

- 11 The strain employed in this study comes from a human clinical case isolated at the „Instituto de Malariología“ (Maracay, Venezuela) and was donated in 1975 to us by Dr. Blazquez (C.N.M.V.I., Madrid, Spain). Since this time the strain has been maintained as described by A. Osuna, G. Ortega, F. Gamarro, S. Castanys and M. L. Mascaró, *Int. J. Parasitol.* **14**, 253 (1984).
- 12 A. Osuna, S. Castanys, M. Mascaró, F. J. Adroher, M. F. Braña and C. Roldán, *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, **25**, 254 (1983); Commonwealth Agricultural Bureau, no. 8422277CAB 840813715 (1983).
- 13 L. M. Ruiz-Pérez, A. Osuna, S. Castanys, F. Gamarro and D. Craciunescu, *Drug. Research* **36**, 13 (1986).
- 14 G. J. Finlay, B. C. Baguley and W. R. Wilson, *Analytical Biochemistry* **139**, 272 (1984).

[Ph 190]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 120–130 (1987)

## H<sub>2</sub>-Antihistaminika, 34. Mitt.<sup>1)</sup>

### 1,3,4-Oxadiazol-2,5-diamine mit H<sub>2</sub>-antagonistischer Aktivität

Irene Krämer<sup>+</sup>, Istvan Szelenyi<sup>++</sup> und Walter Schunack<sup>\*</sup>

<sup>+</sup>Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz, <sup>++</sup>Pharmakologisch-Toxikologische Forschung der Firma Ludwig Heumann & Co., Heideloffstraße 18–28, D-8500 Nürnberg und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 10. Januar 1986

---

Es wird über die Synthese und H<sub>2</sub>-antagonistische Wirksamkeit von mono- und disubstituierten 1,3,4-Oxadiazol-2,5-diaminen mit Piperidinomethylphenoxypropylseitenkette sowie deren methylierte Derivate berichtet.

#### H<sub>2</sub>-Antihistaminics, XXXIV: 1,3,4-Oxadiazole-2,5-diamines with H<sub>2</sub>-Antagonistic Activity

Syntheses and H<sub>2</sub>-antagonistic activities of mono- and disubstituted 1,3,4-oxadiazole-2,5-diamines with a [(piperidinomethyl)phenoxy]propyl substituent and of their methyl derivatives are reported.

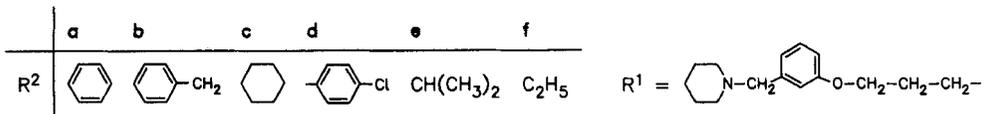
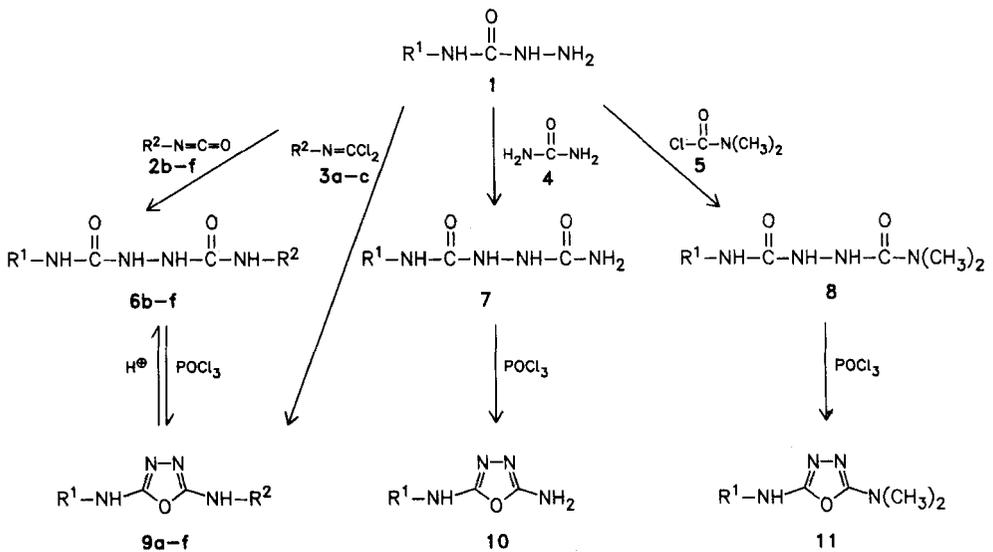
---

Trotz vielfältiger Strukturvariationen vereinen die meisten H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten in ihrer Struktur einen basischen bzw. basisch substituierten (Hetero)Aromaten, der über eine flexible Kette mit der sogenannten „polaren Gruppe“ verbunden ist. Durch Verknüpfung des Piperidinomethylphenoxypropyl-Strukturelementes<sup>2)</sup> mit einem N-Methyl- bzw. N-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2,5-diamin-Baustein als Strukturvariante der „polaren Gruppe“ hatten wir Verbindungen mit ausgeprägter H<sub>2</sub>-antagonistischer Wirkung erhalten<sup>3)</sup>. Dies veranlaßte uns, in der vorliegenden Arbeit das monosubstituierte 1,3,4-Oxadiazol-2,5-diamin mit entspr. Seitenkette sowie weitere disubstituierte Verbindungen darzustellen und auf H<sub>2</sub>-antagonistische Wirksamkeit zu prüfen. Zudem sollte der Einfluß einer Methylverzweigung der Oxypropylkette sowie der Methylierung des Oxadiazolringes am N-4 auf die pharmakologische Wirksamkeit untersucht werden.

