CH ₃) ₃	4	150-151° ²⁾
x	C(CH ₃) ₃	H	H	COC(CH ₃) ₃	4	165-166° ²⁾


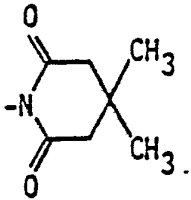
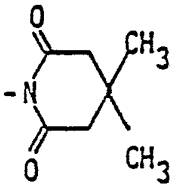
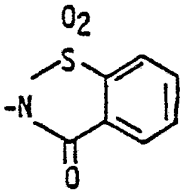
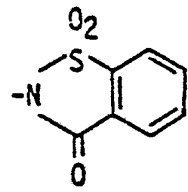
8601494

Voorbeeld 10:


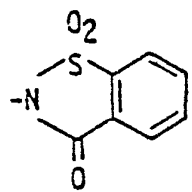
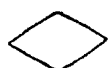
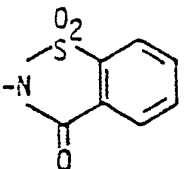
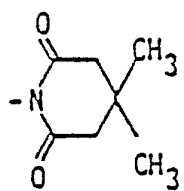
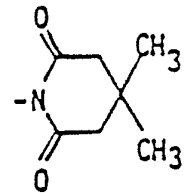
Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld 4 werden de volgende verbindingen met formule Ia verkregen, waarin X-Y = N-CH₂ en W een -(CH₂)_n-groep voorstelt:

Vb.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Smpt.
a	C ₂ H ₅	H	4		73-74
b	CH(CH ₃) ₂	H	4		164-165 ^{o2)}
c	n-C ₄ H ₉	H	4		137-139 ²⁾
d		H	4		128-131 ^{o2)}

8601494

Vb.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Smpt.
e		H	4		169-170 ^{o2)}
f	CH ₂ C ₆ H ₅	H	4		149-150 ^{o2)}
g	C ₂ H ₅	H	4		197-198 ^{o1)}
h	CH(CH ₃) ₂	H	4		138 ^{o2)}

8601494

Vb.	R ₁	R ₂	n	R ₃	Smpt.
i		H	4		138-140 ³⁾
j		H	4		135-136 ²⁾
k	HC(CH ₃)C ₂ H ₅	H	4		153-155 ²⁾
l	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	4		143-145 ²⁾

36 0 1 4 9 4

Voorbeeld 11:

4,4-Dimethyl-1-(4-(4-(4-(1,1-dimethylethyl)-2-thiazolyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)butyl)-2,6-piperidinedion [verbinding met formule Ia]

5 Op een wijze analoog aan die beschreven in voorbeeld 1 werd de in de titel genoemde verbinding bereid, waarvan het waterstofmaleïnaat een smpt. van 180-181°C heeft.

De verbindingen met formule I en hun farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten vertonen een farmacologische werking en zijn daardoor geïndiceerd voor toepassing als
10 farmaceutica. De verbindingen met formule I bevorderen sociale wisselwerkingen na de acute en chronische toediening van 0,3-10 mg/kg p.o. bij mannetjesmuizen in bij agressie-opwekkende sociale contacten [A.K. Dixon, Triangle 21 (1982) 95-105;
15 M.Krsiak, Brit. J. Pharmacol. 55 (1975) 141-150]. Bovendien vertonen de verbindingen met formule I een conflicten-verminderende werking, zoals blijkt na toediening van 0,1-10 mg/kg p.o. van de verbindingen aan mannelijke indringer-muizen [A.K. Dixon, M. Krsiak zoals hiervoor]. Bij zowel de agressie- als de
20 indringerproeven verbeteren de verbindingen met formule I sociale contacten.

Verder stimuleren de verbindingen met formule I de waakzaamheid van proefdieren, zoals uit de toegenomen spontane werking na het toedienen van 0,5 tot 10 mg/kg p.o. aan muizen,
25 volgens Caviezel en Baillod [Pharm. Acta Helv. 33 (1958) 469], blijkt.

Verder modificeren de verbindingen met formule I de slaapfasen van de slaap-waakcyclus bij ratten na toediening van 3-30 mg/kg p.o. [H. Kleinlogel, EEG in Drug Research,
30 Ed. H. Hermann, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 75-88 (1985)].

In het 8h-EEG is de langzame golf fase (SWS) toegenomen en zijn de spindle-fase en de paradoxale slaapfase (PS) verminderd. In Hjorth parameters zijn de gemiddelde EEG-amplitude (CA) en de complexiteit (CCF) toegenomen. Verder wordt
5 het atypische sluimeren in het 8 uur durende slaap EEG van ratten na toediening van 3-30 mg/kg p.o. waargenomen.

