

Új karbamátszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények**K I V O N A T****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgyát (I) általános képletű karbamátszármazékok, sóik, hidrátjaik és szolvátjaik képezik - a képletben a helyettesítők jelentése:

A gyűrű: benzolgyűrű vagy piridinggyűrű,

B gyűrű: egy nitrogéntartalmú telített heterogyűrű, amely a nitrogénatomon egy helyettesítőt hordozhat, és amely áthidalt lehet,

R¹ jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport vagy 5- vagy 6-tagú nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport,

X jelentése vegyértékkötés vagy metiléncsoport,

Y jelentése vegyértékkötés, karbonilcsoport, adott esetben egy hidroxilcsoporttal helyettesített metiléncsoport vagy -S(O)_r általános képletű csoport, és

ℓ egész szám, amelynek értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány szerinti vegyületek muszkarin M₃ receptor antagonisták, és hasznosak gasztrointesztinális megbetegedések, légzőszervi megbetegedések és a vizeletelválasztó rendszer megbetegedései kezelésére vagy megelőzésére.

Új karbamátszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

A találmány tárgyát gyógyszerek, különösen muszkarin receptor antagonistá hatással bíró karbamátszármazékok, sóik, hidrátjaik vagy szolvátjaik, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik.

A muszkarin receptorokra vonatkozó eddigi kutatások alapján ismeretes, hogy egy muszkarin receptor antagonistá hatással bíró vegyület hörgőtágulást, a gasztrointesztinális motilitás visszaszorítását, a gyomorsavkiválasztás visszaszorítását, szájszárazságot, pupillatágulást, hólyagösszehúzódnás gátlást, hipohidrózist, tachikardiát és hasonló tüneteket vált ki. Ismeretes, hogy a muszkarin receptoroknak legalább három altípusa létezik. Az agyban és hasonló szövetekben főként az M_1 receptorok, a szívben és hasonló helyeken az M_2 receptorok és a simaizmokban és a nyirokszövetekben az M_3 receptorok vannak jelen.

Számos olyan vegyület ismeretes, amely muszkarin receptorok iránt affinitással bír. Különösen az atropint (Merck Index, 11. kiadás, 138. oldal) alkalmazzák főként mint görcsoldószert, mivel nagy affinitással bír muszkarin receptorok iránt, és gátolja működésüket. Mivel azonban az atropin affinitással bír minden muszkarin receptor altípussal szemben, hatása az M_1 , M_2 és M_3 altípusok iránt szinte egyenlő, és antagonistá hatása nem szelektív [Seitai-no Kagaku (Medical Science), 42(5), 381 (1991)] mellékhatásokat vált ki, például szívdobogást (palpitáció), szájszárazságot, émelygést, pupillatágulást és hasonló tüneteket, amelyek feltehetően a kívánt hatástól eltérő muszkarin receptor antagonistá hatás révén váltódnak ki. Ezen mellékhatások közül különös figyelem irányult a szívvel kapcsolatos, az M_2 receptor kapcsán fellépő mellékhatások csökkentésére.

Az utóbbi években vizsgálatokat folytattak olyan vegyületekkel, amelyek a muszkarin receptorok szelektív antagonistái. Például, a 2 249 093 számú vizsgálat nélkül közzétett nagy-britanniai szabadalmi bejelentésben az (A) általános

képletű N-helyettesített piperidin-4-ol-észter-származékokat ismertetik (az $R^1 - R^5$ helyettesítők jelentése a fent hivatkozott bejelentésben található).

Azonban ezen vegyületek M_3 muszkarin receptorok iránti szelektivitása nem kielégítő, és ezek a vegyületek nyilvánvalóan különböznek a találmány szerinti vegyületektől szerkezeti jellemzőik tekintetében, mivel ezek a vegyületek alapszerkezetükben észterkötésekkel bírnak.

Karbamátszármazékokat ismertető szabadalomként megemlíthetjük a 4-95071 számú vizsgálat nélkül közzétett japán szabadalmi bejelentést (Kokai). Ebben a közzétett szabadalmi bejelentésben az (1) általános képletű vegyületeket ismertetik (a képletben R , R^1 , R^2 , X és Y jelentése a hivatkozott szabadalmi leírásban szerepel).

Bár ebben a szabadalmi leírásban a fenti általános képletű vegyület R^2 helyettesítőjeként általánosságban említenek egy olyan fenilcsoportot, amely legalább egy helyettesítőt hordozhat, a 13. példában csak egy olyan vegyületet ismertetnek, amely egy 4-bifenilcsoportot tartalmaz (olyan fenilcsoport, amely para-helyzetben fenilcsoport helyettesítővel bír).

Másrészt, a találmány szerinti vegyületek egyértelműen különböznek szerkezetükben a fenti vegyülettől, amint azt a későbbiekben bemutatásra kerülő (I) általános képletből láthatjuk, az X és Y helyettesítők az A gyűrű szomszédos szénatomjaihoz kapcsolódnak (azaz az Y helyettesítő mindig orto-helyzetben van az O helyettesítőhöz képest).

Ezen kívül az előzőekben leírt vegyületeket úgy ismertetik, mint antiamnéziás hatással bírókat, muszkarin receptorral kapcsolatos funkciókat nem írnak le, így ezek a vegyületek egyértelműen különböznek a találmány szerinti vegyületektől farmakológiai hatásuk tekintetében is.

Továbbá, a 62-209077 számú vizsgálat nélkül közzétett japán szabadalmi bejelentésben (Kokai) a (2) általános képletű vegyületet ismertetik (a képletben

L, X, R¹, R² és Z jelentése az előzőekben hivatkozott szabadalmi leírásban található).

A fenti szabadalmi leírásban az általános képlet tág értelmezésében Z egységként a (3) és (6) általános képletű csoportokat írják le (lásd a fenti szabadalmi bejelentés helyettesítő jelentései körében) és X helyettesítőként egy olyan egységet írnak le, amely hidrogénkötéssel az NH csoporthoz képes kötődni, ennek bemutatására a C-OR⁵ csoportot említik (lásd a helyettesítő jelentések körében).

Példaként említett vegyületekként olyan karbamidszármazékokat ismertetnek, amelyekben Z jelentése 1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il-csoport, és egy az X helyettesítőt tartalmazó aromás gyűrű a 2-metoxi-fenil-csoport (az előzőekben hivatkozott szabadalmi bejelentés E14 példája), és leírnak egy karbamátszármazékot, amelyben Z jelentése 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il-csoport, és az X helyettesítőt tartalmazó aromás gyűrűként egy 2-fenoxi-fenil-csoportot írnak le (a fent hivatkozott szabadalmi bejelentés E27. példája).

A találmány szerinti vegyületek azonban egyértelműen különböznek a fentitől szerkezetük tekintetében, amelyben az Y helyettesítő nem oxigénatom, és az A gyűrűhöz -Y-R¹ csoportként nem kapcsolódhat 2-metoxi-fenil-csoport vagy 2-fenoxi-fenil-csoport. Továbbá, az előzőekben leírt vegyületek 5-HT antagonistá aktivitással bírnak, nem írnak le róluk muszkarin receptor antagonistá hatást, így ezek a vegyületek a találmány szerintiektől farmakológiai hatásuk tekintetében is egyértelműen különböznek.

A következőkben a találmányt ismertetjük.

Széleskörű vizsgálatokat végeztünk olyan vegyületek vonatkozásában, amelyek szelektív antagonistá hatás gyakorlására képesek muszkarin M₃ receptorra, és létrehoztuk az (I) általános képletű új karbamátszármazékokat, amelyek kiváló szelektív antagonistá hatással bírnak muszkarin M₃ receptorra, ez a felismerés képezi a találmány alapját.

A találmány tárgyát az (I) általános képletű karbamátszármazékok, sóik, hidrátjaik vagy szolvátjaik képezik, valamint ezeket a vegyületeket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóikat tartalmazó muszkarin M₃ receptor antagonisták szerek.

Az (I) általános képletben a helyettesítők jelentése:

A gyűrű: benzolgyűrű vagy piridinggyűrű,

B gyűrű: egy nitrogéntartalmú telített heterogyűrű, amely a nitrogénatomon egy helyettesítőt hordozhat, és amely áthidalt lehet,

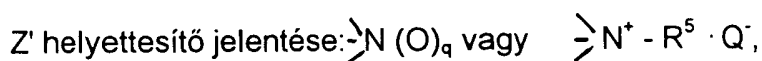
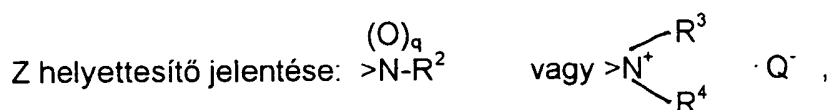
R¹ jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport vagy 5- vagy 6-tagú nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport,

X jelentése vegyértékkötés vagy metilencsoport,

Y jelentése vegyértékkötés, karbonilcsoport, adott esetben egy hidroxilcsoporttal helyettesített metilencsoport vagy -S(O)_ℓ általános képletű csoport, és

ℓ egész szám, amelynek értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány szerinti vegyületek előnyös példái az olyan karbamátszármazékok vagy sóik, amelyeknek fenti (I) általános képletében a B gyűrű a (IIa), (IIb) vagy (IIc) általános képletű csoport, ahol



Q⁻ jelentése anion,

R² jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú alkinilcsoport, cikloalkil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, adott esetben helyettesített aralkilcsoport vagy egy egy vagy két heteroatomot tartalmazó, adott esetben helyettesített és adott esetben kondenzált heterogyűrűvel helyettesített alkilcsoport,

R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú alkinilcsoport, adott esetben helyettesített aralkilcsoport vagy egy 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazó, adott esetben helyettesített és adott esetben kondenzált heterogyűrűs csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport,

R^4 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport vagy rövid szénláncú alkinilcsoport,

R^5 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú alkinilcsoport vagy aralkilcsoport,

m és n azonos vagy különböző egész szám, amelyek értéke 1 - 4, azzal a megkötéssel, hogy $m + n$ értéke 3 - 5,

p egész szám, amelynek értéke 1 - 3, azzal a megkötéssel, hogy $m + p$ értéke 3 - 5,

q értéke 0 vagy 1, és

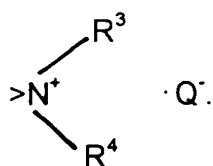
r, s és t azonos vagy különböző egész számok, amelyek értéke 0 - 3, azzal a megkötéssel, hogy $r + s + t$ értéke 2 vagy 3.

Legelőnyösebbek azok a karbamátszármazékok vagy sóik, amelyek B gyűrűje a (IIb) általános képletnek megfelelő,

azok a karbamátszármazékok vagy sóik, amelyekben B a (IIc) általános képletnek megfelelő,

azok a karbamátszármazékok vagy sóik, amelyekben R^1 jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport vagy egy 5-tagú nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport, vagy

azok a karbamátszármazékok vagy sóik, amelyekben a B gyűrű a (IIa) általános képletnek megfelelő, ahol Z jelentése



Azok a muszkarin M_3 receptor antagonisták, amelyek a találmány szerinti (I) általános képletű karbamátszármazékokat vagy sóikat tartalmazzák hatóanyagként, muszkarin M_3 receptor antagonisták, mint gyógyszerek különféle megbetegedések megelőzésére vagy kezelésére alkalmasak, különösen olyan megbetegedésekre, amelyekben a muszkarin M_3 receptorok érintettek, ezek körébe tartoznak például légzőszervi megbetegedések, mint például krónikus elzáródásos tüdőmegbetegedések, krónikus bronchitis, asztma, nátha és hasonló, a vizeletvezető rendszer megbetegedései, például a vizelet visszatartására való képtelenség, gyakori vizelési inger, neurogén hólyag, éjszakai bevizezés, instabil hólyag, hólyaggörcs, krónikus cisztitisz és hasonló, valamint gasztrointesztinális megbetegedések, például ingerlékeny bél tünetegyüttes, görcsös kolitisz, diverkultisz és hasonló.

A következőkben a találmányt további részletekben ismertetjük.

Az A gyűrűvel jelzett csoport jellemző példái a benzolgyűrű és a piridinyűrű, és X és Y az A gyűrű szomszédos szénatomjaihoz kapcsolódnak. Azaz, Y mindig orto-helyzetben van X-hez képest.

Az "adott esetben a nitrogénatomon helyettesített és adott esetben áthidalt nitrogéntartalmú telített gyűrű", amely B gyűrűként áll, egy telített gyűrű, amely gyűrűszerkezetében egy nitrogénatomot tartalmaz, amint az az előzőekben hivatkozott (IIa), (IIb) vagy (IIc) általános képletekben látható. A (IIa) vagy (IIb) általános képletű B gyűrűkben $m + n$ vagy $m + p$ egész számok, amelyek értéke 3 - 5, így a gyűrű egy 5-7-tagú gyűrű. A (IIc) általános képletű B gyűrűt a későbbiekben írjuk le.

Az (Ia¹) általános képletű vegyületben Z jelentése >N-R^2 , az (Ia²) általános képletű vegyületben Z jelentése $\text{>N}^+(\text{R}^3)\text{R}^4\text{-Q}^-$, az olyan vegyületekben, amelyekben a B gyűrű a (IIa) általános képletnek megfelelő. A (IIa) általános képletnek megfelelő (B) gyűrűk példái körébe tartoznak 5-7-tagú gyűrűk, például pirrolidingyűrű, piperidingyűrű, hexahidroazepin-gyűrű.

Ha a (B) gyűrű a (IIb) vagy (IIc) általános képleteknek megfelelő, a B gyűrűben minden esetben áthidalás van jelen. A (IIb) általános képletben egy nitrogénatom és egy szénatom a hídfők, míg a (IIc) általános képletben két szénatom a hídfő. Ha a (B) gyűrű a (IIb) vagy (IIc) általános képletnek megfelelő, a gyűrűnek az a szénatomja, amelyhez az oxigénatom kapcsolódik, bármely helyzetű szénatom lehet.

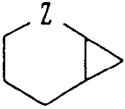
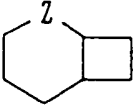
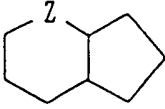
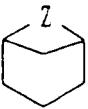
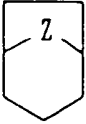
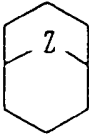
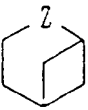
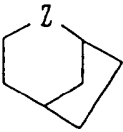
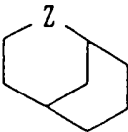
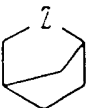
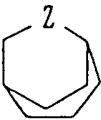
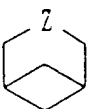
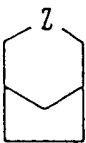
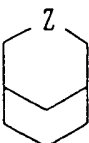
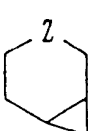
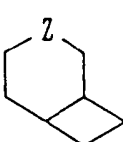
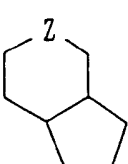
A következőkben az (Ib¹) általános képletű vegyületeket mutatjuk be, amelyekben Z' jelentése $\text{>N}(\text{O})_q$, valamint az (Ib²) általános képletű vegyületeket, amelyekben Z' jelentése $\text{>N}^+ - \text{R}^5 \cdot \text{Q}^-$, ezekben a vegyületekben a B gyűrű a (IIb) általános képletnek megfelelő. A (IIb) általános képletnek megfelelő B gyűrű jellemző példái körébe 5-7-szénatomos gyűrűk tartoznak, például a kinuklidinilcsoport, az 1-azabicyclo[2.2.1]heptil-csoport, az 1-azabicyclo[3.2.1]oktil-csoport és hasonló, és az oxigénatom célszerű kapcsolódási helye egy hídfő szénatom vagy egy azzal szomszédos szénatom.

A következőkben az (Ic¹) általános képletű vegyületeket mutatjuk be, amelyekben Z jelentése $\text{>N}(\text{O})_q - \text{R}^2$, valamint az (Ic²) általános képletű vegyületeket, amelyekben Z jelentése $\text{>N}^+(\text{R}^3)\text{R}^4 \cdot \text{Q}^-$, ezekben a vegyületekben a (B) gyűrű a (IIc) általános képletnek megfelelő.

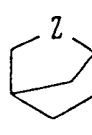
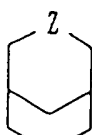
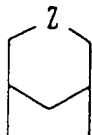
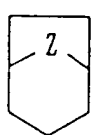
A következőkben olyan (IIc) általános képletű (B) gyűrűket mutatunk be, amelyekben r, s és t együttes értéke 3. Azokat az eseteket, amelyeknél p értéke 1, a baloldali oszlopban, amelyeknél p értéke 2, középen, míg amelyeknél p értéke 3, a jobb oldali oszlopban mutatjuk be. Hasonló módon mutathatók be azok az esetek is, amelyekben r, s és t értéke 2.

rst

p

	1	2	3
300			
030			
210			
120			
111			
201			

Az alábbi csoportok előnyösek mint (Ilc) általános képletű (B) gyűrűk.



A kvaterner ammóniumsó mellett álló "Q" anion példáiként említjük - a korlátozás szándéka nélkül - a halogénionokat, a trifluor-metánszulfonát-, p-toluolszulfonát-, metánszulfonát- és hasonló ionokat, különösen előnyösek a halogénionok, nevezetesen a halogenidek, így a klorid, bromid, jodid és hasonló ionok. A további anionok példáiként említünk szervetlen anionokat, így a nitrát-, szulfát-, foszfát-, karbonátiót és hasonlókat, a karboxilátionokat, például a formiátot (HCOO^-), acetátot (CH_3COO^-), propionátot, oxalátot, malonátot és hasonlókat, és aminosav anionokat, például a glutaminsav és hasonlók anionját. Az előzőekben leírt halogenidionok közül a bromid- és a jodidion előnyös. Ebben az összefüggésben egy anion egy másik előnyös anionná alakítható szókásos ionkicserélési reakcióval.