0365-6233/87/0202-0120 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987

Die 1,3,4-Oxadiazol-2,5-diamine **9a-f** sind nach zwei Synthesewegen darstellbar, zum einen durch Addition des piperidinomethylphenoxypropylsubstituierten Semicarbazids **1** an die entspr. Isocyanate **2b-f**, wobei bei N,N'-substituierten Hydrazindicarboxamide **6b-f** mit vorgeformter, linearer 1,3,4-Oxadiazolstruktur erhalten werden, die in POCl<sub>3</sub> zu **9c-f** zyklodehydratisieren. Zum anderen kann das Semicarbazid **1** in einer Einstufenreaktion mit den C<sub>1</sub>-Baustein liefernden Isocyaniddichloriden **3a-c** zu den Oxadiazoldiaminen **9a-c** umgesetzt werden. Die nach beiden Verfahren erhaltenen **9a**<sup>3)</sup>, **c** stimmen in ihren analytischen Daten überein. Durch Reaktion von **1** mit Benzylisocyaniddichlorid (**3b**) synthetisiertes **9b** wurde in wäßriger Salzsäure zu dem Hydrazindicarboxamid **6b** hydrolysiert. Dieses erwies sich als identisch mit **6b**, das durch Addition von **1** an Benzylisocyanat (**2b**) gebildet wurde. Das Zyklodehydratisierungsverfahren scheint für disubstituierte Hydrazindicarboxamide besser geeignet zu sein als für monosubstituierte, denn **7**<sup>4)</sup> ließ sich in POCl<sub>3</sub> nur mit 25proz. Ausbeute zu **10** umsetzen. Die Darstellung von **10** aus **1** und Bromcyan<sup>5)</sup>, die unter verschiedenen Reaktionsbedingungen versucht wurde, gelang nicht, vermutlich auf Grund der Multifunktionalität von **1**. Dagegen reagierte **1** mit N,N-Dimethylcarbamidchlorid (**5**) quantitativ zum bisubstituierten Hydrazindicarboxamid **8**, das sich in POCl<sub>3</sub> problemlos zu **11** zyklodehydratisieren ließ.



Das in der Oxypropylkette  $\beta$ -methylverzweigte Amin **12** ergab durch aufeinanderfolgende Reaktion mit Diphenylcarbonat (**13**) und Hydrazin (**14**) das Semicarbazid **15**, welches zur Charakterisierung mit Benzaldehyd (**19**) in das Semicarbazon **20** über-



diazoldiaminen die Signale beider exozyklischer Aminogruppen im Bereich von 6.5–7.5 ppm und zumindest teilweise von den aromatischen Protonen überdeckt.

Die Massenspektren der Endverbindungen **9a–f**, **10**, **11**, **17**, **22** enthalten die typischen Fragmentionen des Piperidinomethylphenoxypropylrestes. Mit Ausnahme von **9a**, **f** bildet das charakteristische, durch benzyliche Spaltung entstandene Ion *m/e* 84 den Basispeak. Weitere typische Spaltprodukte der Seitenkette sind *m/e* 98, 107, 190, 191, 204 sowie  $M^{+} - 83$  bzw. 190<sup>7)</sup>. Bei den 1,3,4-Oxadiazol-2-aminen hatten wir als eine charakteristische Ringfragmentierung die Spaltung zwischen O–C<sup>5</sup> und C<sup>2</sup>–N<sup>3</sup> beobachtet. Hieraus resultierte das Fragmention *m/e* 274 ( $R^1-N=C=O^+$ ) mit einer Isocyanatstruktur, die durch den typischen Peak bei *m/e* 56 bestätigt wurde. Das gleiche Fragmentierungsverhalten fanden wir nun bei den 1,3,4-Oxadiazol-2,5-diaminen, wo diese typischen Spaltprodukte ebenfalls auftreten. Aufgrund der Symmetrie des Ringsystems kann durch analoge Ringspaltung ein zweites Fragmention mit Isocyanatstruktur entstehen. Diesem kommt bei **9a–f** die Struktur  $R^2-N=C=O^+$  zu. Tatsächlich wurden sowohl die Peaks dieser Bruchstücke als auch der Fragmentionen  $R^2-NH=C=O^+$  gefunden (**9a**: *m/e* 119, 120; **9b**: *m/e* 133; **9d**: *m/e* 152, 153; **9f**: *m/e* 71, 72). Bei **9c** konnte zwar das Fragmention *m/e* 126 nicht beobachtet werden, dafür aber *m/e* 83 ( $CH_2=CH-CH_2-N=C=O^+$ ), das aus einer  $\alpha$ -Spaltung von *m/e* 126, wie sie für alicyclische Verbindungen typisch ist, resultiert. Das Ion *m/e* 55 zeigt den anschließenden CO-Verlust an. Ebenso findet man bei **9e** zwar nicht *m/e* 85, aber das durch Abspaltung einer Methylgruppe entstandene Fragmention *m/e* 70. In der entsprechenden Ringspaltungsreaktion entstehen bei **10** die Spaltprodukte *m/e* 44 sowie **43** und bei **11** das Ion *m/e* 72 ( $(H_3C)_2N=C=O^+$ ). Alle Isocyanatbruchstücke sind weiter durch Peaks charakterisiert, deren Masseneinheiten einem CO-Verlust entsprechen.