Verder vertonen de verbindingen met formule I een sterke affiniteit voor 5HT-1A-bindplaatsen in de varkens-cortex gekenmerkt door binding van ³H-8-hydroxy-2-(di-n-propyl-
10 amino)-tetraline (³H-PAT) [H. Gozlan en med., NATURE 305, 140 (1983), gemodificeerd door A. Pazos, D. Hoyer, J.M. Palacios, Eur. J. Pharmacol. 106, 531, 539 (1985)].

Gezien hun sociale contact-verbeterende werking, hun conflicten-verminderende werking en hun affiniteit voor
15 5HT-1A-bindplaatsen zijn de verbindingen met formule I bruikbaar als anxiolytische middelen, dat wil zeggen bij het behandelen van aandoeningen of ziekten die gekenmerkt zijn door onvolkomenheden in het op benadering gerichte gedrag en/of door angst.

Gezien hun sociaal-kontaktverbeterende werking
20 en hun waakzaamheid-verhogende werking zijn de verbindingen met formule I bruikbaar als psychogeriatrische middelen, dat wil zeggen bij de behandeling van geriatrische aandoeningen gekenmerkt door sociaal isolement en verminderde energie.

Door hun sociaal-kontaktverbeterende werking,
25 hun conflicten-verminderende werking, hun waakzaamheid-verbeterende werking, hun vermogen de paradoxale slaapfase te verminderen en hun affiniteit voor 5HT-1A-bindplaatsen, zijn de verbindingen met formule I geïndiceerd voor toepassing als antidepressiva, bijvoorbeeld bij de behandeling van depressies.

30 Door hun sociale interactie-verbeterende werking, hun conflict-verlagende werking, hun waakzaamheid-verhogende werking en hun vermogen atypisch sluimeren of suffen op te wekken, zijn de verbindingen met formule I geïndiceerd voor toepas-

sing als middelen tegen schizofrenie , bijvoorbeeld bij de
behandeling van schizofrenie.

Voor de hiervoor genoemde toepassingen ligt een
geïndiceerde dagelijkse dosis respectievelijk tussen ongeveer
5 1 en ongeveer 500 mg verbinding met formule I, voor anxiolytische
en psychogeriatrische werking of tussen ongeveer 25 tot ongeveer
500 mg voor de antidepressieve en antischizofrenische werking ,
geschikt in gescheiden doses 2 tot 4 malen daags in een eenheids-
doseringsvorm of in een vorm waarbij het actieve bestanddeel
10 langzaam wordt afgegeven toegediend. Geschikte eenheidsdoserings-
vormen bevatten derhalve ongeveer 0,25 tot ongeveer 250 mg en
ongeveer 5 tot ongeveer 250 mg; (volgens de beoogde toepassing)
van de verbinding met formule I , desgewenst met een farmaceutisch
aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager.

15 De verbindingen met formule I kunnen in de vorm
van een vrije base of in een farmaceutisch aanvaardbare zuur-
additiezoutvorm worden toegediend. Dergelijke zouten kunnen
op een gebruikelijke wijze worden bereid en vertonen een overeen-
komstige mate van werking als de vrijebasevorm . De onderhavige
20 uitvinding verschaft eveneens farmaceutische preparaten die
één of een aantal verbindingen met formule I , in de vrije vorm
en/of in de vorm van een zout , desgewenst tezamen met een far-
maceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager bevatten.
Dergelijke preparaten kunnen op een gebruikelijke wijze worden
25 bereid of vervaardigd. De verbindingen kunnen volgens elke
gebruikelijke weg , in het bijzonder enteraal, bij voorkeur oraal,
bijvoorbeeld in de vorm van een tablet of capsule, of
parenteraal, bijvoorbeeld in de vorm van injecteerbare oplossingen
of suspensies, worden toegediend.

30 Volgens het voorgaande heeft de uitvinding
eveneens betrekking op verbindingen met formule I, zoals hiervoor
gedefinieerd, voor toepassing als farmaceuticum, dat wil zeggen

8601494

voor therapeutisch gebruik, bijvoorbeeld voor toepassing als
anxiolitisch of psychogeriatrisch middel , voor toepassing als
antidepressivum of voor gebruik als antischizofreen middel ,
in het bijzonder voor het gebruik bij één van de specifieke,
5 hiervoor in verband met een dergelijke toepassing genoemde,speci-
fieke indicaties, evenals op een methode voor

- 1) het uitvoeren van een anxiolytische of psycho-
geriatrische behandeling, of
- 2) een antidepressieve of antischizofrene behan-
10 deling, bijvoorbeeld voor het behandelen van elk van de hiervoor,
in verband met een dergelijke behandeling, specifieke aandoeningen,
bij een patient die een dergelijke behandeling behoeft, welke
werkwijze inhoudt het toedienen van een doeltreffende hoeveelheid
van één of een aantal verbindingen met formule I , zoals hiervoor
15 gedefinieerd, of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout
daarvan, aan een dergelijke patient .