A "rövid szénláncú alkilcsoport" megjelölésen egyenes vagy elágazó láncú, 1 - 6 szénatomos alkilcsoportokat értünk. Ezek példáiként említjük a következőket: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, terc-pentil-, 1-metil-butil-, 2-metil-butil-, 1,2-dimetil-propil-, hexil-, izohexil-, 1-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 3,3-dimetil-butil-, 1-etil-butil-, 2-etil-butil-, 1,1,2-trimetil-propil-, 1,2,2-trimetil-propil-, 1-etil-1-metil-propil-, 1-etil-2-metil-propil-csoportot és hasonló csoportokat. Ezek közül a csoportok közül az 1 - 4 szénatomos alkilcsoportok, például a metil-, etil-, propil-, izopropil- és butilcsoport és hasonlók előnyösek, még előnyösebbek a metil- és etilcsoport, legelőnyösebb a metilcsoport.

A "rövid szénláncú alkenilcsoport" megjelölésen 2 - 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkenilcsoportokat értünk, például vinil-, propenil-, butenil-, metil-propenil-, etil-propenil-, dimetil-vinil-, pentenil-, metil-butenil-, dimetil-propenil-, etil-propenil-, hexenil-, dimetil-butenil-, metil-pentenil-csoportot és hasonló csoportokat. Előnyösek a propenil- és butenilcsoportok, még előnyösebb a propenilcsoport.

A "rövid szénláncú alkinilcsoport" megjelölésen 2 - 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkinilcsoportokat értünk, például etinil-, propinil-, butinil-, metil-propinil-, pentinil-, metil-butinil-, hexinil-csoportot és hasonló csoportokat. Ezen csoportok köréből előnyösek az etinil- és propinilcsoportok, még előnyösebb az etinilcsoport.

A "cikloalkil-rövid szénláncú alkil-csoport" megjelölésen olyan csoportot értünk, amelyben az előzőekben említett rövid szénláncú alkilcsoport egy tetszőleges hidrogénatomját egy cikloalkilcsoport helyettesíti, például a ciklohexil-metil-, ciklohexil-etil-, ciklohexil-propil-, ciklopentil-metil-csoportot és hasonló csoportokat, ezek közül előnyösek a ciklohexil-metil- és ciklopentil-metil-csoport.

A "cikloalkilcsoportok" jellemző példái között említjük a 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoportokat, például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktilcsoportot és hasonló csoportokat. Ezek közül előnyösek a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoportok, még előnyösebbek a ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoport.

Az "aralkilcsoport" egy az előzőekben említett "rövid szénláncú alkilcsoportból" származtatott csoport oly módon, hogy annak tetszés szerinti hidrogénatomját egy arilcsoport helyettesíti, az aralkilcsoport jellemző példái körébe tartoznak a benzil-, fenil-etil-, fenil-propil-, 2-fenil-propil-csoport és hasonló csoportok, ezek közül előnyösek a benzil- és fenil-etil-csoport.

Az "arilcsoport" megjelölésen egy aromás szénhidrogéncsoportot értünk, amely előnyösen 6 - 14 szénatomos. Ezek jellemző példái közé tartoznak a fenil-, naftil-, indenil-, antril- és fenantrilcsoport, amelyek közül előnyösek a fenil- és a naftilcsoport.

Az "adott esetben helyettesített aralkilcsoport" megjelölésen olyan csoportot értünk, amelyben az előzőekben leírt aralkilcsoport aril-egysége egy vagy több helyettesítővel helyettesített lehet. Ilyen helyettesítők például a halogén-

atomok, a karboxil-, nitro-, ciano-, hidroxil-, trihalogén-metil-, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, rövid szénláncú acil-, merkaptó-, rövid szénláncú alkil-tio-, szulfonil-, rövid szénláncú alkil-szulfonil-, szulfinil-, rövid szénláncú alkil-szulfinil-, szulfonamid-, rövid szénláncú alkánszulfonamid-, karbamoil-, tiokarbamoil-, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-karbamoil-, amino-, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-, pirrolidinil-, rövid szénláncú acil-amino-, amidino-, metiléndioxi-, etiléndioxi- vagy fenilcsoport és hasonló. A rövid szénláncú alkilcsoport egy vagy több hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal, aminocsoporttal és mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoporttal helyettesített lehet.

A "halogénatom" megjelölésen fluor-, klór-, bróm- és jódatomot értünk. Ha két vagy több halogénatom helyettesítő szerepel, ezek bármely kombinációja alkalmazható. Továbbá, ha a helyettesítő egy halogénatom, a helyettesítők száma nem sajátosan korlátozott.

A "trihalogén-metil-csoport" példái közé tartoznak a trifluor-metil-, triklór-metil-, tribróm-metil-, trijód-metil-, diklór-bróm-metil-csoport és hasonló csoportok. Ezek közül a csoportok közül a trifluor-metil-csoport előnyös.

A "rövid szénláncú alkoxicssoportok" példái körébe tartoznak a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentil-oxi- (amil-oxi-), izopentil-oxi-, terc-pentil-oxi-, neopentil-oxi-, 2-metil-butoxi-, 1,2-dimetil-propoxi-, 1-etil-propoxi-, hexil-oxi-csoport és hasonló csoportok. Ezek közül a csoportok közül az 1 - 4 szénatomos rövid szénláncú alkilcsoportok, például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxicssoport és hasonló csoportok előnyösek, még előnyösebbek a metoxi- és etoxicssoport.

A "rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoportok" példái körébe tartoznak a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, szek-butoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, pentil-oxi- (vagy amil-oxi)-karbonil-, izopentil-oxi-karbonil-, terc-pentil-oxi-karbo-

nil-, neopentil-oxi-karbonil-, 2-metil-butoxi-karbonil-, 1,2-dimetil-propoxi-karbonil-, 1-etil-propoxi-karbonil-, hexil-oxi-karbonil-csoport és hasonló csoportok.

A "rövid szénláncú acilcsoportok" jellemző példái körébe tartoznak a formil-, acetil-, propionil-, butiril-, valeril- és pivaloilcsoport, ezek közül előnyösek a formil-, acetil- és propionilcsoport.

A "rövid szénláncú alkil-tio-csoport" megjelölésen olyan csoportot értünk, amelynek merkaptocsoportjában egy hidrogénatom az előzőekben említett rövid szénláncú alkilcsoportokkal helyettesített, ezek jellemző példái körébe tartoznak a metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, izopropil-tio-, butil-tio-, pentil-tio- és hexil-tio-csoport és hasonló csoportok.

A "rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoportok" jellemző példái körébe tartoznak a metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil-, izopropil-szulfonil-, butil-szulfonil-, pentil-szulfonil-, hexil-szulfonil-csoport és hasonló csoportok.

A "rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoportok" jellemző példái körébe tartoznak a metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil-, izopropil-szulfonil-, butil-szulfonil-, pentil-szulfonil- és hexil-szulfonil-csoport és hasonló csoportok.

A "rövid szénláncú alkánszulfonamid-csoportok" jellemző példái körébe tartoznak a metánszulfonamid-, etánszulfonamid-, propánszulfonamid-, izopropánszulfonamid-, butánszulfonamid-, pentánszulfonamid- és hexánszulfonamidcsoport és hasonló csoportok.

A "mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-karbamoil-csoport" megjelölésen olyan karbamoilcsoportot értünk, amelynek egy vagy két hidrogénatomját az előzőekben említett rövid szénláncú alkilcsoport(ok) helyettesíti(k), ezek jellemző példái körébe tartoznak a metil-karbamoil-, etil-karbamoil-, propil-karbamoil-, dimetil-karbamoil-csoport és hasonló csoportok.

A "mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport" megjelölésen olyan aminocsoportot értünk, ahol az aminocsoport egy vagy két hidrogénatomját az előzőekben említett rövid szénláncú alkilcsoport helyettesíti, példaként említjük

a metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, dipropil-amino-csoportot és hasonló csoportokat.

A "rövid szénláncú acil-amino-csoport" megjelölésen olyan amidocsoportot értünk, amelynek egy vagy két hidrogénatomját az előzőekben említett rövid szénláncú acilcsoport helyettesíti, ennek példaként említjük az acetamido-, propionamido-, butánamido-, izobutánamido-, valeramido-, hexánamido-csoportot és hasonló csoportokat.

Az "adott esetben helyettesített és adott esetben kondenzált 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazó heterogyűrűs csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport" megjelölésen olyan csoportot értünk, amelyben egy az előzőekben említett rövid szénláncú alkilcsoport egy telítetlen vagy telített monociklusos vagy kondenzált heterogyűrűs csoporttal helyettesített. A heterociklusos csoport előnyös példái körébe tartoznak az egy vagy két heteroatomot tartalmazó monociklusos vagy biciklusos telítetlen heterogyűrűs csoportok, amelyeknek a heteroatomjai oxigén-, kén- és nitrogénatom. Ezek példaként említjük a furil-, tienil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, izotiazolil-, izoxazolil-, piridil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, indolil-, indazolil-, indozinil-, kinolil-, kinazolinil-, kinolizinil-, kinoxalinil-, cinnolinil-, benzimidazolil-, imidazopiridil-, benzofuranil-, dihidrobenzofuranil-, naftilidinil-, 1,2-benzoizoxazolil-, benzoxazolil-, benzotiazolil-, oxazolopiridil-, izotiazolopiridil-, benzotienil-csoportot és hasonló csoportokat. Ezen csoportok közül előnyösek a furil-, tienil-, pirrolil-, imidazolil-, piridil-, pirazinil-, benzimidazolil-, kinolil-, dihidrobenzofuranil-csoport és hasonló csoportok.

Ezek a heterogyűrűs csoportok helyettesítettek lehetnek, helyettesítőik például egy rövid szénláncú alkilcsoport, aminocsoport, nitrocsoport, cianocsoport, halogénatom, trifenil-metil-(tritol)-csoport és hasonló csoportok.

Az "adott esetben helyettesített fenilcsoport" helyettesítőinek példái körébe tartoznak a halogénatomok, a nitro-, ciano-, trihalogén-metil-, amino-, mono-

vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-, hidroxil-, merkaptó-, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil-, rövid szénláncú alkoxi-csoport és hasonló csoportok. Ezen csoportok köréből előnyösek a nitro-, amino-, hidroxil-, rövid szénláncú alkil- és rövid szénláncú alkoxicsoporthok.

A "cikloalkenilcsoport" jellemző példáiként említjük a 3 - 8 szénatomos csoportokat, például az 1-ciklopropenil-, 2-ciklopropenil-, 1-ciklobutenil-, 2-ciklobutenil-, 1-ciklopentenil-, 2-ciklopentenil-, 3-ciklopentenil-, 1-ciklohexenil-, 2-ciklohexenil-, 3-ciklohexenil-, 1-cikloheptenil-, 2-cikloheptenil-, 3-cikloheptenil-, 1-ciklooktenil-, 2-ciklooktenil-, 3-ciklooktenil-, 4-ciklooktenil-, 2,4-ciklopentadienil-, 2,5-ciklohexadienil-, 2,4-cikloheptadienil-, 2,6-cikloheptadienil-csoportot és hasonló csoportokat, amelyek közül előnyösek a 2-ciklopentenil- és 2-ciklohexenil-csoportok.

Az "öt- vagy hat-tagú nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport" megjelölésen olyan csoportot értünk, amely legalább egy gyűrűalkotó nitrogénatomot tartalmaz a szénatomok mellett, és tartalmazhat egy további oxigén- vagy kénatomot, ezen csoportok jellemző példái körébe tartoznak telített heterogyűrűs csoportok, például piperidinil-, pirrolidinil-, morfolinil-csoport és hasonló, valamint aromás heterogyűrűs csoportok, például pirrolil-, piridil-, tiazolil-, imidazolil-, oxazolil-csoport és hasonló csoportok, amelyek közül a piperidinil- és pirrolilcsoportok előnyösek.

Egyes esetekben a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmazhat, így optikai izomerek formájában, például (R) formában vagy (S) formában és hasonlóban létezhet, valamint lehet racemátok, diasztereomerek és hasonló formájában az aszimmetrikus szénatom kapcsán. Létezhetnek a vegyületnek geometriai izomer formái is, mint az (Z) forma, az (E) forma és hasonló a helyettesítőktől függően jelenlévő kettőskötések jelenléte kapcsán. Ezen izomerek elegyei és elkülönített formái egyaránt a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek bizonyos képviselői savakkal sókat képezhetnek. Az ilyen sók körébe tartoznak ásványi savakkal alkotott savaddíciós sók, például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, hidrogén-jodiddal, kénsavval, salétromsavval, foszforsavval és hasonló savakkal alkotott sók, valamint szerves savakkal alkotott savaddíciós sók, például hangyasavval, ecetsavval, propionsavval, oxálsavval, malonsavval, borostyánkőssavval, fumársavval, maleinsavval, tejsavval, almasavval, citromsavval, borkőssavval, szénsavval, pikrinsavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, glutaminsavval és hasonló savakkal alkotott sók. Továbbá, az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek izolálhatók hidrátként, etanollal alkotott szolvátként vagy hasonló szolvátokként vagy polimorf formában.

Előállítási eljárás

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek különféle előállítási eljárásokkal előállíthatók. A következőkben a jellemző előállítási eljárásokat ismertetjük.

1. előállítási eljárás

Az eljárást az 1. reakcióvázlatban mutatjuk be, a reakcióvázlatban szereplő képletekben az A gyűrű, B gyűrű, R^1 , X és Y jelentése az előzőekben megadott.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a (III) általános képletű izocianátszármazék és egy (IV) általános képletű alkohol kondenzáltatásával.

Ezt a reakciót a (III) általános képletű vegyület és a (IV) általános képletű vegyület a reakciónak megfelelő mennyiségének inert oldószerben, szobahőmérséklet és az elegy forráshőmérséklete közötti hőmérsékleten való keverésével végezzük.

Az inert oldószerek példáuliként említjük a dimetil-formamidot (DMF), a dimetil-acetamidot, a tetraklór-etánt, a diklór-metánt, a diklór-etánt, a kloroform-

mot, a szén-tetrakloridot, a tetrahidrofuránt, a dioxánt, a dimetoxi-etánt, az etil-acetátot, a benzolt, a toluolt, az acetonitrilt, a dimetil-szulfoxidot és hasonló oldószereket, valamint ezen oldószerek elegyeit, amelyeket a különféle reakció-körülményektől függően az adott esetnek megfelelően választunk meg.

2. előállítási eljárás

Az eljárást a 2. reakcióvázlatban mutatjuk be, a reakcióvázlat képleteiben az A gyűrű, B gyűrű, R^1 , X és Y jelentése az előzőekben megadott, T^1 jelentése kilépőcsoport, például halogénatom, rövid szénláncú alkoxics csoport, fenoxi-csoport, imidazolilcsoport vagy hasonló csoport.

A eljárás:

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet az (V) általános képle-tű vegyület és a (IV) általános képletű alkohol reagáltatásával állítjuk elő.

A reagáltatást az (V) és a (IV) általános képletű vegyületeknek a reakció-nak megfelelő mennyiségben az előzőekben ismertetett oldószerekben való ke-verésével valósítjuk meg. A reagáltatást jégűtés és szobahőmérséklet között, vagy az esetenkénti igénytől függően melegítéssel valósítjuk meg.

A reakció meggyorsítása érdekében kívánatos egy Lewis-sav (például alumínium-triizopropoxid vagy hasonló) vagy egy bázis (például nátrium, nátri-um-hidrid, nátrium-metoxid, nátrium-etoxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy hasonló) adagolása.

B eljárás:

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a (VI) ál-talános képletű vegyület és a (VII) általános képletű reagáltatásával. Ezt a re-akciót azonos körülmények mellett hajtjuk végre, mint az A eljárást.

3. előállítási eljárás

Az eljárást a 3. reakcióvázlatban mutatjuk be, a reakcióvázlat képleteiben az A gyűrű, B gyűrű, R^1 , X és Y jelentése az előzőekben megadott.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyület előállítható a (VIII) általános képletű vegyület és a (IV) általános képletű alkohol reagáltatásával. A reagáltatást a (VIII) és a (IV) általános képletű vegyületek reakciónak megfelelő mennyiségeinek az előzőekben ismertetett inert oldószerben melegítés mellett való keverésével végezzük.

A reakció meggyorsítására kívánatos egy bázis (például nátrium, nátrium-hidrid vagy hasonló) adagolása.

4. előállítási eljárás

Az eljárást a 4. reakcióvázlatban mutatjuk be, a reakcióvázlat képleteiben az A gyűrű, R^1 , R^2 , X és Y jelentése az előzőekben megadott, a B' gyűrű egy olyan gyűrű, amelyben a B gyűrűben lévő Z helyettesítő jelentése $>NH$, és T^2 az előzőekben említett kilépőcsoport vagy egy formilcsoport.

A 4. előállítási eljárás egy N-alkilezési reakció egy olyan vegyület előállítására, amely B gyűrűjén R^2 helyettesítőként egy rövid szénláncú alkilcsoportot, egy rövid szénláncú alkenilcsoportot, egy rövid szénláncú alkinilcsoportot vagy egy aralkilcsoportot tartalmaz (ezt a reakciót a továbbiakban N-alkilezési reakcióként jelöljük).

A találmány szerinti (Ie) általános képletű vegyületek előállíthatók egy (Id) általános képletű vegyület és egy (IX) általános képletű vegyület reagáltatásával.

Ezt a reakciót a szokásos N-alkilezési reakciók körülményei mellett valósítjuk meg.

(1) Abban az esetben, ha a (IX) általános képletű vegyület egy alkil-halogenid vagy egy alkil-szulfonát: a reakciót az (Id) és a (IX) általános képletű vegyületek reakciónak megfelelő mennyiségeinek az előzőekben említett inert oldószerben való keverésével a jéghűtés hőmérséklete és melegítés körülményei között folytatjuk le. A reakció meggyorsítása érdekében kívánatos egy bázis (például egy szerves bázis, így például kálium-karbonát, nátrium-karbonát

vagy hasonló, vagy egy szerves bázis, például trietil-amin vagy hasonló) adagolása.