Eine weitere Ringspaltung<sup>8)</sup> wird durch das Bruchstück *m/e* 273 angezeigt, das bei allen Verbindungen mit durchschnittlich 10 % rel. Int. auftritt und einem piperidinomethylphenoxypropylsubstituierten Cyanamid entspricht. Auch  $M^{+} - 273$  wird beobachtet, in besonders hoher Intensität bei **9c** (*m/e* 140) und **9e** (*m/e* 100). In einigen Fällen wird auch das Ion *m/e* 272 gebildet.

Ein interessantes Fragmentierungsverhalten findet man bei **9f**. Das intensivste Fragmention *m/e* 156 entsteht durch Spaltung in der Oxypropylkette. Die Bildung von *m/e* 156 muß unter vorheriger oder synchroner H-Wanderung erfolgen, wobei eines der beiden Amidinsysteme protoniert werden dürfte. Die anschließende übliche Ringfragmentierung liefert die Ionen *m/e* 71 ( $CH_3-CH_2-N=C=O^+$ ) und *m/e* 85. Ein intensives Signal findet sich auch bei *m/e* 128, welches vermutlich dem 2,5-Dimethylamino-1,3,4-oxadiazol-Ion zugeordnet werden kann. Dieses Ion dominiert auch unter den Zerfallsprodukten des N-Methyl-N'-(3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2,5-diamins<sup>3)</sup>. Ähnliche Fragmentierungsreaktionen scheinen auch bei der phenylsubstituierten Verbindung **9a** eine überragende Rolle zu spielen. Während die Bruchstücke *m/e* 274 und *m/e* 273 nur mit sehr geringer Intensität auftreten, stehen die Ionen *m/e* 71, 69, 58, 57, 56, 43 und 41 mit intensiven Signalen im Vordergrund.

Daraus ergibt sich, daß primär Spaltungen in der Oxypropylkette unter Erhalt des Oxadiazolringes stattfinden. Die genannten Ionen entstehen durch die sich anschließenden zuvor beschriebenen Ringfragmentierungen bzw. durch den weiteren Zerfall der gebildeten Bruchstücke. Natürlich werden bei den untersuchten Verbindungen auch typische, dem Substituenten R<sup>2</sup> zuzuordnende Fragmentionen gefunden, so bei **9a** *m/e* 77 ( $C_6H_5^+$ ), bei **9b** die für eine Benzylgruppe charakteristischen Bruchstücke *m/e* 91 ( $C_7H_7^+$ ) sowie *m/e* 65 ( $C_5H_5^+$ ), bei **9d** die Ionen *m/e* 111 ( $C_6H_4Cl^+$ ), *m/e* 76 ( $C_6H_4^+$ ) und bei **9f** das Spaltprodukt *m/e* 43 ( $CH(CH_3)_2^+$ ).

Das *ms* Fragmentierungsverhalten von **17** bestätigt die oben beschriebenen Ringspaltungen. Anstelle der Bruchstücke *m/e* 274 und *m/e* 273 entstehen die Ionen *m/e* 288 und 287. Letzteres tritt bei **22** nicht auf, dagegen die Fragmentionen *m/e* 275 und *m/e* 273, für deren Entstehung wiederum eine Spaltung zwischen O–C<sup>5</sup> und C<sup>2</sup>–N<sup>3</sup> verantwortlich sein dürfte. Während von den beiden möglichen aus dem Molekülion direkt entstehenden Spaltprodukten mit Cyanamidstruktur bei **9a–f** lediglich  $R^1-NH-CN^+$  (*m/e* 273) gefunden wurde, entsteht bei **22** auch das Spaltprodukt *m/e* 118 ( $C_6H_5-NH-CN^+$ ), welches HCN zum Radikalkation *m/e* 91 ( $C_6H_5-N^+$ ) abspaltet.

## Pharmakologie

Die dargestellten Verbindungen wurden am isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchenvorhof<sup>9)</sup> und zum Teil an der histaminstimulierten Säuresekretion der narkotisierten Ratte<sup>10)</sup> nach den in <sup>11)</sup> beschriebenen Methoden auf H<sub>2</sub>-antagonistische Wirkung untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Da insbesondere die stärker wirksamen Verbindungen in höheren Konzentrationen bei der Untersuchung am Atrium zu einer Depression der Wirkungsmaxima führten, wurden die  $-\log K_B$ -Werte bei solchen Antagonistenkonzentrationen ermittelt, die einerseits noch zuverlässig auswertbare Parallelverschiebungen der Dosis-Wirkungskurven bewirkten, andererseits aber keine nennenswerte Depression der Wirkungsmaxima verursachten.

Tab. 1: H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivität der untersuchten Verbindungen ( $K_B$  = Dissoziationskonstante des Pharmakon-Rezeptor-Komplexes<sup>12)</sup>;  $\bar{x} \pm s$  = Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; Rel. Akt. = relative H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivität, bezogen auf Cimetidin = 1; n = Anzahl der Versuche).