In een aanbevolen groep verbindingen met formule I
stellen

20 R_1 en R_2 , onafhankelijk van elkaar, een waterstof-
atoom, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep
met 3-6 koolstofatomen , een (C_{3-6}) cycloalkyl (C_{1-3}) alkylgroep,
fenylgroep of fenyl (C_{1-3}) alkylgroep voor, of vormen

25 R_1 en R_2 tezamen een pentamethyleengroep , of
stellen

30 R_1 en R_2 tezamen een $-(CH_3)_2C-O-C(CH_3)_2$ -groep
voor, is

R_1 bovendien een trifluormethylgroep, geeft
W een alkyleengroep met 2-6 koolstofatomen ,
of een alkenyleen- of alkynyleengroep met 4-6 koolstofatomen weer,
30 waarbij de onverzadiging niet aan de stikstofatomen grenst, is

X-Y N-CH₂, C=CH of CH-CH₂, stelt

R_3 een groep met formule a) voor , waarin A = CH₂,

B = CO, m = 1, geven R_4' en R_5' elk een waterstofatoom weer,
zijn R_4 en R_5 elk een methylgroep of waarin A = CH₂, B = CH₂,
m = 0 en R_4 en R_5 elk waterstof zijn, of

5 t = 4 , of
 R_3 een groep met formule b) voorstelt, waarin

R_3 een groep met formule f) weergeeft, waarin
B = CO, of

R_3 een groep met formule g) is , waarin A = NH,
of

10 R_3 een groep met formule i) voorstelt, waarin
E = N, of

R_3 een groep j) weergeeft, waarin A' = CH₂ en
B = CO, en

indien X-Y = N-CH₂, R_3 eveneens een groep met
15 formule XI voorstelt, waarin R_8 een waterstofatoom of een alkyl-
groep met 1-3 koolstofatomen is, R_9 = -COR₁₀ of -SO₂R₁₀ ,
waarin R_{10} een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen of een fenyl-
groep voorstelt, waarin de fenylgroep desgewenst mono- of ,
onafhankelijk van elkaar, di- of tri-gesubstitueerd is door
20 hydroxyl, methoxy, amino of halogeen, mits dat indien W een
dimethyleengroep is en R_9 een -COR₁₀-groep voorstelt, waarin R_{10}
de 4-aminofenylgroep is, tenminste één van de substituenten
 R_1 , R_2 en R_8 een andere betekenis heeft dan waterstof, en de
zuuradditieozouten ervan.

25

8601494

- C O N C L U S I E S -

1. Verbindingen met formule I , waarin
R₁ en R₂ , onafhankelijk van elkaar, een water-
stofatoom, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een cyclo-
alkylgroep met 3-6 koolstofatomen , een (C₃₋₆)cycloalkyl(C₁₋₃)
5 alkylgroep, fenylgroep of fenyl(C₁₋₃)alkylgroep voorstellen of
waarin
- R₁ en R₂ tezamen een trimethyleen-, tetra-
methyleen- of pentamethyleengroep vormen, desgewenst aan hetzelfde
koolstofatoom of aan verschillende koolstofatomen gesubstitueerd
10 door 1 of 2 methylgroepen, of waarin
- R₁ en R₂ tezamen een -(CH₃)₂C-O-C(CH₃)₂-groep
vormen, waarbij
- R₁ bovendien een trifluormethylgroep kan zijn,
W een alkyleengroep met 2-6 koolstofatomen of
15 een alkenyleen- of alkinyleengroep met 4-6 koolstofatomen weer-
feeft, waarbij de onverzadiging niet aan de stikstofatomen
grenst,
- X-Y een N-CH₂, C=CH of CH-CH₂ -groep is en
R₃ een groep met formule a)-n) voorstelt,
20 waarin
- A een groep met formule VII, NR₆, O of S en
B een groep met formule VII of CO weergeven,
m = 0 of 1,
- R₄ en R₄' , onafhankelijk van elkaar , een water-
25 stofatoom of een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen zijn,
R₅ en R₅' , onafhankelijk van elkaar , een water-
stofatoom, een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een fenylgroep
of een fenyl(C₁₋₄)alkylgroep voorstellen,
t = 4 of 5,
- 30 R₆ een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3

koolstofatomen voorstelt,

R_7 een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een fenyl(C_{1-3})alkylgroep of een fenoxyl(C_{1-3})alkylgroep weergeeft,