(2) Abban az esetben, ha a (IX) általános képletű vegyület egy aldehid: a reakció egy vízelvonás mellett végbemenő kondenzációs reakció, amelyben a reakciónak megfelelő mennyiségű (Id) általános képletű vegyületet egy R^2 -CHO (IX) általános képletű aldehiddel és egy redukálószerrel reagáltatunk. Ennél az alkilezési reakciónál nem az előző reakcióképletben bemutatott $>N-R^2$ csoporttal bíró vegyület keletkezik, hanem egy olyan vegyület, amelyben a megfelelő csoport az $>N-CH_2-R^2$ általános képletnek megfelelő.

Redukálószerként nátrium-bór-hidridet, nátrium-ciano-bór-hidridet, nátrium-triacetoxi-bór-hidridet vagy hasonló reagenseket alkalmazunk. A reagáltatást a reakciópartnereknek alkoholban vagy az előzőekben említett inert oldószerben való keverésével végezzük jéghűtés hőmérséklete és melegítés körülményei (visszafolyatás mellett) között. Más módon, megvalósíthatjuk a reakciót katalitikus hidrogénezés végrehajtásával légköri vagy emelt nyomáson katalizátor, például szénhordozós palládiumkatalizátor, platina-oxid vagy hasonló katalizátorok jelenlétében.

5. előállítási eljárás

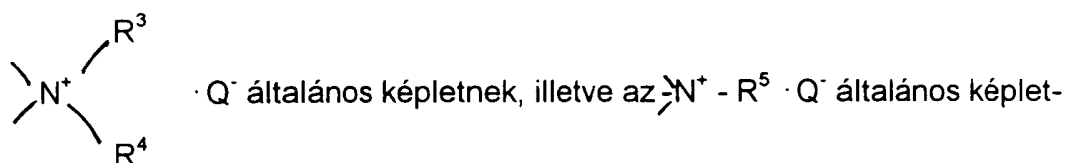
A találmány szerinti vegyületek körén belül azok a vegyületek, amelyekben a B gyűrű R^2 helyettesítője hidrogénatom, egy másik találmány szerinti vegyületből állíthatók elő, nevezetesen egy olyan vegyületből, amelyben R^2 jelente adott esetben helyettesített aralkilcsoport vagy adott esetben helyettesített és adott esetben kondenzált, egy vagy két heteroatomot tartalmazó heterogyűrűs csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport. Az előállítási eljárások egyikében az olyan találmány szerinti vegyületet, amelyben R^2 jelente az előzőekben megnevezett helyettesítő és klór-hangyasav-észtert (például 1-klór-etil-klór-formiátot) a reakciónak megfelelő mennyiségben inert oldószerben keverünk szobahőmérséklet és melegítés körülményei közötti tarto-

mányban, majd általánosan használt szolvólízisnek tesszük ki. Egy másik előállítási eljárás szerint az olyan találmány szerinti vegyületet, amelyben az előzőekben említett R^2 helyettesítő adott esetben helyettesített benzilcsoport, szokásos hidrogénezési reakciónak teszünk ki katalizátor, például szénhordozós palládiumkatalizátor, platina-oxid, palládium-hidroxid vagy hasonló katalizátor jelenlétében.

6. előállítási eljárás

Az eljárást az 5. reakcióvázlatban mutatjuk be, a reakcióvázlat képleteiben az A gyűrű, B gyűrű, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , X, Y és Q jelentése az előzőekben megadott.

Ebben az előállítási eljárásban egy (Ig) általános képletű kvaterner ammóniumszármazékot állítunk elő, nevezetesen egy olyan vegyületet, amelyben a B gyűrű Z vagy Z' helyettesítője az



nek megfelelő, ezt a vegyületet egy (If) általános képletű vegyület N-alkilezésével állítjuk elő, az (If) általános képletű vegyületben a B gyűrűn lévő amin egy szekunder vagy tercier amin. Ebben az összefüggésben az (If) általános képletű vegyület egy az (Ia¹), (Ib¹) vagy (Ic¹) általános képletnek megfelelő vegyület (azzal a megkötéssel, hogy $q = 0$), és az (Ig) általános képlet az (Ia²), (Ib²) vagy (Ic²) általános képletnek megfelelő. Ha az (If) általános képletű vegyület egy szekunder amin, az (Ig) általános képletű kvaterner ammóniumszármazékot 1 mól (If) általános képletű vegyület és legalább 2 mól (XI) általános képletű alkilezőszer reagáltatásával nyerjük.

Ezt a reakciót az (If) általános képletű vegyület és a (XI) alkilezőszer a reakciónak megfelelő mennyiségben való keverésével állítjuk elő, a reagáltatást inert oldószerben, például dimetil-formamidban, kloroformban, benzolban, 2-

-butanonban, acetonban, tetrahidrofuránban vagy hasonló oldószerben, jéghűtés hőmérséklete és szobahőmérséklet között, esetenként az igénytől függően melegítéssel hajtjuk végre.

Az alkilezőszer példái körébe tartoznak a rövid szénláncú alkil-halogenidek, rövid szénláncú alkil-trifluor-metánszulfonátok, rövid szénláncú alkil-p-toluolszulfonátok, rövid szénláncú alkil-metánszulfonátok és hasonló reagensek. Ezek köréből előnyösek a rövid szénláncú alkil-halogenidek.

7. előállítási eljárás

Az eljárást a 6. reakcióvázlatban mutatjuk be, a reakcióvázlat képleteiben az A gyűrű, B gyűrű, ℓ , R^1 , X és Y jelentése az előzőekben megadott.

Ebben az eljárásban egy (Ih) általános képletű N-oxidot vagy egy (Ij) általános képletű szulfoxidot vagy szulfont nyerünk egy olyan vegyület oxidálásával, amelyben a találmány szerinti vegyület B gyűrűjének aminja egy terciér-amin [(If) általános képletű vegyület] vagy egy szulfidszármazék [(Ii) általános képletű vegyület].

Ezt a reakciót az (If) vagy (Ii) általános képletű vegyület és az ennek megfelelő mennyiségű vagy feleslegben lévő oxidálószer inert oldószerben, például kloroformban, diklór-metánban vagy hasonlóknban, egy alkoholban, például metanolban vagy etanolban vagy hasonlóknban, vízben vagy ezen oldószerek elegyében keverjük jégfürdő hőmérséklete és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten vagy melegítve, amint szükséges.

Az oxidálószer példái körébe tartoznak szerves persavak, például m-klór-perbenzoesav és hasonló, nátrium-perjodát, hidrogén-peroxid és hasonló.

8. előállítási eljárás

Az eljárást a 7. reakcióvázlatban bemutatott módon végezzük, a reakcióvázlat képleteiben az A gyűrű, B gyűrű, R^1 , X és Y jelentése az előzőekben

megadott, Alk jelentése az R^2 vagy R^3 helyettesítő jelentésében álló aralkilcsoport alkil egysége, és a D gyűrű jelenti az arilegységet.

Ezzel az előállítási eljárással olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek az adott esetben helyettesített aralkilcsoport arilegységének helyettesítőjeként amidinocsoportot hordoznak. Azaz, az amidinocsoporttal bíró (Ij) általános képletű vegyületek előállíthatók az (i), (ii) vagy (iii) eljárásokkal.

(i) Ebben az eljárásban egy nitrilt alakítunk imidáttá, majd azt aminnal kondenzáljuk.

Egy (li) általános képletű nitrilszármazékot alkohollal, például metanollal, etanollal vagy hasonló alkohollal $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hidrogén-klorid-gáz jelenlétében reagáltatunk, így a kiindulási vegyületet imidáttá alakítjuk, amit ezután ammóniával vagy egy aminnal vagy egy ammóniumsóval, például ammónium-karbonáttal, ammónium-kloriddal, ammónium-acetáttal vagy hasonlóval reagáltatunk. Oldószerként metanolt, etanolt, acetont, tetrahidrofuránt vagy hasonló oldószert alkalmazhatunk.

(ii) Ebben az eljárásban nitrilt alakítunk tioamiddá, majd tioimidáttá, amelyet azután aminnal kondenzálunk.

Az (li) általános képletű nitrilt hidrogén-szulfiddal reagáltatjuk egy szerves bázis, például metil-amin, trietil-amin, piridin, pikolin vagy hasonló jelenlétében, így egy tioamidszármazékot nyerünk. A tioamidszármazékot előállíthatjuk egy O,O-dietil-ditiofoszfátnak az (li) általános képletű nitrilvegyülettel hidrogén-klorid jelenlétében való reagáltatással is.

A tioamidszármazékot egy rövid szénláncú alkil-halogeniddal, például metil-jodiddal, etil-jodiddal vagy hasonlókkal reagáltatjuk, így tioimidáttá alakítjuk, amelyet ezt követően ammóniával vagy egy aminnal vagy egy ammóniumsóval, például ammónium-karbonáttal, ammónium-kloriddal, ammónium-acetáttal vagy hasonlókkal reagáltatunk. Oldószerként metanolt, etanolt, acetont, tetrahidrofuránt, etil-acetátot vagy hasonló oldószereket alkalmazunk.

(iii) Az eljárás szerint amint, ammóniumsót, fém-amidot és egy Grignard-reagenst adunk közvetlenül a nitrilhez.

Megfelelő oldószerben vagy oldószer jelenléte nélkül az (ii) általános képletű nitrilvegyülethez különféle reagenseket, például ammóniát, ammónium-kloridot és ammóniát, ammónium-tiocianátot, alkil-ammónium-tiocianátot, $\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$ -t, NaNH_2 -t, $(\text{CH}_3)_2\text{NMgBr}$ -t és hasonló vegyületeket adunk, ezzel a kívánt vegyületet szintetizáljuk. Oldószerként kloroformot, metanolt, etanolt, acetont, tetrahidrofuránt, toluolt, dimetil-formamidot vagy hasonló vegyületeket alkalmazhatunk. Bizonyos esetekben a reakció jelentősen meggyorsítható, ha egy bázist, például nátrium-hidridet vagy hasonló bázist vagy egy savat, például alumínium-kloridot, p-toluolszulfonsavat vagy hasonló vegyületet alkalmazunk katalizátorként. A reakció végrehajtható hűtés mellett, szobahőmérsékleten vagy melegítve.

További előállítási eljárások

A találmány körébe tartozó olyan vegyület, amelyben az R^2 helyettesítő adott esetben helyettesített aralkilcsoport helyettesítőjének aril egysége egy amino-fenil-csoport, a találmány szerinti vegyületek körébe tartozó olyan másik vegyületből állítjuk elő, amelyben az említett arilegység egy nitro-fenil-csoport. Az egyik előállítási eljárás szerint a kívánt vegyületet az aril egységként nitro-fenil-csoportot tartalmazó találmány szerinti vegyület hidrogénezésével nyerjük, a hidrogénezést szobahőmérsékleten vagy melegítve, katalizátor (például Raney-nikkel, szénhordozós palládiumkatalizátor, palládiumkatalizátor, platina-oxid, palládium-hidroxid vagy hasonló katalizátor) jelenlétében végezzük. Egy másik előállítási eljárás szerint a kívánt vegyületet úgy nyerjük, hogy az olyan találmány szerinti vegyületet, amelyben az arilegység egy nitro-fenil-csoport, aktív oldószerben, a reakciónak megfelelő mennyiségű fém, például vaspor, ón, cink vagy hasonló jelenlétében redukáljuk jég-hűtés mellett, szobahőmérsékleten vagy melegítve, szükség szerint.

Azok a találmány körébe tartozó vegyületek, amelyeknek Y helyettesítője egy hidroxilcsoporttal helyettesített metilénecsopott, előállíthatók egy olyan másik találmány szerinti vegyületből, amelyben Y jelentése karbonilcsoport. Azaz, ez a vegyület egy karbonilcsoportot tartalmazó találmány szerinti vegyület redukálásával állítható elő, a redukálást aktív oldószerben, például alkoholban vagy hasonló oldószerben végezzük egy redukálószer, például nátrium-bór-hidrid vagy hasonló reagens jelenlétében hűtés és szobahőmérséklet közötti tartományban.

A találmány szerinti vegyületek előállítása során bizonyos esetekben funkciós csoportok védelme lehet szükséges. Ebben az esetben ezt a szokásos módon valósítjuk meg, és a megfelelő védőcsoport eltávolítási eljárást is alkalmazunk.

A kapott találmány szerinti vegyületeket szabad formában vagy sóként izoláljuk és tisztítjuk, az általánosan használt sóképzési eljárást alkalmazzuk. Az izolálást és tisztítást szokásos kémiai eljárásokkal végezzük, például extrahálással, besűrítéssel, bepárlással, kristályosítással, szűréssel, átkristályosítással, különféle típusú kromatográfiás eljárásokkal és hasonlókkal.

Ipari alkalmazhatóság

A találmány szerinti vegyületek affinitással bírnak és szelektívek muszkarin M_3 receptorok iránt, ezért hasznos M_3 receptor antagonisták, különféle M_3 receptorral kapcsolatos megbetegedések megelőzésére vagy kezelésére alkalmasak, különösen alkalmasak légzőszervi megbetegedések, például krónikus elzáródásos tüdőmegbetegedések, krónikus bronchitis, asztma, nátha és hasonló, a vizeletvezető rendszer megbetegedései, például a vizelet visszatartására való képtelenség, gyakori vizelési inger, neurogén hólyag, éjszakai bevizelés, instabil hólyag, hólyaggörcs, krónikus cisztitisz és hasonló, valamint gasztrointesztinális megbetegedések, például ingerlékeny bél tünetegyüttes, görcsös kolitisz, diverkulitisz és hasonló.

Közelebbről, a találmány szerinti vegyületek szelektívebbek az M_3 receptorok iránt, amelyek a simaizmokban, a mirigyszövetekben és hasonlóknban fordulnak elő, mint az M_2 receptorok iránt, amelyek a szívben és hasonló szövetekben fordulnak elő, így igen hasznosak olyan M_3 receptor antagonistákként, amelyek alig okoznak mellékhatást a szívben és hasonló szövetekben, különösen alkalmasak krónikus bronchitis, asztma, nátha, az előzőekben említett vizeletvisszatartási képtelenség és gyakori vizeleti inger, ingerlékeny bél tünetegyüttes, krónikus elzáródásos tüdőmegbetegedés és hasonló betegségek megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszerekként. A találmány szerinti vegyületek muszkarin receptorok iránti affinitását és antagonizmusukat az alábbi vizsgálatokkal igazoltuk:

Muszkarin receptor kötési vizsgálat

a) Membránok készítése

200-350 g testtömegű hím Wistar patkányok (a Nippon SLC-től származóak) szívét és állkapocs alatti mirigyét külön kimetsszük, 5 térfogat 20 mmól/l-es, 100 mmól/l nátrium-kloridot és 10 mmól/liter magnézium-kloridot tartalmazó HEPES pufferrel (pH = 7,5, a továbbiakban HEPES pufferként erre hivatkozunk) elegyítjük, és jégűtés mellett homogenizáljuk. A homogenizátumot gézen szűrjük, 10 percig 4 °C hőmérsékleten 50 000 x g mellett ultracentrifugáljuk, és a kapott üledéket HEPES pufferben szuszpendáljuk, majd ismét 10 perces ultracentrifugálásnak tesszük ki 50 000 x g mellett 4 °C hőmérsékleten. A kapott üledéket HEPES pufferben szuszpendáljuk, és -80 °C hőmérsékleten tároljuk. A következő vizsgálatokat a kapott minták felhasználás előtti kiolvasztásával végezzük.

b) Muszkarin M_2 receptor kötési vizsgálat

Ezt a vizsgálatot Doods és munkatársai [J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 257-262 (1987)] eljárásának módosításával végezzük. Szív membránokat, [3 H]-kinuklidinil-benzilátot és az egyes vizsgálandó vegyületeket 0,5 ml HEPES

pufferben 25 °C hőmérsékleten 45 percig inkubálunk, majd 5 ml HEPES pufferrel elegyítjük, üvegszűrőn (Whatman GF/B) szívatással szűrjük, majd a szűrőt 5 ml HEPES pufferrel háromszor mossuk. A [³H]-kinuklidinil-benzilát radioaktivitása a szűrőn abszorbeálódik, ezt folyadékszintillációs számlálóval mérjük. Ebben az esetben 1 μmól/liter atropin hozzáadásával a nem-fajlagos kötést határoztuk meg. A találmány szerinti vegyületek muszkarin M₂ receptorok iránti affinitását a vizsgált vegyület IC₅₀ értékéből számított disszociációs konstansként (K_i) nyerjük Cheng és Prusoff [Biochem. Pharmacol., 22, 3099, 1073] eljárása szerint. Az IC₅₀ értéken az egyes vizsgált vegyületeknek azt a koncentrációját értjük, amely a jelzett [³H]-kinuklidinil-benzilát ligandum kötését 50 %-osan gátolja.

c) Muszkarin M₃ receptor kötési vizsgálat

A vizsgálatot az előzőekben a muszkarin M₂ receptor kötési vizsgálatra leírtak szerint végezzük, azzal az eltéréssel, hogy az állkapocs alatti mirigy membránokat használjuk, és jelzett ligandumként [³H]-N-metil-szkopolamint alkalmazunk.

Eredmények: Az 1. táblázatban mutatjuk be a fenti vizsgálatoknak a találmány szerinti jellemző vegyületekkel adott eredményeit. Amint az az 1. táblázatból nyilvánvaló, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek K_i értékei 10⁻⁸ és 10⁻¹⁰ mól/liter közöttiek M₃ receptorok esetén, így nagyobb kötési képességet mutatnak, mint M₂ receptorok esetén, a különbség több mint tízszeres.