Substanz	Vorhof des Meerschweinchens			Magensäuresekretion (Ratte) % Hemmung bei ( $\mu\text{mol/kg i.v.}$ )	
	$-\log K_B$ $\bar{x} \pm s$	Rel. Akt.	n	0.1	0.5
Cimetidin	6.40	1		0	17
Ranitidin	7.20	6		41	64
6b	7.07 $\pm$ 0.13	5	5	—	—
6d	6.29 $\pm$ 0.24	0.8	4	—	—
6e	6.05 $\pm$ 0.18	0.5	5	—	—
9a	7.51 $\pm$ 0.19	13	7	11	—
9b	7.76 $\pm$ 0.18	23	6	—	—
9c	7.39 $\pm$ 0.19	10	6	0	—
9d	7.01 $\pm$ 0.20	4	7	—	—
9e	7.60 $\pm$ 0.24	16	7	—	—
9f	7.77 $\pm$ 0.24	23	7	—	—
10	7.40 $\pm$ 0.21	10	8	—	80
11	7.89 $\pm$ 0.21	31	8	—	66
17	5.82 $\pm$ 0.08	0.3	5	—	—
18	6.56 $\pm$ 0.14	1	5	—	12
22	6.08 $\pm$ 0.27	0.5	5	—	—

Wie die in <sup>3, 4)</sup> beschriebenen Hydrazindicarboxamide, besitzen auch **6b, d, e** am Meerschweinchenvorhof geringere H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivität als **1** ( $pA_2$  7.28). Die 2-Funktionalisierung der Semicarbazidstruktur bedingt je nach Substituent eine unterschiedlich ausgeprägte Wirkungsabschwächung. Der starke Wirkungsabfall bei **6e** ist mit der geringen Aktivität der cyclohexylsubstituierten Verbindung<sup>4)</sup> vergleichbar. Die Einführung eines Benzylrestes verursacht die geringste Aktivitätsminderung, jedoch fällt **6b** durch besonders starke nichtkompetitive Effekte bei Badkonzentrationen  $\geq 1 \cdot 10^{-6}$  auf.

Durch die Zyklisierung der Hydrazindicarboxamide zu den 1,3,4-Oxadiazoldiaminen nimmt die Aktivität um etwa eine Zehnerpotenz zu, so daß **9a-f** am Vorhof eine mit Ranitidin vergleichbare Wirkung besitzen und mit Ausnahme von **9d** stärker wirk-

sam sind als **1**. Die geringe H<sub>2</sub>-antagonistische Wirkung von **9d** bestätigt die Ergebnisse in der ringoffenen Reihe, wonach die Substitution mit einem elektronenziehenden Rest in Position 4 einen ungünstigen Einfluß auf die Wirkungsstärke ausübt. Unter den übrigen Oxadiazoldiaminen **9a–c**, **e**, **f** findet man keine signifikanten Wirkungsunterschiede, niedermolekulare aliphatische Substituenten beeinflussen die Wirksamkeit ebenso wie ein Phenyl- bzw. Benzylrest. Lediglich die Cyclohexylsubstitution führt zu leicht verminderter Aktivität, was durch sterische Hinderung verursacht sein könnte. Ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse an Atrium und narkotisierter Ratte verdeutlicht die Problematik der „in vitro – in vivo“ Korrelation<sup>11)</sup>. Obwohl **9a**, **c** am Atrium besser wirksam sind als Ranitidin, ist **9a** am Rattenmagen bei einer Gabe von 0,1 µmol/kg i. v. zwar stärker als Cimetidin aber schwächer als Ranitidin wirksam und **9c** bei gleicher Dosierung sogar unwirksam. Die Problematik der Korrelation wiederholt sich bei **10**. Aus Erfahrungen in vorhergehenden Untersuchungen<sup>13)</sup> hatten wir für das monosubstituierte Oxadiazoldiamin **10** einen höheren  $-\log K_B$ -Wert als für die disubstituierten Verbindungen erwartet. Obwohl der gefundene Wert niedriger lag als bei den meisten disubstituierten Oxadiazolen, zeigte **10** am Rattenmagen mit einer 80proz. Hemmung der histaminstimulierten Säuresekretion bei der Standarddosis von 0,5 µmol/kg i. v. bessere Aktivität als die disubstituierten Verbindungen und als Ranitidin. Die Vermutung, der vergleichsweise niedrige  $-\log K_B$ -Wert von **10** sei auf eine Ringtransformation der Substanz in der Organbadlösung zurückzuführen, wurde nicht bestätigt. In Mc-Ewen Lösung eingebrachtes **10** zeigte auch nach 6std. Inkubation bei 32° keine dc nachweisbaren Umlagerungsprodukte.

Die hohe H<sub>2</sub>-antagonistische Wirksamkeit des Dimethylderivates **11** am Meer-schweinchenatrium, die auch mit entspr. guter Wirksamkeit am Rattenmagen korreliert, steht im Einklang mit Ergebnissen in der 1,2,4-Oxadiazolreihe<sup>13)</sup>, wonach die Anwesenheit einer zweiten NH-Gruppierung nicht erforderlich ist. Dagegen zeigt die – wie erwartet – geringe H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivität von **22**, daß in Nachbarschaft zur Piperidinomethylphenoxypropylseitenkette auf ein zur Tautomerie befähigtes Amidin-system nicht verzichtet werden kann.

Die Einführung einer Methylgruppe in die Oxypropylkette ist ebenfalls mit einer auffallend starken Wirkungsabnahme verbunden. Während das disubstituierte **18** an beiden Untersuchungsmodellen noch eine mit Cimetidin vergleichbare Aktivität besitzt, ist das monosubstituierte **17** nur noch sehr schwach H<sub>2</sub>-antagonistisch wirksam. Die geringe Aktivität der racemischen **17**, **18** kann nicht mit der Unwirksamkeit eines Enantiomers erklärt werden, vermutlich zwingt die Methylgruppe das Molekül in eine für die Annäherung an den Rezeptor ungünstige Konformation.