- 5 U = L een $N=CR_5$ of $CR_5=N$ groep is,
A' een groep met formule VII of een NR_6 -groep,
D een groep met formule VII, CO, NR_6 , S of O,
E N of CH en

- M -V een groep met formule VIII of een groep met
10 formule X voorstellen en indien X-Y een $N-CH_2$ -groep voorstelt,
 R_3 eveneens een groep met formule XI kan zijn, waarin

R_8 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen voorstelt,

- 15 R_9 een $-COR_{10}$, $-CON(R_{11})R_{12}$, $-SO_2R_{10}$ of
 $-SO_2N(R_{11})R_{12}$ -groep weergeeft, waarin R_{10} een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een fenylgroep, of een fenyl(C_{1-3})alkylgroep is, waarin elke fenylgroep desgewenst mono- of, onafhankelijk van elkaar, di-
20 of tri-gesubstitueerd is door alkyl met 1-3 koolstofatomen, hydroxyl, methoxy, methyleendioxy, amino, halogeen of trifluor-methyl,

R_{11} en R_{12} elk, onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen weergeven, of waarin

- 25 R_{11} en R_{12} tezamen een tetramethyleen- of pentamethyleengroep vormen, mits dat indien W een dimethyleen-groep en R_9 een $-COR_{10}$ -groep voorstellen, waarin R_{10} een 4-amino-fenylgroep is, tenminste één van de substituenten R_1 , R_2 en R_3 een andere betekenis heeft dan waterstof, of een zuuradditiezout
30 daarvan.

2. Werkwijze voor het bereiden van een heterocyclische verbinding, met het kenmerk, dat men een verbinding met

8601494

formule I , of een zuuradditiezout daarvan, waarin de substituenten en symbolen de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, bereidt door

5 a) de vorming van een verbinding met formule Ia, waarin R_1 , R_2 , W en X-Y de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en R_3' een groep met formule a) - n) is, of een zuuradditiezout daarvan, door reactie van een verbinding met formule II , waarin R_1 , R_2 en X-Y de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, met een verbinding met formule III, 10 waarin W en R_3' de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben en Q een afsplitsbare groep is , of

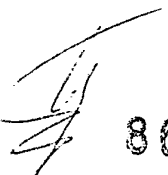
b) de vorming van een verbinding met formule Ib, waarin R_1, R_2 , W , R_8 en R_9 de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben, of een zuuradditiezout daarvan, door reactie van een verbinding met formule IV, waarin R_1 , R_2 , W en R_8 de hiervoor 15 gedefinieerde betekenissen hebben, met een verbinding met formule V, waarin R_9 een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft en Z een afsplitsbare groep is en de verbinding met formule I in vrije basevorm of in de vorm van eenzuuradditiezout te winnen.