A példa száma	K _i (nmól/l)		M ₂ /M ₃
	M ₂ kötési vizsgálat	M ₃ kötési vizsgálat	
1.	25,9	0,94	27,6
2.	100	4,89	20,4
3.	14,4	0,56	25,7
4.	5,89	0,39	15,2

A példa száma	K _i (nmól/l)		M ₂ /M ₃
	M ₂ kötési vizsgálat	M ₃ kötési vizsgálat	
7.	14,7	0,57	25,8
Összehasonlító példa			
"A" vegyület	400	95	4,2
Atropin	0,98	0,39	2,5

"A" vegyület: a GB 2249093 szakirodalmi helyen leírt (I) általános képletű vegyület

Atropin: Merck Index (11. kiadás, 138. oldal)

Muszkarin receptor antagonizmus vizsgálata (in vivo)

a) Hörgőösszehúzódnás vizsgálata tengerimalacban

A vizsgálatot Konzett és mtsai. [Arch. Exp. Path. Pharmac., 195, 71-74 (1940)] módszerével végezzük. 400-700 g testtömegű Hartley hím tengerimalacok légcsövét 1,5 g/kg uretán intraperitoneális beadásával való érzéstelenítés mellett kanült ültetünk be, és ezt levegőztető berendezéshez kapcsoljuk. A spontán légzés leállítására 2 mg/kg gallamint adunk be intravénásan. A hörgőösszehúzódnást Bronchospasm Transducer-rel (az Ugo Basile terméke) mérjük. Miután 5 µg/kg methacolin intravénás beadásával kétszer indukáltunk reprodukálható hörgőösszehúzódnást, az egyes vizsgálandó vegyületeket a külső juguláris vénába beültetett katéteren át beadjuk, majd 3 perc múlva ismételt hörgőösszehúzódnást váltunk ki methacolinnal. Az egyes vizsgálandó vegyületek beadásakor észlelt hörgőgörcs gátlási arány kiszámításával meghatározzuk azt a dózist, amely a hörgőgörcsöt a vizsgálandó vegyület adagolását megelőzőhöz mérten 50 %-kal gátolta, ez az ID₅₀ érték.

A jellemző találmány szerinti vegyületekre kapott értékeket a 2. táblázatban mutatjuk be. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek kiváló ID₅₀ értékekkel bírnak.

2. Táblázat

A példa száma	Hörgőösszehúzóási vizsgálat ID ₅₀ (mg/kg i.v.)
1.	0,0045
3.	0,0038
4.	0,0082
7.	0,0054
Atropin	0,00080

b) Ritmikus hólyagösszehúzóási vizsgálata patkányon

140-200 g testtömegű Wistar nőstény patkányok mindkét oldali húgyvezetékét 1,0 g/kg szubkután beadott uretán érzéstelenítés mellett közvetlenül a vesék mögött elköttük. Ritmikus hólyagösszehúzóásokat váltunk ki 0,5 - 1 ml fiziológiás sóoldatnak a hólyagba való bevitelével egy a hólyagba a húgycsőön keresztül beépített katéteren át, és nyomástranzduktor alkalmazásával mérjük a hólyagon belüli nyomást. Stabil ritmikus összehúzóások 5 percig vagy tovább való észlelését követően kumulatíván beadjuk az egyes vizsgálandó vegyületeket a külső juguláris vénába, és az adagolás után 5 - 10 percig mérjük a hólyagon belüli nyomást. A hólyagösszehúzóási csúcs vizsgálati vegyületek adagolása hatására bekövetkező gátlási arányának kiszámításával meghatározzuk a vegyületnek azt a dózist, amely a vegyület adagolása előtti hólyagösszehúzóási csúcsot 30 %-kal gátolja, ez az ED₃₀ érték.

A jellemző találmány szerinti vegyületekre vonatkozó eredményeket a 3. táblázatban mutatjuk be. A találmány szerinti vegyületek kiváló ED₃₀ értéket adnak.

c) Nyálevlasztás vizsgálata patkányon

6-hetes hím Wistar patkányokat 0,8 g/kg uretán intraperitoneális beadásával anesztetizálunk. Az egyes vizsgálati vegyületek (illetve a kontroll csoportnak

oldószer) beadása után 15 perccel a femorális vénába $0,8 \mu\text{mol/kg}$ oxotremorint adunk be. Minden vizsgálati vegyületet a femorális vénán át adagolunk. Az oxotremorin beadását követő 5 perc alatt kiválasztott nyálat gyűjtjük és mérjük. A kontrollcsoport nyálkiválasztásának mennyiségéhez viszonyított gátlási arányt kiszámítjuk, a vegyületnek az a dózisa, amely a nyálkiválasztást a kontroll csoportéhoz képest 50 %-kal gátolja, az ED_{50} érték.

Eredmények: a jellemző találmány szerinti vegyületekre kapott eredményeket a 3. táblázatban mutatjuk be. Az atropin és az oxibutinin ED_{50} értékei hasonlóak az előzőekben bemutatott ritmikus hólyag-összehúzóási vizsgálat patkányon kapott eredményeihez, míg a találmány szerinti vegyületek ED_{50} értékei 5-10-szer alacsonyabbak az előzőekben említett ED_{30} értékeknél, ami a nyáleválasztásra gyakorolt viszonylag gyenge hatásukat mutatja.

3. Táblázat

A példa száma	Ritmikus hólyag- összehúzóási vizsgálat ED_{30} (mg/kg, i.v.)	Nyáleválasztási vizsgálat ED_{50} (mg/kg i.v.)
2.	0,018	0,11
4.	0,014	0,10
15.	0,058	0,36
61.	0,029	0,14
Atropin	0,009	0,0084
Oxibutinin	0,24	0,18

A fenti muszkarin M_3 receptor affinitási vizsgálat és az in vivo muszkarin M_3 receptor antagonizmus vizsgálat azt mutatja, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek szelektívek és nagy affinitással bírnak M_3 receptorok iránt, kiváló muszkarin M_3 receptor antagonisták in vivo ritmikus hólyagösszehúzóás és hörgőösszehúzóás ellen. Ennek alapján megerősítet-

tük, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a muszkarin M_3 receptort szelektíven antagonizálják. Továbbá, kevesebb mellékhatással bírnak, mint a szokásos antikolinerg hatóanyagok, például az ezeknél szokásos szájszárazság és hasonló tünetek tekintetében.

Gyógyászati készítményeket legalább egy találmány szerinti vegyületből vagy sójából mint hatóanyagból és a gyógyszerek készítésénél szokásosan alkalmazott hordozóanyagok, töltőanyagok és más segédanyagok alkalmazásával készítünk.

A gyógyászati készítmények előállításához hordozó- és töltőanyagokként szilárd vagy folyékony nem-toxikus gyógyászati anyagokat alkalmazhatunk. Ezek jellemző példái körébe tartoznak a laktóz, magnézium-sztearát, keményítő, talkum, zselatin, agar, pektin, akácmézga, olívaolaj, szezámolaj, kakaóvaj, etilénlikol és más szokásosan alkalmazott anyagok.

A találmány szerinti készítmények adagolhatók orálisan tabletták, pirulák, kapszulák, granulumok, porok, oldatok és hasonló készítmények formájában vagy parenterálisan injekciók, például intravénás, intramuszkuláris vagy hasonló injekciók vagy kúpok formájában, bőrön áthatoló készítmények, inhaláció útján, hólyagba injektáltan alkalmazott és egyéb készítmények formájában. Bár a dózist az egyedi esetben a betegség tünetei, a beteg kora, neme és hasonló tényezők figyelembevételével kell megállapítani, a dózis általában 0,05 - 100 mg/nap felnőtt esetén orális adagolás mellett, és a napi dózis beadható egyszerre vagy napi kettő-négy adózisra osztható.

Ha a találmány szerinti készítményeket intravénásan adjuk be, a tünetektől függően adagolhatjuk 0,001 mg és 10 mg közötti napi mennyiségben felnőttnek naponta egyszer vagy napi néhány adózisra osztva.

A találmány szerinti orális adagolású szilárd készítményeket alkalmazhatjuk tabletták, porok, granulumok vagy hasonló készítmények formájában. Az ilyen szilárd készítményekben legalább egy hatóanyag van legalább egy inert

hígítóanyaggal, például laktózzal, mannittal, glükózzal, hidroxipropil-cellulózzal, mikrokristályos cellulózzal, keményítővel, poli(vinil-pirrolidon)-nal, magnézium-metaszilikát-alumináttal vagy hasonló anyaggal elegyítve. Szokásosan a készítmény tartalmazhat az inert hígítóanyagon kívüli további adalékokat, például csúsztatószerkeket, például magnézium-sztearátot vagy hasonlókat, szét-
esést elősegítő szereket, például kalcium-karboxi-metil-cellulózt vagy hasonlókat, stabilizálószerkeket, például laktózt és hasonlókat, oldódást elősegítő szereket, például glutaminsavat, aszparaginsavat és hasonlókat. Kívánt esetben a tabletták vagy pirulák bevonhatók gyomorban vagy bélben oldódó filmmel, például szacharózzal, zselatinnal, hidroxipropil-cellulózzal, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftaláttal vagy hasonlókkal.

Az orális adagolásra szolgáló folyékony készítmények körébe tartoznak a gyógyászati szempontból elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok, elixírek és hasonlóak, ezek általánosan használt inert hígítóanyagokat, például tisztított vizet, etanolt és hasonlókat tartalmaznak. Az inert hígítóanyagon kívül az ilyen készítmények tartalmazhatnak segédanyagokat is, például nedvesítőszerkeket, szuszpendálószerkeket és hasonlókat, édesítőszerkeket, ízesítőanyagokat, aromákat, antiszeptikumokat és hasonlókat.

A parenterális adagolásra szolgáló injekciók aszeptikus vizes vagy nem-vizes oldatokat, szuszpenziókat és emulziókat foglalnak magukban. Az ilyen vizes oldatok és szuszpenziók példaként említjük az injekciós alkalmazásra szolgáló desztillált vizet és a fiziológiás sóoldatot. A nem-vizes oldatok és szuszpenziók példaként említjük a propilénglikolt, polietilénglikolt, növényi olajokat, például olívaolajat és hasonlókat, alkoholokat, például etanolt és hasonlókat és a Polysorbate 80-t. Az ilyen készítmények tartalmazhatnak továbbá segédanyagokat, például antiszeptikumokat, nedvesítőszerkeket, emulgeálószerkeket, diszpergálószerkeket, stabilizálószerkeket (például laktózt), oldódást elősegítő anyagokat (például glutaminsavat és aszparaginsavat) és hasonlókat. Ezek a

készítmények sterilizáltak, például bakteriális szűrőkön való szűréssel, baktericidekkel való elegyítéssel vagy besugárzással. Más megoldás szerint előzetesen elkészített steril szilárd készítmények alkalmazhatók steril vízben vagy steril oldószerben oldva injekciós felhasználásra, az oldás felhasználás előtt végzendő.

A találmány megvalósításának legjobb módja

Az alábbiakban a találmányt példákban mutatjuk be. A találmány szerinti vegyületek köre nem korlátozódik a következő példákban bemutatásra kerülő vegyületekre, továbbá nem csak az előzőekben említett (I) általános képletű vegyületek tartoznak az oltalmi körbe, hanem sóik, hidrátjaik, szolvátjaik, geometriai és optikai izomerjeik, valamint polimorf formáik is.

1. referencia példa

(4) képletű vegyület

3,28 g metil-klór-formiátot jégűtés mellett cseppenként hozzáadunk 5,02 g 1-(2-amino-fenil)-pirrol és 3,83 g trietil-amin 50 ml diklór-metános oldatához, az adagolást 5 perc alatt végezzük el, és a kapott elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez jégűtés mellett 3,83 g trietil-amint adunk, majd 5 perc alatt 3,28 g metil-klór-formiátot csepegtetünk hozzá, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Ezután jégűtés mellett ismét 3,83 g trietil-amint adagolunk, majd az elegyhez 5 perc alatt 3,28 g metil-klór-formiátot csepegtetünk. A kapott elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyhez 100 ml vizet keverünk, a szerves fázist elkülönítjük, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson eltávolítjuk az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 1,34 g 1,3-bisz[2-(1H-pirrol-1-il)-fenil]-karbamidot nyerünk szintelen, szilárd anyagként.

IR $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} : 3320, 1662, 1550.

NMR (CDCl₃, TMS belső standard): δ 6,30 (4H, dd, J = 2,5 Hz, 1,8 Hz), 6,46 (2H, s), 6,71 (4H, dd, J = 2,4 Hz, 1,9 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 8,04 (2H, d, J = 7,3 Hz).

Az alábbi vegyületet az 1. referencia példában leírttal azonos módon állítjuk elő.

2. Referencia példa

1,3-Bisz[2-(2-ciklohexen-1-il)-fenil]-karbamid [(5) képletű vegyület]

Kiindulási vegyületek: 2-(2-ciklohexen-1-il)-anilin, etil-klór-formiát

MS (m/z, FAB): 373 (M⁺ + 1).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard): δ 1,35-1,50 (2H, m), 1,50-1,75 (4H, m), 1,90-2,20 (6H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 5,63 (2H, dm, J = 10,3 Hz), 5,94 (2 H, dm, J = 10,3 Hz), 7,00-7,20 (6H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 8,18 (1H, s).

1. Példa

1,98 g 2-bifenilkarbonsav és 1,11 g trietil-amin 50 ml toluolos oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 2,89 g difenil-foszforil-azidot, majd az elegyet 60 °C hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezután az elegyhez 1,27 g 3-kinuklidinolt adunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alatt 6 órán át forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd sóoldattal mossuk, a szerves fázist elválasztjuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 9:1 arányú elegyét alkalmazzuk. 2,47 g 3-kinuklidinil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk szintelen, szilárd anyagként. Ezt az anyagot 30 ml etanolban oldjuk, és 4 ml 4 n dioxános hidrogén-klorid oldattal elegyítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a visszamaradó szilárd anyagot izopropanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 2,23 g 3-kinuklidinil-N-(2-bifenilil)-karbamát-mono(hidrogén-klorid)-ot nyerünk szintelen kristályos formában.

Olvadáspont: 137-138 °C (i-PrOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₀H₂₃N₂O₂Cl 0,8 H₂O képlet alapján:

Számított: C % = 64,35; H % = 6,64; N % = 7,50; Cl % = 9,50;

Talált: C % = 64,38; H % = 6,62; N % = 7,36; Cl % = 9,50.

2. Példa

1,00 g 1,3-bisz[2-(1H-pirrol-1-il)-fenil]-karbamidot és 1,05 g 3-kinuklidinolt tartalmazó 30 ml toluolos és 1 ml dimetil-formamidos oldathoz 30 mg 60 %-os ásványolajos nátrium-hidridet adunk, és a kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt 6 órán át forraljuk. Az elegyet lehűtjük, 30 ml etil-acetáttal hígítjuk, vízzel mossuk, a szerves fázist elválasztjuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban eltávolítjuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 9:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 0,58 g 3-kinuklidinil-N-[2-(1H-pirrol-1-il)-fenil]-karbamátot nyerünk halványsárga olajként. Ezt az olajat 5 ml etanolban oldjuk, és 1 ml 4 n etil-acetátos hidrogén-kloriddal elegyítjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot etanol és dietil-éter elegyből kristályosítva 0,35 g 3-kinuklidinil-N-[2-(1H-pirrol-1-il)-fenil]-karbamát-mono(hidrogén-klorid)-ot nyerünk színtelen kristályok formájában.

O.p.: 183-185 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₁₈H₂₂N₃O₂Cl 0,2 H₂O képlet alapján:

Számított: C % = 61,52; H % = 6,42; N % = 11,96; Cl % = 10,09;

Talált: C % = 61,59; H % = 6,37; N % = 11,95; Cl % = 10,36.

3. Példa

0,46 g 3-kinuklidinil-N-(2-bifenilil)-karbamátot tartalmazó 5 ml 2-butanonos oldathoz 0,16 ml metil-jodidot adunk, és az elegyet 5,5 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd éjszakán át 5 °C hőmérséklet alatt. A kapott kicsapódott kristályokat szűrjük, és dietil-éterrel mossuk. Így 0,58 g 3-[[N-(2-bifenilil)-

-karbamoi]-oxi]-1-metil-kinuklidinium-jodidot nyerünk halványsárga kristályok formájában.

O.p.: 220 - 221 °C (2-butanon).

Elemzési eredmények a $C_{21}H_{25}N_2O_2I$ képlet alapján:

Számított: C % = 54,32; H % = 5,43; N % = 6,03; I % = 27,33;

Talált: C % = 54,16; H % = 5,43; N % = 5,89; I % = 27,36.

4. Példa

2,00 g 2-bifenilkarbonsavat és 1,22 g trietil-amint tartalmazó 30 ml toluolos oldathoz 3,10 g difenil-foszforil-azidot csepegtetünk szobahőmérsékleten, majd az elegyet 20 percig 90 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután 4,00 g 4-kinuklidinol-(p-toluolszulfonát)-ot és 1,50 g trietil-amint tartalmazó 10 ml dimetil-formamidos oldattal elegyítjük, majd visszafolyató hűtő alatt 3 órán át forraljuk. Az elegyet levegőn hűtjük, majd 30 ml etil-acetátot adunk hozzá, ezután vízzel kétszer mossuk. Ezt követően az elegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd a szerves fázist elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiával tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 29:1 és 9:1 közötti grádiensét alkalmazzuk. Így 1,82 g 4-kinuklidinil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk halványbarna szilárd anyagként. Ezt az anyagot 30 ml etanolban oldjuk, és 3 ml 4 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal elegyítjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk róla. A kapott szilárd anyagot etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítva 0,91 g 4-kinuklidinil-N-(2-bifenilil)-karbamát-mono-(hidrogén-klorid)-ot nyerünk szintelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 225 - 226 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{23}N_2O_2Cl \cdot 0,2H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 66,27; H % = 6,51; N % = 7,73; Cl % = 9,78;

Talált: C % = 66,25; H % = 6,53; N % = 7,73; Cl % = 9,76.