## Experimenteller Teil

*Schmp.* (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. *<sup>1</sup>H-NMR-Spektren*: Varian EM 360 A, Bruker WP 60 und WM 250 ( $\delta$ -Werte bez. auf TMS). *MS*: Finnigan MAT CH 7A, Ionisierungsenergie 100 eV, Beschleunigungsspannung 3000 V, Emissionsstrom 3 mA, Ionenquellentemp. 160 °C, direkte Probenzufuhr (Verdampfungstemp. 50 °C). *IR-Spektren*: (KBr) Beckman IR 4220.

Tab. 2: Präparative und analytische Daten

Substanzen	Ausb. (% d. Th.)	Schmp. <sup>o</sup>	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		Ber.: Gef.: N
				C	H	
6b	70 20 <sup>a)</sup>	211	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> (439.6)	65.6	7.57	15.9
				65.6	7.40	15.9
6d	60	203	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> (460.0)	60.1	6.57	15.2
				60.2	6.47	15.0
6e	67	204	C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> (391.5)	61.4	8.50	17.9
				61.3	8.48	17.9
9a	70	144	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (407.5)	67.8	7.17	17.2
				67.6	6.90	16.9
9b	50	131–132	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (421.5)	68.4	7.41	16.6
				68.3	7.44	16.7
9c	65	208 (Zers.)	C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·HCl (450.0)	61.4	8.06	15.6
				61.4	8.16	15.8
9d	56	183 (Zers.)	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·HCl· 0.5H <sub>2</sub> O (487.4)	56.7	6.20	14.4
				56.5	6.12	14.0
9e <sup>b)</sup>	54	184 (Zers.)	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·HCl· 0.5H <sub>2</sub> O <sup>b)</sup> (419.0)	57.3	7.94	16.7
				57.3	7.69	16.9
9f	64	129	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·0.5H <sub>2</sub> O (368.5)	61.9	8.21	19.0
				62.2	7.89	19.0
10	25	114	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (331.4)	61.6	7.60	21.1
11	60	132 (Zers.)	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (359.5)	63.5	8.13	19.5
				63.3	8.10	19.4
16	60	184	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> (363.5)	59.5	8.04	19.3
				59.5	7.89	19.1
17	20	92	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (345.5)	62.6	7.88	20.3
				62.5	7.72	20.3
18	45	116	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (421.5)	68.4	7.41	16.6
				68.0	7.22	16.6
20	50	Öl	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (408.6)	70.6	7.90	13.7
				70.5	8.02	13.6
22	27	106–108	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (421.5)	68.4	7.41	16.6
				68.2	7.68	16.8

a) bei saurer Hydrolyse von 9b; b) Cl: Ber. 8.50; Gef. 8.51

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der disubstituierten Hydrazindicarboxamide 6b, d, e*

5 mmol Semicarbazid 1<sup>4)</sup> werden in 20 ml THF gelöst, mit 6 mmol des entspr. Isocyanates versetzt und bei Raumtemp. 24 h gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Ether gewaschen. 6b, e werden aus Ethanol, 6d aus Methanol umkristallisiert.

*N*-Benzyl-*N'*-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-1,2-hydrazindicarboxamid (**6b**)

2 mmol **9b** werden in 10 ml 6 N-HCl 72 h bei 50° gerührt. Der Ansatz wird eingedampft, in 10 ml Ethanol aufgenommen, festes **6b** abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. – IR: 3300s, 3100m, 3040w, 2940s, 1670s, 1560s, 1490m, 1450m, 1320m, 1265m, 780m, 700 cm<sup>-1</sup>.

*N,N*-Dimethyl-*N'*-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-1,2-hydrazindicarboxamid (**8**)

6 mmol **1** in 30 ml Ether werden mit je 6 mmol Triethylamin und **5** versetzt und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Festes Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der amorphe Feststoff ist für weitere Umsetzungen genügend rein. – C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (377.5); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): δ (ppm) = 7.57 (s; 1H, NH), 7.3–6.6 (m; 4H, CH), 6.27 (t; 1H, NH), 3.97 (t; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.7–3.1 (m; 3H, CH<sub>2</sub>-NH, NH), 3.57 (s; 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.87 (s; 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.5–2.2 (m; 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.90 (m; 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.7–1.3 (m; 6H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N,N'*-substituierten 1,3,4-Oxadiazol-2,5-diamine **9a–c**, **18**

5 mmol **1** bzw. **15** in 30 ml THF werden mit 10 mmol Triethylamin und 5 mmol des entspr. Isocyanid-dichlorides **3a**, **b**<sup>14</sup>, **c**<sup>14</sup> versetzt und bis zur quantitativen Umsetzung bei Raumtemp. gerührt (ca. 15 h, dc-Kontrolle, für **9c**: 24 h Erwärmen unter Rückfluß). Zur Isolierung von **9a**, **b**, **18** wird festes Triethylammoniumchlorid abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der feste Rückstand aus Ethanol (**9a**, **b**) bzw. Acetonitril (**18**) umkristallisiert. Auskristallisiertes **9c** · HCl wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N,N'*-substituierten 1,3,4-Oxadiazol-2,5-diamine **9c–f**, **11**

4 mmol **6c**<sup>4</sup>, **d**, **e**, **f**<sup>4</sup>, **8** werden in 10 ml POCl<sub>3</sub> unter schwachem Rückfluß 1 h gerührt. Der Ansatz wird auf 300 ml Eiswasser gegossen und mit konz. Ammoniaklösung auf pH 9 eingestellt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert: **9c** · HCl aus Methanol, **9d** · HCl aus Ethanol, **9e** · HCl aus Methanol/Acetonitril, **9f**, **11** aus Acetonitril.