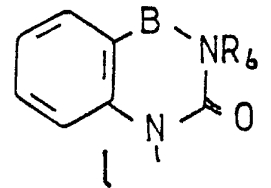
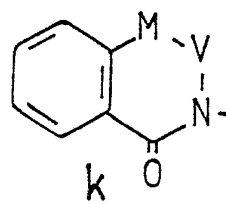
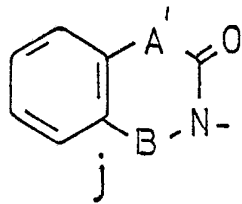
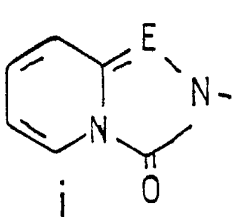
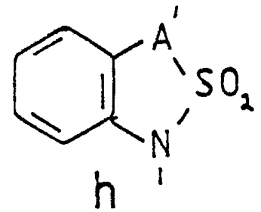
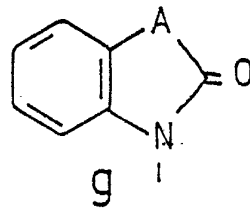
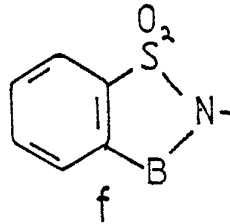
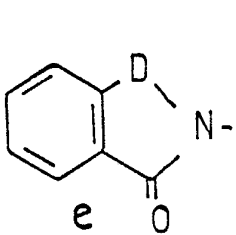
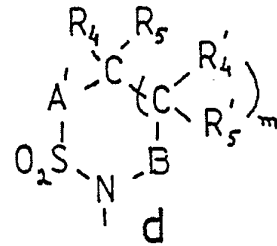
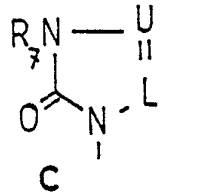
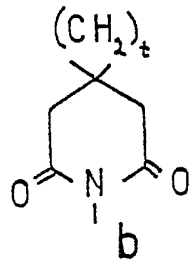
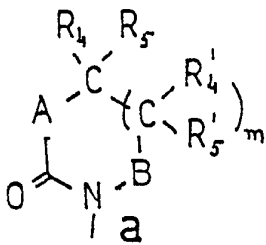
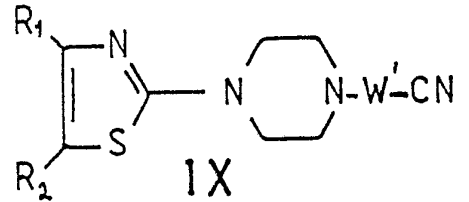
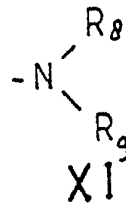
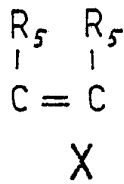
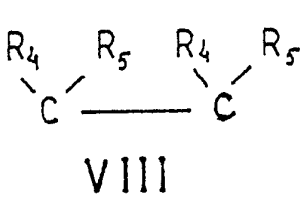
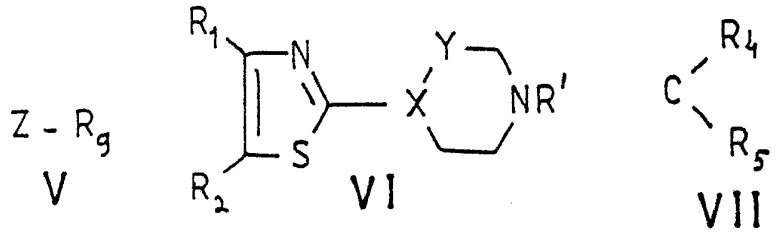
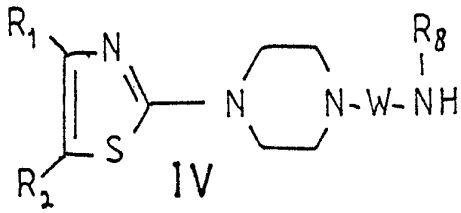
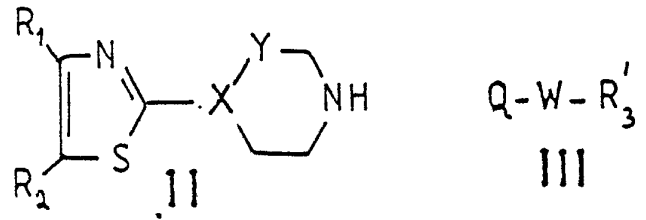
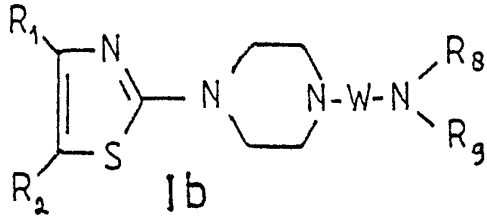
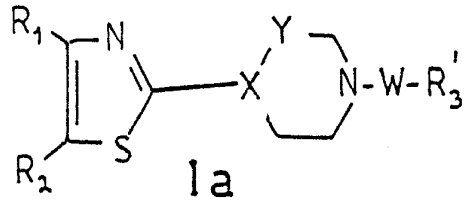
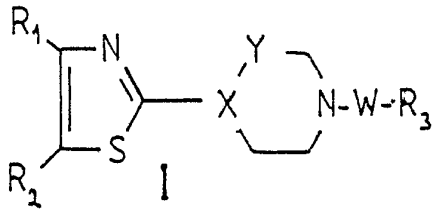
20 3. Werkwijze volgens conclusie 2 zoals beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.

4. Farmaceutische preparaten die één of een aantal verbindingen volgens conclusie 1, en/of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan, desgewenst tezamen met een farmaceutische drager of verdunningsmiddel bevatten.

25 5. Verbinding als beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.

-o-o-o-o-o-

 860 1494



850 1494