5. Példa

0,57 g 4-kinuklidinil-N-(2-bifenilil)-karbamátot tartalmazó 5 ml 2-butanonos oldathoz 0,11 ml metil-jodidot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten éjszakan át keverjük. Az elegyről az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot aceton hozzáadásával megszilárdítjuk, majd acetonitrilből kristályosítjuk. Így 0,49 g 4-[[N-(2-bifenilil)-karbamoil]-oxi]-1-metil-kinuklidinium-jodidot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 123 - 125 °C (CH₃CN).

Elemzési eredmények a C₂₁H₂₅N₂O₂I · 1,8H₂O képlet alapján:

Számított: C % = 50,77; H % = 5,80; N % = 5,64; I % = 25,55;

Talált: C % = 50,39; H % = 5,48; N % = 5,64; I % = 25,76.

6. Példa

0,97 g 4-kinuklidinil-N-(2-bifenilil)-karbamátot tartalmazó 10 ml 2-butanon-oldaton 20 percen át keverés mellett metil-bromidot buborékoltatunk át. Az elegyet további 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a kicsapódott kristályokat szűrjük, és 2-butanonnal mossuk. Így 1,06 g 4-[[N-(2-bifenilil)-karbamoil]-oxi]-1-metil-kinuklidinium-bromidot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 243-244 °C (2-butanon).

Elemzési eredmények a C₂₁H₂₅N₂O₂Br képlet alapján:

Számított: C % = 60,44; H % = 6,04; N % = 6,71; Br % = 19,15;

Talált: C % = 60,34; H % = 6,14; N % = 6,61; Br % = 19,01.

7. Példa

0,50 g 4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát és 0,23 g kálium-karbonát acetonitrilben készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten 0,11 ml metil-jodidot csepegtetünk, és az elegyet szobahőmérsékleten 23 órán át keverjük. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk,

eluensként kloroform és metanol 20:1 és 5:1 közötti grádiensét alkalmazzuk. Így 0,36 g 4-[[N-(2-bifenilil)-karbamoi]-oxi]-1,1-dimetil-piperidinium-jodidot nyerünk színtelen szilárd anyagként. Ezt az anyagot metanol és dietil-éter elegyéből át-kristályosítva 0,13 g 4-[[N-(2-bifenilil)-karbamoi]-oxi]-1,1-dimetil-piperidinium-jodidot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 223 - 224 °C (MeOH-Et₂O)

Elemzési eredmények a C₂₀H₂₅N₂O₂·0,3H₂O képlet alapján:

Számított: C % = 52,48; H % = 5,64; N % = 6,12; Cl % = 27,72;

Talált: C % = 52,12; H % = 5,46; N % = 6,02; Cl % = 28,05.

Az alábbi 8-10. példák szerinti vegyületeket az 1. példában leírttal azonos módon állítjuk elő.

8. Példa

3-Kinuklidinil-N-(2-benzil-fenil)-karbamát-mono(hidrogén-bromid)

Kiindulási vegyület: 2-benzil-benzoészav

Olvadáspont: 170-172 °C (CH₃CN-i-PrOH)

Elemzési eredmények a C₂₁H₂₅N₂O₂Br képlet alapján:

Számított: C % = 60,44; H % = 6,04; N % = 6,71; Br % = 19,15;

Talált: C % = 60,33; H % = 6,02; N % = 6,71; Br % = 19,06.

9. Példa

3-Kinuklidinil-N-(2-fenil-3-piridil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 2-fenil-nikotinsav

Forma: színtelen, amorf.

Elemzési eredmények a C₂₁H₂₃N₃O₆·1,75 H₂O képlet alapján:

számított: C % = 56,69; H % = 6,00; N % = 9,44;

talált: C % = 56,88; H % = 5,74; N % = 9,12.

Tömegspektrum (m/z, FAB): 324 (M⁺ + 1).

Infravörös abszorpciós spektrum ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 1724, 1636, 1442, 1246.

10. Példa

3-Kinuklidinil-N-(2-bifenilil-metil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 2-bifenil-ecetsav

Olvadáspont: 73-76 °C (EtOH-i-Pr₂O)

Elemzési eredmények a C₂₃H₂₆N₂O₆ · 0,75H₂O képlet alapján:

számított: C % = 62,79; H % = 6,30; N % = 6,37;

talált: C % = 62,67; H % = 6,43; N % = 6,06.

11. Példa

5,95 g 2-fenil-benzoessavat és 3,34 g trietil-amint tartalmazó 150 ml toluolos oldathoz 8,67 g difenil-foszforil-azidot adunk, és az elegyet 60 °C hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezután az elegyhez 6,51 g 1-benzil-4-piperidinolt adunk, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt forralva 6 órán át keverjük. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtjük, egymást követően vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban eltávolítjuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk. Eluensként kloroform és metanol 100:1 és 50:1 közötti gradiensét alkalmazzuk. Így 11,27 g 1-benzil-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk. A kapott termékéből 0,54 g mennyiséget 20 ml etanolban oldunk, 0,5 ml 4 n dioxános hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot etanol és dietil-éter elegyéből kristályosítva 0,46 g 1-benzil-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-hidrogén-kloridot nyerünk szintelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 183 - 184 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₅H₂₇N₂O₂Cl képlet alapján:

Számított: C % = 70,99; H % = 6,43; N % = 6,62; Cl % = 8,38;

Talált: C % = 70,86; H % = 6,46; N % = 6,59; Cl % = 8,49.

Az alábbi vegyületet a 11. példában bemutatott módon állítjuk elő.

12. Példa

1-Benzil-4-piperidil-N-(2-benzil-fenil)-karbamát-mono(hidrogén-klorid)

Kiindulási vegyület: 2-benzil-benzoésav

Olvadáspont: 218-222 °C (EtOH-CH₃CN).

Elemzési eredmények a C₂₆H₂₉N₂O₂Cl képlet alapján:

Számított: C % = 71,46; H % = 6,69; N % = 6,41; Cl % = 8,11;

Talált: C % = 71,43; H % = 6,70; N % = 6,47; Cl % = 8,07.

13. Példa

11,0 g 1-benzil-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot tartalmazó 70 ml 1,2-diklór-etán oldathoz 9,2 ml 1-klór-etil-klór-formiátot csepegtetünk szobahőmérsékleten, és a kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt 3 órán át forraljuk. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot 70 ml metanollal elegyítjük, és éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forralva keverjük. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó anyagot 200 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, majd kloroformmal extraháljuk. A kapott szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban eltávolítjuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot acetonitril és dietil-éter hozzáadásával megszilárdítjuk. 5,96 g 4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk szintelen, szilárd anyagként. Ebből az anyagból 0,76 g mennyiséget acetonitrilből átkristályosítva 0,40 g 4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk szintelen kristályokként.

Olvadáspont: 147-149 °C (CH₃CN).

Elemzési eredmények a C₁₈H₂₀N₂O₂ képlet alapján:

számított: C % = 72,95; H % = 6,80; N % = 9,45;

talált: C % = 72,91; H % = 6,75; N % = 9,49;

14. Példa

0,50 g 4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot és 0,20 ml 4-metil-benzaldehydet tartalmazó 15 ml 1,2-diklór-etán-oldathoz kis részletekben hozzáadunk 0,72 g nátrium-triacetoxi-bór-hidridet, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 3 napig keverjük. Az elegyet ezután sóoldattal elegyítjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pH = 9-re állítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 50:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 0,60 g 1-(4-metil-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk szintelen olajként. Ezt az anyagot metanolban oldjuk, 0,14 g oxálsavval elegyítjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk róla, majd az etanol és dietil-éter elegyével megszilárdított terméket acetonitril és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk. 0,45 g 1-(4-metil-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalátot nyerünk szintelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 103-107 °C (CH₃CN-i-Pr₂O).

Elemzési eredmények a C₂₈H₃₀N₂O₆ 0,2H₂O képlet alapján:

számított: C % = 68,06; H % = 6,20; N % = 5,67;

talált: C % = 68,36; H % = 6,59; N % = 5,33.

Az alábbi 15-21. példák szerinti vegyületeket a 14. példában ismertetett-hez hasonló módon állítjuk elő.

15. Példa

1-(3-Hidroxi-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 3-hidroxi-benzaldehyd

Olvadáspont: 167 - 170 °C (EtOH-CH₃CN).

Elemzési eredmények a C₂₇H₂₈N₂O₇ képlet alapján:

számított: C % = 65,84; H % = 5,73; N % = 5,69;

talált: C % = 65,79; H % = 5,68; N % = 5,73.

16. Példa

1-(4-Hidroxi-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-hemioxalát

Kiindulási vegyület: 4-hidroxi-benzaldehid

Olvadáspont: 140-142 °C (EtOH-H₂O)

Elemzési eredmények a C₂₆H₂₇N₂O₅·1,75H₂O képlet alapján:

számított: C % = 65,19; H % = 6,42; N % = 5,85;

talált: C % = 65,18; H % = 6,28; N % = 5,84.

17. Példa

1-(3-Metoxi-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: m-ánizsaldehid

Olvadáspont: 136 - 138 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₈H₃₀N₂O₇ képlet alapján:

számított: C % = 66,39; H % = 5,97; N % = 5,53;

talált: C % = 66,25; H % = 5,94; N % = 5,47.

18. Példa

1-(4-Metoxi-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: p-ánizsaldehid

Olvadáspont: 131-134 °C (CH₃CN-i-Pr₂O).

Elemzési eredmények a C₂₈H₃₀N₂O₇ képlet alapján:

számított: C % = 66,39; H % = 5,97; N % = 5,53;

talált: C % = 66,06; H % = 5,92; N % = 5,48.

19. Példa

1-(4-Metil-tio-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 4-(metil-tio)-benzaldehid

Olvadáspont: 149 - 150 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₈H₃₀N₂O₆S képlet alapján:

Számított: C % = 64,35; H % = 5,79; N % = 5,36; S % = 6,14;

Talált: C % = 64,43; H % = 5,75; N % = 5,35; S % = 6,22.

20. Példa

1-(3,4-Metiléndioxi-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monofumarát

Kiindulási vegyület: piperonal

Olvadáspont: 161 - 162 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₃₀H₃₀N₂O₈ képlet alapján:

számított: C % = 65,92; H % = 5,53; N % = 5,13;

talált: C % = 65,63; H % = 5,52; N % = 5,08.

21. Példa

1-(4-Dimetil-amino-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-dioxalát

Kiindulási vegyület: 4-(dimetil-amino)-benzaldehyd.

Olvadáspont: 149-152 °C (CH₃CN-i-Pr₂O).

Elemzési eredmények a C₃₁H₃₅N₃O₁₀ képlet alapján:

számított: C % = 61,08; H % = 5,79; N % = 6,89;

talált: C % = 60,97; H % = 5,76; N % = 6,86.

22. Példa

0,93 g kálium-karbonátot és 0,58 g 3-nitro-benzil-kloridot adunk szobahőmérsékleten 1,0 g 4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot tartalmazó 15 ml acetonitriles oldathoz, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 órán át keverjük. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, a kapott szűrletet vákuumban besűrítjük, és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk. Eluensként kloroform és metanol 98:2 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 1,5 g 1-(3-nitro-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk sárga amorf anyagként. Ebből az anyagból 0,62 g mennyiséget etanolból átkristályosítva 0,20 g 1-(3-nitro-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk szintelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 93 - 94 °C (EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{25}N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C % = 69,59; H % = 5,84; N % = 9,74;

talált: C % = 69,63; H % = 5,82; N % = 9,68.

Az alábbi 23-32. példák szerinti vegyületeket a 22. példában leírt módon állítjuk elő.

23. Példa

1-(4-Nitro-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát

Kiindulási vegyület: 4-nitro-benzil-bromid.

Olvadáspont: 117 - 118 °C (EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{25}N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C % = 69,59; H % = 5,84; N % = 9,74;

talált: C % = 69,46; H % = 5,82; N % = 9,70.

24. Példa

1-(3-Bróm-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 3-bróm-benzil-bromid

Olvadáspont: 158-160 °C (MeOH-i-Pr₂O).

Elemzési eredmények a $C_{27}H_{27}N_2O_6Br$ képlet alapján:

Számított: C % = 58,39; H % = 4,90; N % = 5,04; Br % = 14,39;

Talált: C % = 58,33; H % = 4,86; N % = 5,03; Br % = 14,13.

25. Példa

1-(3-Ciano-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 3-bróm-metil-benzonitril

Olvadáspont: 180-184 °C (MeOH-EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{28}H_{27}N_3O_6$ képlet alapján:

számított: C % = 67,06; H % = 5,43; N % = 8,38;

talált: C % = 66,90; H % = 5,39; N % = 8,41.

26. Példa

1-(3-Fluor-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 3-fluor-benzil-bromid.

Olvadáspont: 185-186 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₇H₂₇N₂O₆F képlet alapján:

Számított: C % = 65,58; H % = 5,50; N % = 5,66; F % = 3,84;

Talált: C % = 65,54; H % = 5,54; N % = 5,68; F % = 3,82.

27. Példa

1-(2-Klór-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 2-klór-benzil-klorid

Olvadáspont: 197-198 °C (EtOH-H₂O).

Elemzési eredmények a C₂₇H₂₇N₂O₆Cl képlet alapján:

Számított: C % = 63,47; H % = 5,33; N % = 5,48; Cl % = 6,94;

Talált: C % = 63,55; H % = 5,31; N % = 5,51; Cl % = 6,88.

28. Példa

1-(3-Klór-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 3-klór-benzil-bromid

Olvadáspont: 158-159 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₇H₂₇N₂O₆Cl képlet alapján:

Számított: C % = 63,47; H % = 5,33; N % = 5,48; Cl % = 6,94;

Talált: C % = 63,60; H % = 5,36; N % = 5,45; Cl % = 7,17.

29. Példa

1-(2-Metil-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 2-metil-benzil-bromid

Olvadáspont: 185-186 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a $C_{28}H_{30}N_2O_6$ képlet alapján:

számított: C % = 68,56; H % = 6,16; N % = 5,71;

talált: C % = 68,43; H % = 6,26; N % = 5,72.

30. Példa

1-(3-Metil-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 3-metil-benzil-klorid.

Olvadáspont: 180-181 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a $C_{28}H_{30}N_2O_6$ képlet alapján:

számított: C % = 68,56; H % = 6,16; N % = 5,71;

talált: C % = 68,52; H % = 6,16; N % = 5,68.

31. Példa

1-(3-Trifluor-metil-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 3-trifluor-metil-benzil-bromid.

Olvadáspont: 150-151 °C (EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{28}H_{27}N_2O_6F_3$ képlet alapján:

Számított: C % = 61,76; H % = 5,00; N % = 5,14; F % = 10,47;

Talált: C % = 61,76; H % = 5,03; N % = 5,12; F % = 10,76.

32. Példa

1-(3-Metoxi-karbonil-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: metil-3-bróm-metil-benzoát

Olvadáspont: 115-116 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a $C_{29}H_{30}N_2O_8 \cdot 0,25H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 64,61; H % = 5,70; N % = 5,20;

talált: C % = 64,66; H % = 5,59; N % = 5,21.

33. Példa

1,1 g 1-(3-nitro-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot 50 ml metanolban oldunk, és légköri nyomáson, Raney-nikkel katalizátor jelenlétében hidrogéngázzal katalitikus redukálást végzünk. A Raney-nikkelt kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 50:1 arányú elegyét alkalmazzuk. 0,68 g 1-(3-amino-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk halványsárga amorf formában. Ezt az anyagot 10 ml metanolban oldjuk, és 2 ml 4 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal elegyítjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó halványsárga szilárd anyagot etanol és diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 0,15 g 1-(3-amino-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-di(hidrogén-klorid)-ot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 189-193 °C (EtOH-i-Pr₂O).

Elemzési eredmények a C₂₅H₂₉N₃O₂Cl H₂O képlet alapján:

Számított: C % = 60,98; H % = 6,35; N % = 8,53; Cl % = 14,40;

Talált: C % = 61,25; H % = 6,16; N % = 8,32; Cl % = 14,06.

A következő vegyületet a 33. példában leírt módon állítjuk elő.

34. Példa

1-(4-Amino-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-dioxalát

Kiindulási vegyület: 1-(4-nitro-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát

Olvadáspont: 111 - 114 °C (CH₃CN-i-Pr₂O).

Elemzési eredmények a C₂₉H₃₁N₃O₁₀ 0,25H₂O képlet alapján:

számított: C % = 59,43; H % = 5,42; N % = 7,17;

talált: C % = 59,43; H % = 5,34; N % = 7,22.

35. Példa

0,64 g N-[4-(hidroxi-metil)-benzil]-trifluor-acetamidot és 0,33 g trietil-amint tartalmazó 12 ml jéghideg diklór-metán-oldathoz 0,23 ml metánszulfonil-kloridot

csepegtetünk, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az elegyet ezután vízbe öntjük, diklór-metánnal extraháljuk, és a kapott szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldatról az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot 5 ml dimetil-formamidban oldjuk, és az elegyhez cseppenként hozzáadunk 0,74 g 4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot és 20 ml jégbe hűtött dimetil-formamidban szuszpendált 0,37 g kálium-karbonátot, majd a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot ezután vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, és a kapott szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk ebben a sorrendben, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 100:1 arányú elegyét alkalmazzuk, így 1,19 g 1-(4-trifluor-acetamido-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk halványsárga olajként. Ezt az olajat 20 ml metanolban oldjuk, 4 ml vízzel és 0,20 g kálium-karbonáttal elegyítjük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyből az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot vízzel keverjük, majd kloroform-2-propanollal extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk róla. A visszamaradó anyagot 20 ml etanolban oldjuk, és 1,5 ml 4 n dioxános hidrogén-klorid-oldattal keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Ezt követően a visszamaradó anyagot etanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk, majd etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 0,47 g 1-(4-amino-metil)-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-di(hidrogén-klorid)-ot nyerünk színtelen kristály formájában.