*Spektroskopische Daten von 9a–f, 11, 18*

**9a**: MS: m/e = 407 (M<sup>+</sup>, < 1), 191(3), 190(3), 133(3), 120(11), 119(11), 107(10), 98(18), 91(12), 85(9), 84(32), 83(18), 77(24), 69(31), 58(55), 57(46), 56(68), 43(100), 42(38), 41(90).

**9b**: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 MHz): δ (ppm) = 7.5–6.6 (m; 11H, 4CH, 5CH, NH, NH), 4.38 (d; 2H, NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.94 (t; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.5–2.9 (m; 4H, CH<sub>2</sub>-NH, N-CH<sub>2</sub>), 2.59–2.2 (m; 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.88 (quint; 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.6–1.14 (m; 6H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>). – IR: 3190m, 3100w, 3000w, 2940m, 1670s, 1600s, 1585s, 1270m, 1250m, 990w cm<sup>-1</sup>. – MS: m/e = 421 (M<sup>+</sup>, < 1), 338(1), 274(9), 273(9), 248(3), 247(3), 231(2), 191(21), 190(12), 133(24), 108(12), 107(24), 106(26), 105(24), 98(35), 91(74), 84(100), 79(15), 78(18), 77(26), 65(12), 58(15), 56(21), 51(15), 42(12), 41(15).

**9c** · HCl: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 MHz): δ (ppm) = 7.29–6.52 (m; 6H, 4CH, NH, NH), 4.17 (s; 2H, NH<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>), 4.09 (t; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.4–2.7 (m; 7H, NH<sup>+</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NH), 2.1–1.0 (m; 19H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>). – IR: 3190m, 3040w, 2930m, 2520m, 1670s, 1590s (breit), 1270m, 1250m, 1165m, 955m cm<sup>-1</sup>. – MS: m/e = 413 (M<sup>+</sup>, 48), 330(47), 274(10), 273(22), 272(29), 259(10), 248(10), 223(35), 205(12), 204(16), 191(45), 190(37), 189(39), 174(12), 165(16), 140(55), 107(45), 98(86), 84(100), 83(35), 69(29), 58(20), 56(29), 55(63), 43(18), 42(24), 41(51).

**9d** · HCl: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 MHz): δ (ppm) = 9.91 (breit; 1H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7.66–6.72 (m; 9H, 4CH, 4CH, NH), 4.04 (t; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.94 (s; 2H, NH<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.84–3.16 (m; 3H, NH<sup>+</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>),

$\text{CH}_2\text{-NH}$ , 2.9–2.6 (m; 4H,  $\text{NH}^+\text{-(CH}_2\text{)}_2$ ), 1.99 (quint; 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.8–1.4 (m; 6H,  $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2$ ). – IR: 3240w, 3200w, 3110w, 3040w, 2950m, 2540m, 1650m, 1610m, 1580s, 1500m, 1260w, 1020w, 960  $\text{cm}^{-1}$ . – MS: m/e = 441 ( $\text{M}^+$ , 4), 320(12), 274(12), 273(12), 251(8), 191(23), 190(15), 153(15), 152(15), 127(42), 111(18), 107(35), 98(54), 91(23), 90(23), 84(100), 77(27), 76(23), 65(15), 63(19), 56(35), 42(23), 41(27).

**9e** · HCl:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 60 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.41–6.49 (m; 6H; 4CH,  $\text{NH}_2\text{NH}$ ), 4.36 (s; 2H,  $\text{NH}^+\text{-CH}_2$ ), 3.97 (t; 2H,  $\text{O-CH}_2$ ), 3.6–2.7 (m; 8H,  $\text{NH}^+\text{-(CH}_2\text{)}_2$ ),  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.1–1.4 (m; 8H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2$ ), 1.06 (d; 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). – IR: 3200s, 3100w, 3020w 2950w, 2520s, 1670s, 1590s (breit), 1270m, 1250m, 1170m, 1020w, 960m  $\text{cm}^{-1}$ . – MS: m/e = 373 ( $\text{M}^+$ , 5), 290(9), 274(2), 273(11), 191(23), 190(14), 184(32), 142(27), 108(23), 107(27), 100(41), 98(41), 84(100), 70(45), 58(18), 57(18), 56(18), 55(14), 44(18), 43(55), 42(36), 41(32).

**9f**:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 60 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.27–6.56 (m; 6H, 4CH, NH, NH), 3.93 (t; 2H,  $\text{O-CH}_2$ ), 3.40 (s; 2H,  $\text{N-CH}_2$ ), 3.33–2.9 (m; 4H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ,  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.39–2.23 (m; 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.98 (quint; 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.62–1.39 (m; 6H,  $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2$ ), 1.03 (t; 3H,  $\text{CH}_3$ ). – IR: 3190m (breit), 3110w, 3010w, 2940m, 1680s, 1600s (breit), 1270m, 1250m, 995w, 985m  $\text{cm}^{-1}$ . – MS: m/e = 359 ( $\text{M}^+$ , 2), 274(7), 273(9), 191(18), 190(9), 157(11), 156(100), 128(58), 107(13), 98(24), 85(73), 84(71), 72(49), 71(55), 57(18), 56(93), 44(69), 43(20), 42(22), 41(15).

**11**:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 60 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.22–6.85 (m; 5H, 4CH, NH), 4.01 (t; 2H,  $\text{O-CH}_2$ ), 3.38 (s; 2H,  $\text{N-CH}_2$ ), 3.5–3.08 (m; 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.85 (s; 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.5–2.2 (m; 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.97 (m; 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.66–1.2 (m; 6H,  $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2$ ). – IR: 3200m, 3040m, 2950s, 1690s, 1605s (breit), 1270m, 1040m, 970w  $\text{cm}^{-1}$ . – MS: m/e = 359 ( $\text{M}^+$ , 30), 276(52), 273(11), 272(22), 232(26), 202(15), 191(19), 190(22), 189(30), 174(15), 169(75), 108(15), 107(33), 98(44), 85(30), 84(100), 83(44), 72(30), 69(22), 57(22), 56(22), 55(26), 44(22), 43(22), 42(26).