Olvadáspont: 225 - 229 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₆H₃₁N₃O₂Cl₂ 0,75 H₂O képlet alapján:

Számított:	C % = 62,21;	H % = 6,53;	N % = 8,37;	Cl % = 14,13;
Talált:	C % = 62,57;	H % = 6,30;	N % = 8,36;	Cl % = 13,84.

A következő vegyületet a 3. példában leírt módon állítjuk elő.

36. Példa

4-[[N-(2-Bifenilil)-karbamoil]-oxi]-1-etil-kinuklidinium-jodid

Kiindulási vegyület: etil-jodid.

Olvadáspont: 243-245 °C (bomlik).

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{27}N_2O_2I$ képlet alapján:

Számított: C % = 55,24; H % = 5,69; N % = 5,86; Cl % = 26,53;

Talált: C % = 55,08; H % = 5,61; N % = 5,82; Cl % = 26,80.

A következő 37-40. példák szerinti vegyületeket a 22. példában leírt módon állítjuk elő.

37. Példa

1-Ciklohexil-metil-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: ciklohexil-metil-bromid

Olvadáspont: 180-181 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a $C_{27}H_{34}N_2O_6$ képlet alapján:

számított: C % = 67,20; H % = 7,10; N % = 5,80;

talált: C % = 66,99; H % = 6,97; N % = 5,82.

38. Példa

1-Fenetil-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-mono(hidrogén-klorid)

Kiindulási vegyület: fenetil-bromid

Olvadáspont: 137-139 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{29}N_2O_2Cl \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 70,02; H % = 6,78; N % = 6,28; Cl % = 7,95;

Talált: C % = 70,34; H % = 7,00; N % = 6,08; Cl % = 7,72.

39. Példa

**1-[(1-tritil-1H-benzimidazol-5-il)-metil]-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-
-karbamát és 1-[(1-tritil-1H-benzimidazol-6-il)-metil]-4-piperidil-N-(2-
-bifenilil)-karbamát elegye**

Kiindulási vegyület: 5-klór-metil-1-tritil-1H-benzimidazol és 6-klór-metil-1-tritil-1H-benzimidazol elegye.

MS (m/z, FAB): 669 ($M^+ + 1$).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard):

δ : 1,15-1,30 (1H, m), 1,35-1,50 (0,5 H, m), 1,50 - 1,60 (1H, m), 1,65-1,85 (1,5 H, m), 2,05 - 2,30 (1,5 H, m), 2,50 - 2,65 (0,5 H, m), 3,20 - 3,45 (2 H, m), 4,30 - 4,50 (1 H, m), 6,35 - 6,40 (1 H, m), 6,80 - 7,25 (7H, m); 7,25 - 7,65 (19 H, m), 7,80 (0,5 H, s), 7,86 (0,5 H, s), 8,61 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

40. Példa

**1-(2-Piridil-metil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-di(hidrogén-
-klorid)**

Kiindulási vegyület: 2-klór-metil-piridin-hidrogén-klorid

Olvadáspont: 144 - 150 °C (EtOH-CH₃CN).

Elemzési eredmények a C₂₄H₂₇N₃O₂Cl₂ · H₂O képlet alapján:

Számított: C % = 60,25; H % = 6,11; N % = 8,78; Cl % = 14,82;

Talált: C % = 60,51; H % = 5,85; N % = 8,81; Cl % = 14,75.

Az alábbi, a 41-45. példák szerinti vegyületeket a 14. példában leírt módon állítjuk elő.

41. Példa

1-Furfuril-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-oxalát

Kiindulási vegyület: 2-furaldehid

Olvadáspont: 163-164 °C (EtOH-AcoEt).

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{26}N_2O_7$ képlet alapján:

számított: C % = 64,37; H % = 5,62; N % = 6,01;

talált: C % = 64,28; H % = 5,61; N % = 5,96.

42. Példa

1-(4-Klór-benzil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 4-klór-benzaldehid

Olvadáspont: 172-173 °C (EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{27}H_{27}N_2O_6Cl \cdot 0,25H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 62,91; H % = 5,38; N % = 5,43; Cl % = 6,88;

Talált: C % = 62,88; H % = 5,21; N % = 5,42; Cl % = 7,00.

43. Példa

1-(3-Furil-metil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 3-furaldehid

Olvadáspont: 165-166 °C (EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{26}N_2O_7$ képlet alapján:

számított: C % = 64,37; H % = 5,62; N % = 6,01;

talált: C % = 64,15; H % = 5,68; N % = 5,88.

44. Példa

1-(2-Tienil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 2-tiofénkarbaldehid

Olvadáspont: 103-105 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{26}N_2O_6S \cdot 0,25H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 61,65; H % = 5,48; N % = 5,75; S % = 6,58;

Talált: C % = 61,69; H % = 5,52; N % = 5,59; S % = 6,56.

45. Példa

1-(3-Tienil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-monooxalát

Kiindulási vegyület: 3-tiofénkarbaldehid

Olvadáspont: 147-149 °C (AcOEt-CH₃CN).

Elemzési eredmények a C₂₅H₂₆N₂O₆S képlet alapján:

Számított: C % = 62,23; H % = 5,43; N % = 5,81; S % = 6,65;

Talált: C % = 62,20; H % = 5,42; N % = 5,77; S % = 6,65.

Az alábbi, a 46-48. példák szerinti vegyületeket az 1. példában leírt módon állítjuk elő.

46. Példa

3-Kinuklidinil-N-(2-benzoil-fenil)-karbamát-mono(hidrogén-klorid)

Kiindulási vegyület: 2-benzoil-benzoésav

Olvadáspont: 236-238 °C (bomlik) (EtOH)

Elemzési eredmények a C₂₁H₂₃N₂O₃Cl 0,1H₂O képlet alapján:

Számított: C % = 64,89; H % = 6,02; N % = 7,21; Cl % = 9,12;

Talált: C % = 64,84; H % = 5,97; N % = 7,19; Cl % = 8,97.

47. Példa

3-Kinuklidinil-N-(2'-metil-2-bifenilil)-karbamát-mono(hidrogén-klorid)

Kiindulási vegyület: 2'-metil-2-bifenilkarbonsav

Olvadáspont: 195-196 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₁H₂₅N₂O₂Cl képlet alapján:

Számított: C % = 67,64; H % = 6,76; N % = 7,51; Cl % = 9,51;

Talált: C % = 67,41; H % = 6,75; N % = 7,50; Cl % = 9,39.

48. Példa

3-Kinuklidinil-N-(2'-nitro-2-bifenilil)-karbamát-monofumarát

Kiindulási vegyület: 2'-nitro-2-bifenilkarbonsav

Olvadáspont: 156-157 °C (CH₃CN-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₄H₂₅N₃O₈ képlet alapján:

számított: C % = 57,77; H % = 5,07; N % = 9,19;

talált: C % = 57,78; H % = 5,13; N % = 9,32.

49. Példa

0,97 g 1-[(1-tritil-1H-benzimidazol-5-il)-metil]-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát és 1-[(1-tritil-1H-benzimidazol-6-il)-metil]-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát elegyét tartalmazó 30 ml acetonos oldathoz 15 ml 1 n hidrogén-kloridot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Az elegyet vákuumban besűrítjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pH = 9-re állítjuk be, majd kloroformmal extraháljuk. A kapott szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 0,71 g 1-(1H-benzimidazol-5-il-metil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk színtelen olajként. Ebből az olajból 0,55 g mennyiséget 20 ml etanolban oldunk, és 0,11 g oxálsavval elegyítjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 10:1 és 5:1 közötti gradiensét alkalmazzuk. Így 0,20 g 1-(1H-benzimidazol-5-il-metil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-1,5 oxalátot nyerünk színtelen, szilárd anyagként, majd ezt etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 0,10 g 1-(1H-benzimidazol-5-il-metil)-4-piperidil-N-(2-bifenilil)-karbamát-szeszkvioxalátot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 191-193 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₉H₂₉N₄O₈ · H₂O képlet alapján:

számított: C % = 60,10; H % = 5,39; N % = 9,67;

talált: C % = 60,12; H % = 5,17; N % = 9,66.

50. Példa

0,60 g 3-kinuklidinil-N-(2'-metoxi-2-bifenilil)-karbamátot tartalmazó 6 ml diklór-metán-oldatot -60 °C hőmérsékletre hűtünk argongáz atmoszféra alatt, és 3,7 ml 1 mól/literes diklór-metános bór-tribromid-oldatot csepegtetünk hozzá -50 °C hőmérsékleten vagy ez alatt, majd a kapott elegyet 3 órán át keverjük, ez idő alatt az elegy hőmérsékletét fokozatosan hagyjuk -10 °C-ra emelkedni. Az ele-

gyet -50 °C-ra hűtjük, 3,0 ml trietil-aminnal és 1,5 ml metanollal elegyítjük ebben a sorrendben, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, vízzel elegyítjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk. Eluensként kloroform és metanol 30:1 és 10: 1 között változó arányú elegyét alkalmazzuk. Így 0,25 g 3-kinuklidinil-N-(2'-hidroxi-2-bifenilil)-karbamátot nyerünk. Ezt 10 ml etanolban oldjuk, 63 mg oxálsavat adunk hozzá, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó szilárd anyagot metanolból átkristályosítva 0,18 g 3-kinuklidinil-N-(2'-hidroxi-2-bifenilil)-karbamát-monooxalátot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 153 - 155 °C (MeOH).

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{24}N_2O_7 \cdot 0,75H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 59,79; H % = 5,82; N % = 6,34;

talált: C % = 59,64; H % = 5,94; N % = 6,36.

51. Példa

7,40 g 3-kinuklidinil-N-(2'-nitro-2-bifenilil)-karbamát 150 ml etanos oldathoz 0,80 g 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, és légköri nyomású hidrogéngázzal katalitikus hidrogénezést végzünk. A katalizátort kiszűrjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként kloroform, metanol és 28 %-os vizes ammóniaoldat 10:1:0,1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 6,27 g 3-kinuklidinil-N-(2'-amino-2-bifenilil)-karbamátot nyerünk halványsárga hab formájában. Ebből az anyagból 2,53 g mennyiséget 50 ml etanolban oldunk, és 4 ml 4 n dioxános hidrogén-klorid-oldattal elegyítjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyag etanol és dietil-éter elegyének hatására megszilárdul. A kapott 1,69 g szilárd anyagot etanolból kétszer átkris-

tályosítva 3-kinuklidinil-N-(2'-amino-2-bifenilil)-karbamát-1,9 hidrogén-kloridot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 156 - 158 °C (EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{23}N_3O_2 \cdot 1,9HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 56,56; H % = 6,38; N % = 9,89; Cl % = 15,86;

Talált: C % = 56,19; H % = 6,61; N % = 9,89; Cl % = 15,67.

52. Példa

0,21 g nátrium-bór-hidridet jégűtés mellett kis részletekben hozzáadunk 1,91 g 3-kinuklidinil-N-(2-benzoil-fenil)-karbamát 40 ml etanolos oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A kapott szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 20:1 és kloroform, metanol és 28 %-os vizes ammónia 10:1:0,1 arányú elegye közötti gradienst alkalmazunk, így 1,08 g 3-kinuklidinil-N-[2-(α -hidroxibenzil)-fenil]-karbamátot nyerünk halványsárga hab formájában. Ezt a habot 20 ml etanolban oldjuk, 0,8 ml 4 n dioxános hidrogén-klorid-oldattal elegyítjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot etanol és dietil-éter hozzáadásával megszilárdítjuk, majd etanolból átkristályosítjuk. Így 0,34 g 3-kinuklidinil-N-[2-(α -hidroxibenzil)-fenil]-karbamát-mono(hidrogén-klorid)-ot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 202 - 203 °C (EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{21}H_{25}N_2O_3Cl$ képlet alapján:

Számított: C % = 64,86; H % = 6,48; N % = 7,20; Cl % = 9,12;

Talált: C % = 64,76; H % = 6,53; N % = 7,22; Cl % = 9,12.

53. Példa

0,93 g etil-N-[2-(2-ciklopenten-1-il)-fenil]-karbamát és 0,76 g 3-kinuklidinol 30 ml toluolos oldatához 0,05 g 60 %-os nátrium-hidridet adunk, és az elegyet éjszakán át 135 °C hőmérsékleten keverjük a képződő etanol eltávolítása mellett. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, sóoldattal keverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A kapott szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 30:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 1,10 g 3-kinuklidinil-N-[2-(2-ciklopenten-1-il)-fenil]-karbamátot nyerünk halványsárga olajként. Ezt az olajat 30 ml etanolban oldjuk, és 1,4 ml 4 n dioxános hidrogén-klorid-oldattal keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyag acetonitril és etil-acetát hozzáadására megszilárdul. A kapott szilárd anyagot etanol és etil-acetát elegyből átkristályosítva 0,44 g 3-kinuklidinil-N-[2-(2-ciklopenten-1-il)-fenil]-karbamát-hidrogén-kloridot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 181-182 °C (EtOH-AcOEt).

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{25}N_2O_2Cl \cdot 0,25 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 64,58; H % = 7,27; N % = 7,93; Cl % = 10,03;

Talált: C % = 64,78; H % = 7,14; N % = 7,90; Cl % = 10,20.

54. Példa

0,23 g 3-kinuklidinil-N-[2-(2-ciklohexen-1-il)-fenil]-karbamát 5 ml etanolos oldatához 0,2 ml 4 n dioxános hidrogén-klorid-oldatot és 0,20 g 10 % fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, majd az elegyet légköri nyomású hidrogéngázzal katalitikusan hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, és kloroformmal extraháljuk. A kapott szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot 5 ml etanolban oldjuk, 26 mg oxálsavat adunk

hozzá, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a visszamaradó anyagot acetonitril és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,08 g 3-kinuklidinil-N-(2-ciklohexil-fenil)-karbamát-oxalátot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 102-103 °C (CH₃CN-Et₂O)

Elemzési eredmények a C₂₂H₃₀N₂O₆ 0,75 H₂O képlet alapján:

számított: C % = 61,17; H % = 7,35; N % = 6,48;

talált: C % = 61,29; H % = 7,33; N % = 6,50.

55. Példa

0,64 g 3-kinuklidinil-N-(2-bifenilil)-karbamátot 15 ml diklór-metánban oldunk, és 0,47 g m-klór-perbenzoesavat adunk hozzá jégghűtés mellett, majd az elegyet szobahőmérsékleten 3,5 napon át keverjük. Az elegyet ezután vizes nátrium-karbonát-oldattal elegyítjük, majd kloroformmal extraháljuk, és a kapott szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk róla. Így 0,40 g 1-oxido-3-kinuklidinil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk színtelen szilárd anyagként, ezt az anyagot etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, így 0,29 g 1-oxido-3-kinuklidinil-N-(2-bifenilil)-karbamátot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 190-191 °C (bomlik) (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₀H₂₂N₂O₃ 0,2 H₂O képlet alapján:

számított: C % = 70,24; H % = 6,60; N % = 8,19;

talált: C % = 70,41; H % = 6,56; N % = 8,05.

56. Példa

1,00 g 3-kinuklidinil-N-(2-fenil-tiofenil)-karbamátot 30 ml etanolban oldunk, és az oldatot 0,80 ml 4 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldattal elegyítjük, majd az elegyről az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot 25 ml etanolban oldjuk, majd szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 1,80 g nátrium-perjodát 24 ml vizes oldatához, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 2 napon át keverjük. Ezután az elegyet 1,20 g nátrium-perjodát 12 ml vizes

oldatával elegyítjük, majd szobahőmérsékleten 2 napon át keverjük. Az oldatot ezután vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot vízzel elegyítjük, és kloroformmal extraháljuk. A kapott szerves fázist sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 20:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 0,56 g 3-kinuklidinil-N-(2-fenil-szulfonil-fenil)-karbamátot nyerünk. Ezt a terméket 10 ml etanolban oldjuk, és 0,4 ml 4 n dioxános hidrogén-klorid-oldattal elegyítjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyag etil-acetát hozzáadásának hatására megszilárdul. A szilárd anyagot etanol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk, így 0,35 g 3-kinuklidinil-N-(2-fenil-szulfonil-fenil)-karbamát-hidrogén-kloridot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 161-162 °C (EtOH-AcOEt).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{23}N_2O_4SCl \cdot 0,25H_2O$ képlet alapján:

Számított:	C % = 56,20;	H % = 5,54;	N % = 6,55;	S % = 7,50;	Cl % = 8,29;
Talált:	C % = 56,18;	H % = 5,43;	N % = 6,52;	S % = 7,39;	Cl % = 8,23.

57. Példa

1,0 g 3-kinuklidinil-N-(2-fenil-tiofenil)-karbamátot 20 ml etanolban oldunk, és az oldathoz 0,8 ml 4 n etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatot adunk, majd az oldószert az oldatról vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot 25 ml etanolban oldjuk, és az oldatot szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 0,60 g nátrium-perjodát 8 ml vizes oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. Az elegyet ezután vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával meglúgosítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. A kapott szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk róla. A visszamaradó anyagot 30 ml metanolban oldjuk, 0,30 g fumársavat adunk hozzá, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot metanol és

acetonitril elegyből kristályosítjuk, majd etanolból átkristályosítjuk. Így 0,34 g 3-kinuklidinil-N-(2-fenil-szulfenil-fenil)-karbamát-monofumarátot nyerünk.

Olvadáspont: 178-179 °C (EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{26}N_2O_7S$ képlet alapján:

Számított: C % = 59,25; H % = 5,39; N % = 5,76; S % = 6,59;

Talált: C % = 59,02; H % = 5,35; N % = 5,73; S % = 6,68.

Az alábbi vegyületet az 1. példában leírt módon állítjuk elő.

58. Példa

**3 α -8-Metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il-N-(2-bifenilil)-karbamát-
-mono(hidrogén-klorid)**

Kiindulási vegyület: tropin

Olvadáspont: 262-263 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a $C_{21}H_{25}N_2O_2Cl$ képlet alapján:

Számított: C % = 67,64; H % = 6,76; N % = 7,51; Cl % = 9,51;

Talált: C % = 67,34; H % = 6,83; N % = 7,41; Cl % = 9,59.

Az alábbi, az 59. és 60. példa szerinti vegyületeket az 53. példában leírt módon állítjuk elő.

59. Példa

3-Kinuklidinil-N-(2-fenil-tiofenil)-karbamát-mono-hidrogén-klorid

Kiindulási vegyület: metil-N-(2-fenil-tiofenil)-karbamát

Olvadáspont: 231-233 °C (EtOH-Et₂O)

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{23}N_2O_2S$ képlet alapján:

Számított: C % = 61,45; H % = 5,93; N % = 7,17; S % = 8,20; Cl % = 9,07;

Talált: C % = 61,32; H % = 5,90; N % = 7,14; S % = 8,25; Cl % = 9,33.

60. Példa

3-Kinuklidinil-N-(2-piperidino-fenil)-karbamát-dioxalát

Kiindulási vegyület: etil-N-(2-piperidino-fenil)-karbamát

Olvadáspont: 172-173 °C (EtOH-Et₂O)

Elemzési eredmények a C₂₃H₃₁N₃O₁₀ 0,25H₂O képlet alapján:

számított: C % = 53,74; H % = 6,18; N % = 8,17;

talált: C % = 53,72; H % = 6,15; N % = 7,97.

Az alábbi, a 61. és 62. példa szerinti vegyületeket a 2. példában leírt módon állítjuk elő.

61. Példa

3-Kinuklidinil-N-[2-(2-ciklohexen-1-il)-fenil]-karbamát-hemioxalát

Kiindulási vegyület: 1,3-bisz[2-(2-ciklohexen-1-il)-fenil]-karbamid

Olvadáspont: 98 - 100 °C (CH₃CN).

Elemzési eredmények a C₂₁H₂₇N₂O₄ H₂O képlet alapján:

számított: C % = 64,76; H % = 7,51; N % = 7,19;

talált: C % = 64,58; H % = 7,29; N % = 7,09.

62. Példa

1-Benzil-4-piperidil-N-[2-(2-ciklohexen-1-il)-fenil]-karbamát-oxalát

Kiindulási vegyület: 1,3-bisz[2-(2-ciklohexen-1-il)-fenil]-karbamid és 1-benzil-4-hidroxi-piperidin

Olvadáspont: 118-121 °C (EtOH-Et₂O).

Elemzési eredmények a C₂₇H₃₂N₂O₆ 0,25H₂O képlet alapján:

számított: C % = 66,86; H % = 6,75; N % = 5,78;

talált: C % = 66,81; H % = 6,74; N % = 5,76.

63. Példa

0,30 g 4-kinuklidinil-N-(2-bifenilil)-karbamát 3 ml 2-butanonban készült oldathoz 0,14 g allil-bromidot adunk, és az elegyet 60 °C hőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az elegyet lehűtjük, a kicsapódott kristályokat kiszűrjük, és dietil-éterrel mossuk. 0,40 g 1-allil-4-[[N-(2-bifenilil)-karbamoi]-oxi]-kinuklidinium-bromidot nyerünk színtelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 181 - 182 °C (2-butanon).

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{27}N_2O_2Br$ képlet alapján:

Számított: C % = 62,31; H % = 6,14; N % = 6,32; Br % = 18,02;

Talált: C % = 62,28; H % = 6,15; N % = 6,28; Br % = 17,89.

Az alábbi, a 64-66. példák szerinti vegyületeket a 3. példában leírt módon állítjuk elő.

64. Példa

4-[[N-(2-Bifenilil)-karbamoil]-oxi]-1-izopropil-kinuklidinium-jodid

Kiindulási vegyület: izopropil-jodid.

Olvadáspont: 236 - 239 °C (2-butanon).

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{29}N_2O_2I$ képlet alapján:

Számított: C % = 56,10; H % = 5,94; N % = 5,69; I % = 25,77;

Talált: C % = 56,22; H % = 6,02; N % = 5,64; I % = 25,52.

65. Példa

4-[[N-(2-bifenilil)-karbamoil]-oxi]-1-propil-kinuklidinium-jodid

Kiindulási vegyület: propil-jodid

Olvadáspont: 217-218 °C (bomlik) (2-butanon).

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{29}N_2O_2I$ képlet alapján:

Számított: C % = 56,10; H % = 5,94; N % = 5,69; I % = 25,77;

Talált: C % = 56,06; H % = 5,92; N % = 5,70; I % = 25,84.

66. Példa

1-Benzil-3-[[N-(2-bifenilil)-karbamoil]-oxi]-kinuklidinium-bromid

Kiindulási vegyület: benzil-bromid

Olvadáspont: 208-210 °C (2-butanon).

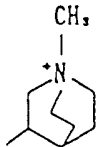
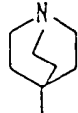
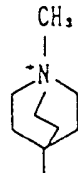
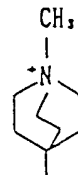
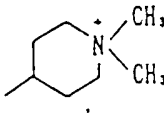
Elemzési eredmények a $C_{27}H_{29}N_2O_2Br \cdot 0,25H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 65,13; H % = 5,97; N % = 5,63; Br % = 16,05;

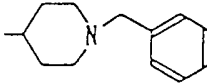
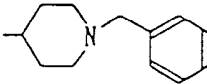
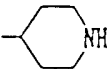
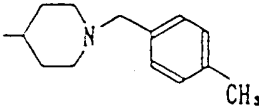
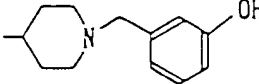
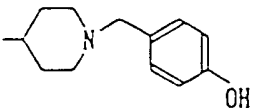
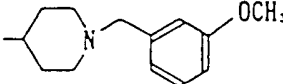
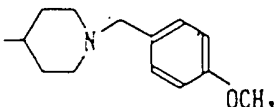
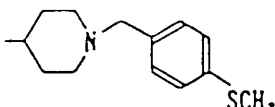
Talált: C % = 64,98; H % = 5,88; N % = 5,65; Br % = 16,18.

A következő táblázatban a találmány szerinti, az 1-66. példákban bemutatott vegyületek szerkezeti képletét mutatjuk be.

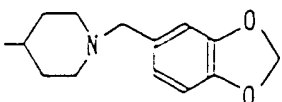
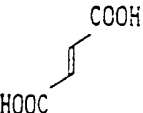
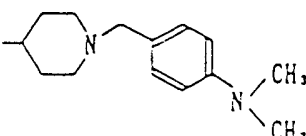
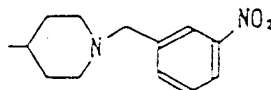
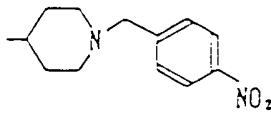
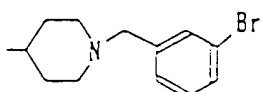
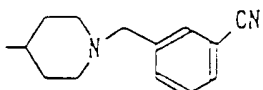
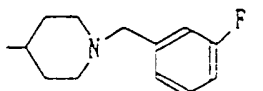
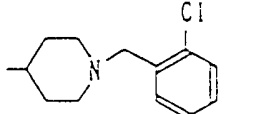
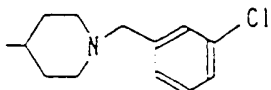
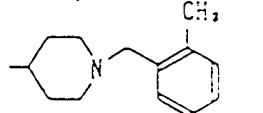
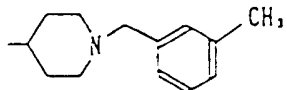
Az (I) általános képletben

Példa	A	Y	R ¹	X	B	Só
1.		-		-		HCl
2.		-		-		HCl
3.		-		-		I ⁻
4.		-		-		HCl
5.		-		-		I ⁻
6.		-		-		Br ⁻
7.		-		-		I ⁻
8.		-CH ₂ -		-		HBr

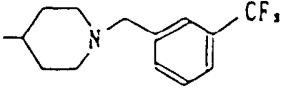
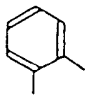
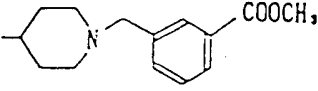
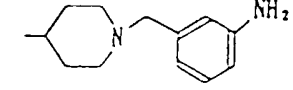
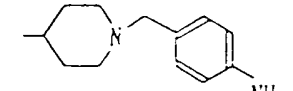
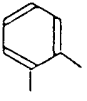
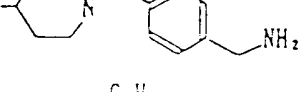
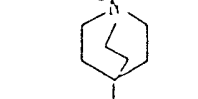
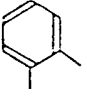
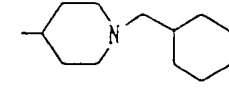
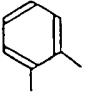
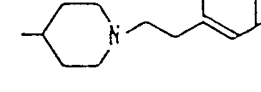
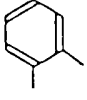
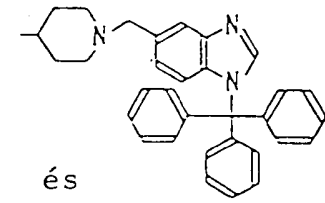
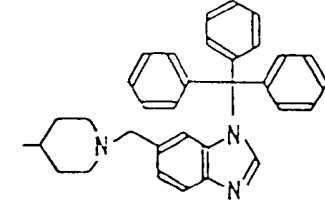
Az (I) általános képletben

Példa	A	Y	R ¹	X	B	Só
9.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
10.		-		-CH ₂ -		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
11.		-		-		HCl
12.		-CH ₂ -		-		HCl
13.		-		-		-
14.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
15.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
16.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
17.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
18.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
19.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$

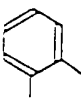
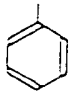
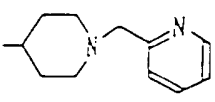
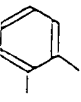
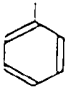
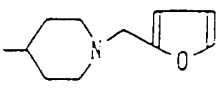
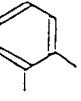
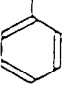
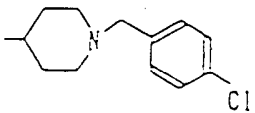
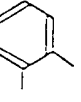
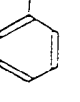
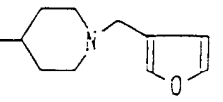
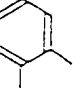
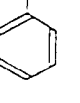
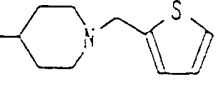
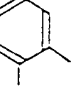
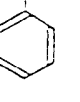
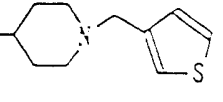
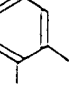
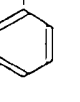
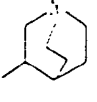
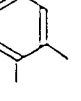
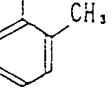
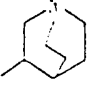
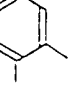
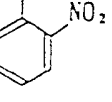
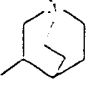
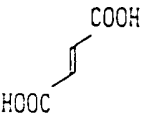
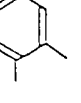
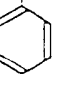
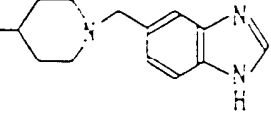
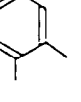
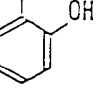
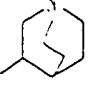
Az (I) általános képletben

Példa	A	Y	R'	X	B	Só
20.		-		-		
21.		-		-		
22.		-		-		-
23.		-		-		-
24.		-		-		
25.		-		-		
26.		-		-		
27.		-		-		
28.		-		-		
29.		-		-		
30.		-		-		

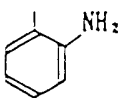
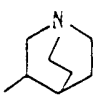
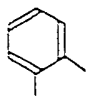
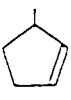
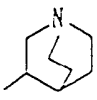
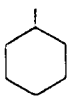
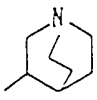
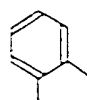
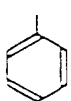
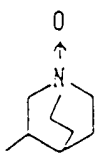
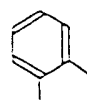
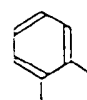
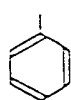
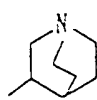
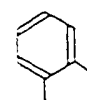
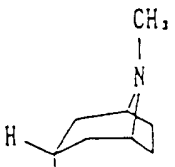
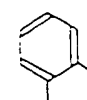
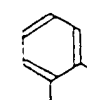
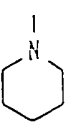
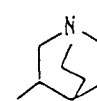
Az (I) általános képletben

Példa	A	Y	R ¹	X	B	Só
31.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
32.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
33.		-		-		2HCl
34.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
35.		-		-		2HCl
36.		-		-		-
37.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{matrix}$
38.		-		-		HCl
39.		-		-	és  	-

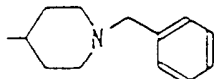
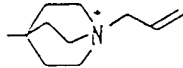
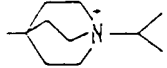
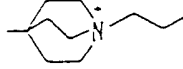
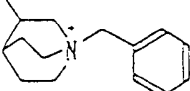
Az (I) általános képletben

Példa	A	Y	R ¹	X	B	Só
40.		-		-		2HCl
41.		-		-		COOH COOH
42.		-		-		COOH COOH
43.		-		-		COOH COOH
44.		-		-		COOH COOH
45.		-		-		COOH COOH
46.				-		HCl
47.		-		-		HCl
48.		-		-		
49.		-		-		COOH 1.5 COOH
50.		-		-		COOH COOH

Az (I) általános képletben

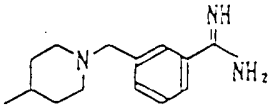
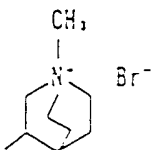
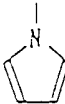
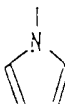
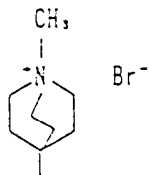
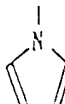
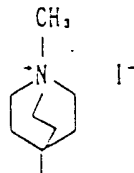
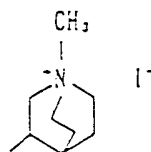
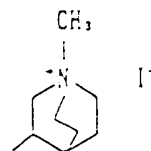
Példa	A	Y	R ¹	X	B	Só
51.		-		-		1. 9HCl
52.		$\begin{array}{c} -CH- \\ \\ OH \end{array}$		-		HCl
53.		-		-		HCl
54.		-		-		$\begin{array}{c} COOH \\ \\ COOH \end{array}$
55.		-		-		-
56.		$-SO_2-$		-		HCl
57.		$\begin{array}{c} -S- \\ \\ O \end{array}$		-		$\begin{array}{c} COOH \\ / \\ HOC \end{array}$
58.		-		-		HCl
59.		$-S-$		-		HCl
60.		-		-		$\begin{array}{c} COOH \\ \\ COOH \end{array}$

Az (I) általános képletben

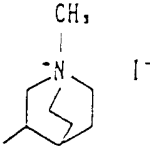
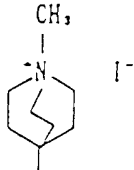
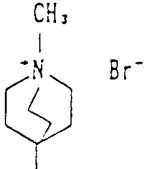
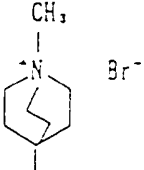
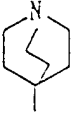
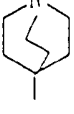
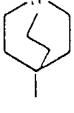
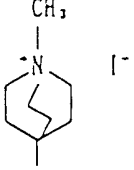
Példa	A	Y	R ¹	X	B	Só
61.		-		-		$\begin{matrix} \text{COOH} \\ 0.5 \\ \text{COOH} \end{matrix}$
62.		-		-		$\begin{matrix} \text{COCH} \\ \\ \text{COCH} \end{matrix}$
63.		-		-		Br^- -
64.		-		-		I^- -
65.		-		-		I^- -
66.		-		-		Br^- -

Az előzőekben a példákban említett vegyületeken kívül az alábbiakban további vegyületeket mutatunk be. Ezek a vegyületek az előzőekben ismertett előállítási eljárásokban és példákban ismertett szintézisutak és eljárások alkalmazásával, és ezeknek szakember számára ismert módosításaival állíthatók elő, kísérletek szükségessége nélkül.