**18**:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 60 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.77 (s; 1H,  $\text{NH-C}_6\text{H}_5$ ), 7.54–6.8 (m; 10H, 4CH, 5CH, NH), 3.93 (d; 2H,  $\text{O-CH}_2$ ), 3.48 (s; 2H,  $\text{N-CH}_2$ ), 3.39–3.00 (m; 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.49–2.12 (m; 5H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{CH-CH}_3$ ), 1.61–1.31 (m; 6H,  $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2$ ), 1.05 (d; 3H,  $\text{CH}_3$ ). – IR: 3240m (breit), 3040w, 2940m, 1680m, 1640m, 1590s, 1265m, 1015s, 755m  $\text{cm}^{-1}$ .

#### *N*-[3-(3-Piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2,5-diamin (**10**)

4 mmol **7<sup>d</sup>** werden in 10 ml  $\text{POCl}_3$  3 h bei 55–60° gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird auf 200 ml Eiswasser gegossen und unter Kühlung mit konz. Ammoniaklösung neutralisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus  $\text{CHCl}_3$  umkristallisiert.

$^1\text{N-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.21 (t; CH), 6.9–6.75 (m; 4H, 3CH, NH), 6.29 (s; 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.00 (t; 2H,  $\text{O-CH}_2$ ), 3.37 (s; 2H,  $\text{N-CH}_2$ ), 3.21 (q; 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.30 (m; 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.96 (quint; 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.55–1.25 (m; 6H,  $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2$ ). – IR: 3420m, 3320w, 3280w, 3140m ( $\text{NH}_2$ , NH), 3040w (Aryl-CH), 2940s (CH), 1690s (C=N), 1615s, 1590s (C=C, NH), 1250m (Ar-O-C), 1080m, 1000m (Gerüst, C-O-C), 970w (Gerüst)  $\text{cm}^{-1}$ . – MS: m/e = 331 ( $\text{M}^+$ , 3), 274(3), 273(5), 248(2), 247(3), 191(11), 190(9), 141(15), 108(8), 107(20), 98(37), 84(100), 79(12), 78(14), 77(14), 59(22), 57(26), 56(14), 43(13), 42(21), 41(24).

#### (±)-*N*-[2-Methyl-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]hydrazincarboxamid (**15**)

20 mmol **12** werden mit der äquimol. Menge **13** in 100 ml Ethanol 15 h bei Raumtemp. gerührt und nach Zusatz von 80 mmol Hydrazinhydrat 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der eingeeigte Ansatz wird in 200 ml Wasser aufgenommen, mit konz. HCl angesäuert und Phenol ausgeethert. Anschließend wird die Wasserphase mit NaOH alkalisiert und **15** mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden gewaschen, getrocknet und eingedampft; **15** (farbloses Öl) ist für weitere Umsetzungen genügend rein.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.3–6.6 (m; 5H, 4CH, NH), 6.4 (t; 1H, NH), 3.86 (d; 2H,  $\text{O-CH}_2$ ), 3.40 (s; 2H,  $\text{N-CH}_2$ ), 3.7–3.1 (m; 4H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ,  $\text{NH}_2$ ), 2.5–1.9 (m; 5H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ , CH), 1.7–1.3 (m; 6H,  $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2$ ), 1.33 (d; 3H,  $\text{CH}_3$ ).

*(±)-N-[2-Methyl-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-1,2-hydrazindicarboxamid (16)*

8 mmol **15** sowie 50 mmol Harnstoff (**4**) werden in 50 ml Wasser aufgenommen, mit konz HCl auf pH 1 eingestellt und 36 h unter Rückfluß erhitzt. Der abgekühlte Ansatz wird mit konz. Ammoniaklösung alkalisiert, **16** abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert.

*(±)-N-[2-Methyl-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2,5-diamin (17)*

5 mmol **16** werden in 20 ml POCl<sub>3</sub> 6 h bei 50–60° gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird auf Eiswasser gegossen und unter Kühlung mit konz. Ammoniaklösung neutralisiert. **17** wird mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte werden gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wird aus Ether umkristallisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): δ (ppm) = 7.30–6.60 (m; 4CH), 5.20–4.50 (breit, 3H, NH, NH<sub>2</sub>), 4.00–3.65 (m; 2H, O–CH<sub>2</sub>), 3.50–3.15 (m; 4H, CH<sub>2</sub>–NH, N–CH<sub>2</sub>), 2.50–2.10 (m; 5H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CH–CH<sub>3</sub>), 1.55–1.25 (m; 6H, CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>–CH<sub>2</sub>), 1.08 (d; 3H, CH<sub>3</sub>). – IR: 3440m, 3280w (NH<sub>2</sub>), 3160 (breit, NH), 3030w (Aryl-CH), 2940s (CH), 1690s (C=N), 1620s, 1590s (C=C, NH), 1280m, 1265m (Ar–O–C, Gerüst), 1040w (C–O–C), 990m (Gerüst) cm<sup>-1</sup>. – MS: m/e = 345 (M<sup>+</sup>, 11), 302(3), 288(19), 287(22), 262(10), 261(11), 232(3), 205(32), 191(14), 190(9), 179(25), 162(10), 155(38), 147(11), 108(58), 107(61), 98(76), 84(100), 79(28), 78(32), 77(28), 70(56), 56(57), 43(14), 42(33), 41(25).

*2-Benzyliden-N-[2-methyl-3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]hydrazincarboxamid (20)*

Je 2 mmol **15** und **19** werden in 10 ml THF 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird i. Vak. eingedampft und **20** aus dem öligen Rückstand durch präp. Schichtchromatographie an Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) (Chloroform/Methanol (99+1), Ammoniakatmosphäre) als analysenreines Öl isoliert. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): δ (ppm) = 9.03 (s; 1H, NH), 7.73–6.67 (m; 10H, 4CH, 5CH, N=CH), 6.52 (t; 1H, NH), 3.94 (d; 2H, O–CH<sub>2</sub>), 3.60–3.33 (m; 4H, CH<sub>2</sub>–NH, N–CH<sub>2</sub>), 2.50–2.00 (m; 5H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), CH–CH<sub>3</sub>), 1.76–1.33 (m; 6H, CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>–CH<sub>2</sub>), 1.08 (d; 3H, CH–CH<sub>3</sub>).

*4,5-Dihydro-4-methyl-N-phenyl-5-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propylimino]-1,3,4-oxadiazol-2-amin (22)*

4,5 mmol **21**<sup>4)</sup> und 9 mmol Triethylamin in 20 ml THF werden mit 9 mmol **3a** 48 h unter Rückfluß erhitzt. Festes Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert, das Filtrat eingengt und mehrmals mit Ether digeriert. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel mit ammoniakbegastem Hexan/Chloroform (30+70) sc gereinigt. Nach zusätzlicher Reinigung durch präp. Schichtchromatographie an Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) (Chloroform/Methanol (99+1), Ammoniakatmosphäre) wird **22** kristallin erhalten. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz): δ (ppm) = 7.41–6.61 (m; 9H, 4CH, 5CH), 6.56 (s; 1H, NH), 4.09 (t; 2H, O–CH<sub>2</sub>), 3.91 (t; 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–N), 3.43 (s; 5H, N–CH<sub>2</sub>, N–CH<sub>3</sub>), 2.50–1.99 (m; 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>), 1.77–1.27 (m; 6H, CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>–CH<sub>2</sub>). – MS: m/e = 421 (M<sup>+</sup>, 39), 338(8), 275(10), 273(9), 231(67), 191(22), 190(33), 189(12), 157(76), 146(10), 133(10), 118(16), 107(22), 100(45), 98(55), 91(20), 84(100), 77(20), 58(18), 56(16), 43(39), 42(20).

**Literatur**

+ Teilergebnisse der Dissertation *I. Krämer*, Mainz (1986).

- 1 33. Mitt.: K. Wegner, I. Krämer und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 320, 108 (1987).
- 2 R. T. Brittain, M. J. Daly, J. M. Humphray und R. Stables, *Br. J. Pharmacol* 76, 195P (1982).
- 3 I. Krämer und W. Schunack, *Arzneim.Forsch.* (im Druck).
- 4 I. Krämer, K. Wegner und W. Schunack, *Pharm. Ztg. Sci. Ed.* 130, 2062 (1985).
- 5 H. Gehlen und W. Schade, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 675, 176 (1964).

- 6 G. Zinner und M. Heitmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 193 (1981).
- 7 I. Krämer und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 1091 (1986).
- 8 T. Nakano, V. E. Marquez, M. T. Di Parsia und C. Suarez, Org. Mass. Spectrom. 13, 236 (1978).
- 9 J. W. Black, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, Nature (London) 236, 385 (1972).
- 10 M. N. Ghosh und H. O. Schild, Br. J. Pharmacol. Chemother. 13, 54 (1958).
- 11 A. Buschauer, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, Arzneim.Forsch. 35, 1025 (1985).
- 12 J. M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. 143, 299 (1963).
- 13 I. Krämer und W. Schunack, Arzneim.Forsch. (im Druck).
- 14 E. Kühle in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. E4, S. 526–528, Thieme Verlag, Stuttgart (1983).

[Ph 186]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 130–134 (1987)

## ZNS-wirksame 4-Phenylpyrane: 9-Phenyl-9-piperidino-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan<sup>1)</sup>

Fritz Eiden\* und Michael Schmidt

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München 10,  
8000 München 2

Brigitte Deus-Neumann und Meinhard H. Zenk\*

Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie der Universität München, Karlstraße 29, 8000 München 2

Eingegangen am 13. Januar 1986

---

Die aus dem Oxa-azabicyclo[3,3,1]nonan **4** darstellbaren Aminonitrile **6a** und **6b** reagierten mit Phenylmagnesiumbromid stereoselektiv zum 9-Phenyl-9-piperidino-bicyclononan **7**, bei dem zwar eine bemerkenswerte Opiatrezeptoraffinität gefunden wurde, analgetische Eigenschaften jedoch nicht feststellbar waren.

### Centrally Acting 4-Phenylpyranes: 9-Phenyl-9-piperidino-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonane<sup>1)</sup>

The aminonitriles **6a** and **6b** were prepared from oxa-azabicyclo-[3.3.1]nonane **4**. The stereoselective reaction of **6a/6b** with phenylmagnesium bromide furnishes the title compound **7**, which shows remarkable affinity to the opiate receptor but no analgetic effects.

---

4-Phenylpiperidin-Derivate können das Zentralnervensystem beeinflussen und analgetisch oder neuroleptisch wirken, Beispiele sind Pethidin (**1a**) und seine Derivate so-