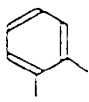
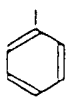
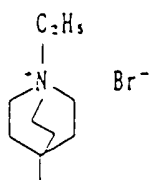
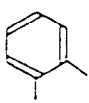
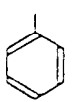
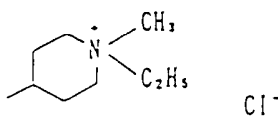
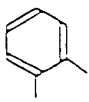
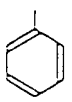
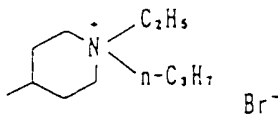
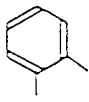
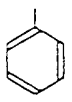
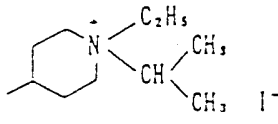
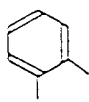
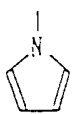
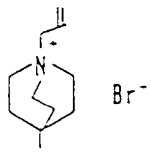
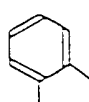
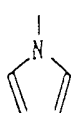
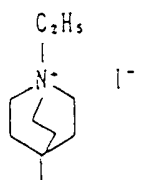
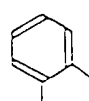
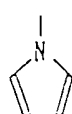
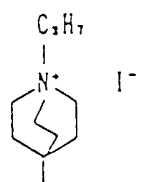
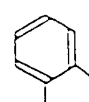
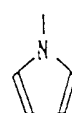
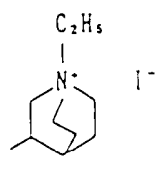
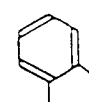
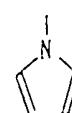
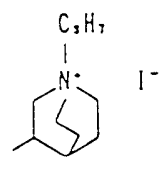
Az (I) általános képletben

Példa	A	Y	R'	X	B
1.		—		—	
2.		—		—	
3.		—		—	
4.		—		—	
5.		—		—	
6.		-CH2-		—	
7.		—		—	

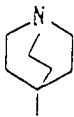
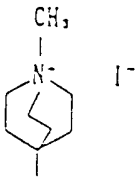
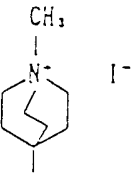
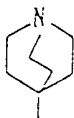
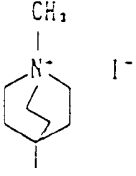
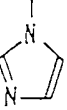
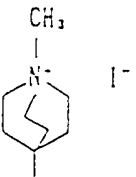
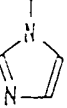
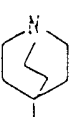
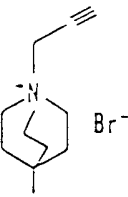
Az (I) általános képletben

Példa	A	Y	R'	X	B
8.		-		-CH ₂ -	
9.		-		-	
10.		-		-	
11.		-CH ₂ -		-	
12.		-CH ₂ -		-	
13.		-		-	
14.		-		-	
15.		-		-CH ₂ -	
16.		-		-CH ₂ -	

Az (I) általános képletben

Példa	A	Y	R'	X	B
17.		-		-	
18.		-		-	
19.		-		-	
20.		-		-	
21.		-		-	
22.		-		-	
23.		-		-	
24.		-		-	
25.		-		-	

Az (I) általános képletben

Példa	A	Y	R'	X	B
26.		—		—	
27.		—		—	
28.		—		—	
29.		—		—	
30.		—		—	
31.		—		—	
32.		—		—	
33.		—		—	

1. Formálási példa

Találmány szerinti vegyület	5,0
Laktóz	113,6
Mikrokristályos cellulóz	28,4
Könnyű kovasavanhidrid	1,5
Magnézium-sztearát	1,5

DC típusú keverő alkalmazásával 15 g találmány szerinti vegyületet 340,8 g laktózzal és 85,2 g mikrokristályos cellulózzal elegyítünk. Az elegyet hengeres prés alkalmazásával préseléses formálásnak tesszük ki, pehelyszerű préselt anyagot nyerünk. A pehelyszerű préselt anyagot kalapácsos malom alkalmazásával porítjuk, majd a porított anyagot 20 mesh méretű szitán szitáljuk. A szitált anyaghoz 4,5 g könnyű kovasavanhidridet és 4,5 g magnézium-sztearátot keverünk DC típusú keverővel. Az elegyet 7,5 mm átmérőjű szerszám/kinyomó rendszerrel ellátott tablettázó gépen tablettázzuk, 3000 tablettát nyerünk, amelyek mindegyike 150 mg tömegű.

2. Formálási példa

Találmány szerinti vegyület	5,0
Laktóz	95,2
Kukoricakeményítő	40,8
Poli(vinil-pirrolidon) K25	7,5
Magnézium-sztearát	1,5
Hidroxi-propil-metil-cellulóz 2910	2,3
Polietilén-glikol 6000	0,4
Titán-dioxid	1,1
Tisztított talkum	0,7

Fluidágyas granuláló berendezés alkalmazásával 15 g találmány szerinti vegyületet 285,6 g laktózzal és 122,4 g kukoricakeményítővel elegyítünk. Külön feloldunk 22,5 g poli(vinil-pirrolidon)-t 127,5 g vízben, ez képezi a kötőoldatot.

Fluidágyas granuláló berendezés alkalmazásával a kötőoldatot a fenti elegyre permetezve granulumokat készítünk. A kapott granulumokhoz 4,5 g magnézium-sztearátot adunk, és DC típusú keverővel keverjük. A kapott keveréket 7,5 mm átmérőjű szerszám/kinyomó berendezéssel felszerelt tablettázó berendezésbe visszük, így 3000 tablettát nyerünk, amelyek mindegyike 150 mg tömegű.

Külön elkészítünk egy bevonóoldatot 2,3 g hidroxipropilmetilcellulóz 2910, 0,4 g polietilénlikol 6000, 1,1 g titán-dioxid és 0,7 g tisztított talkum 24,2 g vízben való elegyítésével. Bevonó berendezés (High Coater) alkalmazásával 3000, az előzőek szerint elkészített tablettát bevonattal látunk el, így film-bevonatú tablettákat nyerünk, amelyek mindegyike 154,5 mg tömegű.

3. Formálási példa

(Folyékony inhalálószer)

A találmány szerinti vegyületből 10 mg mennyiséget 90 ml fiziológiás sóoldatban oldunk, és az oldatot fiziológiás sóoldattal 100 ml végtérfogatra egészítjük ki, majd 1 ml-es ampullákba osztjuk 1 ml-es adagokban, és az ampullákat 115 °C hőmérsékleten 30 percig sterilizzük, így folyékony inhalálószeret nyerünk.

4. Formálási példa

(Por inhalálószer)

Találmány szerinti vegyület	50 µg
Laktóz	450 µg
Összesen:	500 µg

5 g találmány szerinti vegyületet egyenletesen elkeverünk 45 g laktózzal, és az elegy 200 mg-os adagjait por inhaláló eszközbe csomagoljuk, amelyet kizárólag por inhalálószer készítésére használunk (500 µg/inhalálás).

Szabadalmi igénypontok

1. Egy (I) általános képletű karbamátszármazék, sója, hidrátja vagy szolvátja, ahol a helyettesítők jelentése

A gyűrű: benzolgyűrű vagy piridinggyűrű,

B gyűrű: egy nitrogéntartalmú telített heterogyűrű, amely a nitrogénatomon egy helyettesítőt hordozhat, és amely áthidalt lehet,

R¹ jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport vagy 5- vagy 6-tagú nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport,

X jelentése vegyértékkötés vagy metiléncsoport,

Y jelentése vegyértékkötés, karbonilcsoport, adott esetben egy hidroxilcsoporttal helyettesített metiléncsoport vagy -S(O)_q általános képletű csoport, és

ℓ egész szám, amelynek értéke 0, 1 vagy 2.

2. Az 1. igénypont szerinti karbamátszármazék vagy sója, a z z a l j e l - l e m e z v e , hogy a B gyűrű egy (IIa), (IIb) vagy (IIc) általános képletű csoport, ahol

Z helyettesítő jelentése: >N-R^2 vagy $\text{>N}^+ \begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^4 \end{matrix} \cdot \text{Q}^-$,

Z' helyettesítő jelentése: >N(O)_q vagy $\text{>N}^+ - \text{R}^5 \cdot \text{Q}^-$

Q⁻ jelentése anion,

R² jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú alkinilcsoport, cikloalkil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, adott esetben helyettesített aralkilcsoport vagy egy egy vagy két heteroatomot tartalmazó, adott esetben helyettesített és adott esetben kondenzált heterogyűrűvel helyettesített alkilcsoport,

R^3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú alkinilcsoport, adott esetben helyettesített aralkilcsoport vagy egy 1 vagy 2 heteroatomot tartalmazó, adott esetben helyettesített és adott esetben kondenzált heterogyűrűs csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport, R^4 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport vagy rövid szénláncú alkinilcsoport,

R^5 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú alkinilcsoport vagy aralkilcsoport,

m és n azonos vagy különböző egész szám, amelyek értéke 1 - 4, azzal a megkötéssel, hogy $m + n$ értéke 3 - 5,

p egész szám, amelynek értéke 1 - 3, azzal a megkötéssel, hogy $m + p$ értéke 3 - 5,

q értéke 0 vagy 1, és

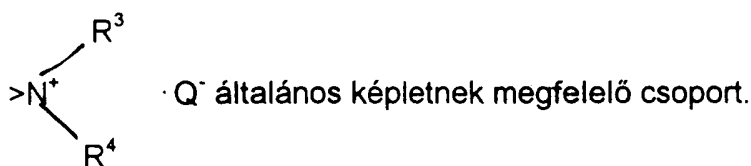
r , s és t azonos vagy különböző egész számok, amelyek értéke 0 - 3, azzal a megkötéssel, hogy $r + s + t$ értéke 2 vagy 3.

3. A 2. igénypont szerinti karbamátszármazék vagy sója, azzal a jellemezve, hogy a B gyűrű egy (IIb) általános képletű csoport.

4. A 2. igénypont szerinti karbamátszármazék vagy sója, azzal a jellemezve, hogy a B gyűrű egy (IIc) általános képletű csoport.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti karbamátszármazék vagy sója, azzal a jellemezve, hogy R^1 jelentése adott esetben egy halogénatommal, nitro-, ciano-, trihalogén-metil-, amino-, mono- vagy di(rövid szénláncú alkil)-amino-, hidroxil-, merkaptó-, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil- vagy rövid szénláncú alkoxics csoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy egy öttagú, nitrogéntartalmú heterogyűrűs csoport.

6. A 2. igénypont szerinti karbamátszármazék vagy sója, azzal a jellemezve, hogy a B gyűrű egy (IIa) általános képletű csoport, és a Z helyettesítő az



7. A 6. igénypont szerinti karbamátszármazék vagy sója, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy R^3 és R^4 helyettesítője azonos vagy különböző, jelentésük rövid szénláncú alkilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti karbamátszármazékot vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmény.

9. Egy muszkarin M_3 receptor antagonist, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként az 1. igénypont szerinti karbamátszármazékot vagy sóját tartalmazza.

10. A 9. igénypont szerinti muszkarin M_3 receptor antagonist, amely olyan megbetegedések megelőzésére vagy kezelésére alkalmas, amelyekben a muszkarin M_3 receptor érintett, ezek között légzőszervi megbetegedések, például krónikus elzáródásos tüdőmegbetegedések, krónikus bronchitis, asztma, nátha és hasonló, a vizeletvezető rendszer megbetegedései, például a vizelet visszatartására való képtelenség, gyakori vizelési inger, neurogén gyakori vizelési inger, neurogén hólyag, éjszakai bevizelés, instabil hólyag, hólyaggörcs, krónikus cisztitisz, valamint gasztrointesztinális megbetegedések, például ingerlékeny bél tünetegyüttes, görcsös kolitisz, diverkulitisz és hasonló.

11. A 10. igénypont szerinti muszkarin M_3 receptor antagonist, amely a vizeletvezető rendszer megbetegedéseinek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas, például vizelet-visszatartás képtelensége, gyakori vizelési inger, neurogén gyakori vizelési inger, neurogén hólyag, éjszakai bevizelés, instabil hólyag, hólyaggörcs és krónikus cisztitisz kezelésére vagy megelőzésére.

12. A 10. igénypont szerinti muszkarin M_3 receptor antagonist, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy légzőszervi megbetegedések, például krónikus elzáródá-

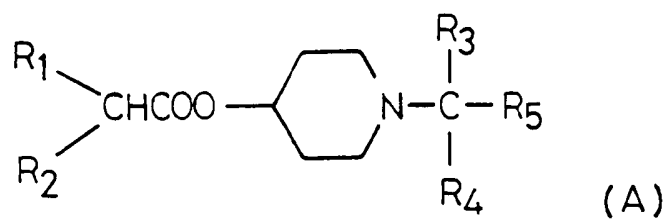
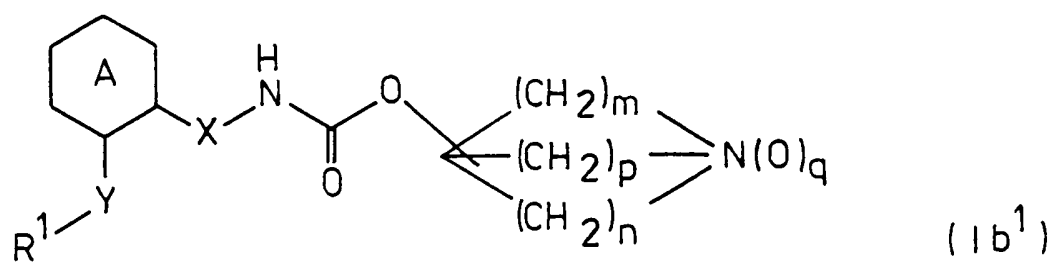
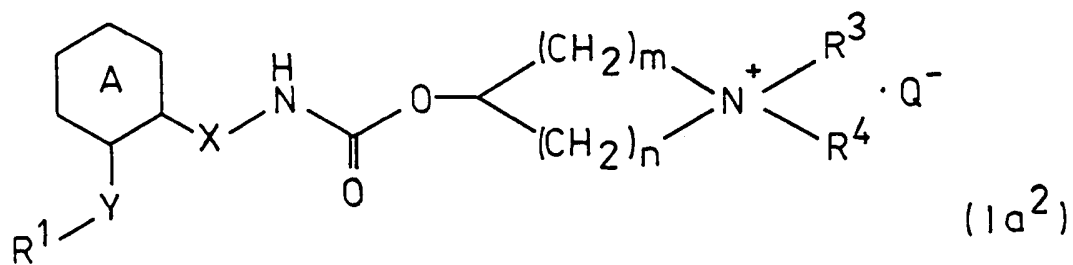
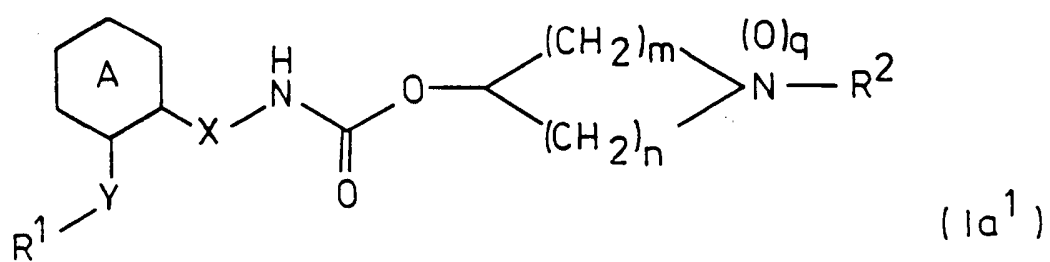
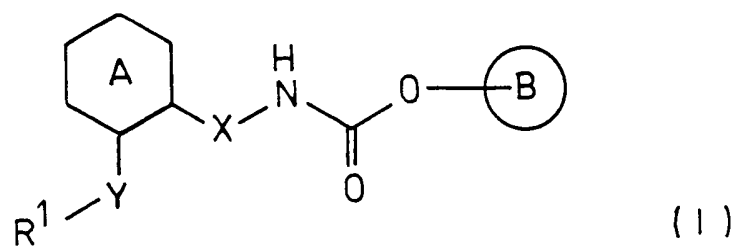
... ..

Danubia Szabadalmi és

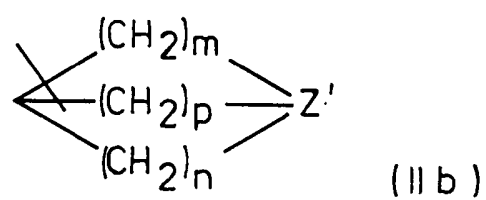
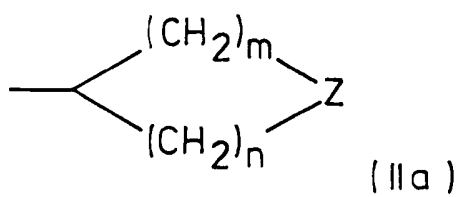
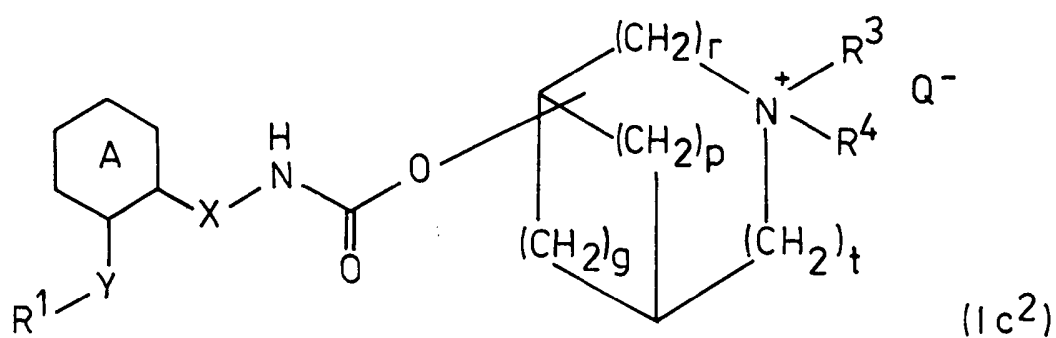
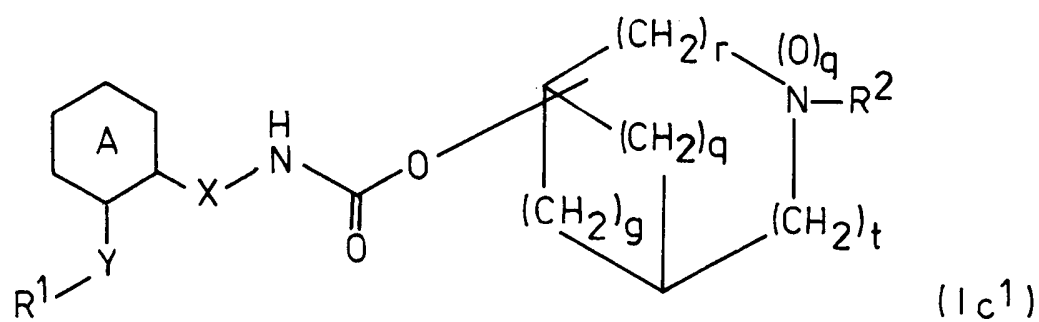
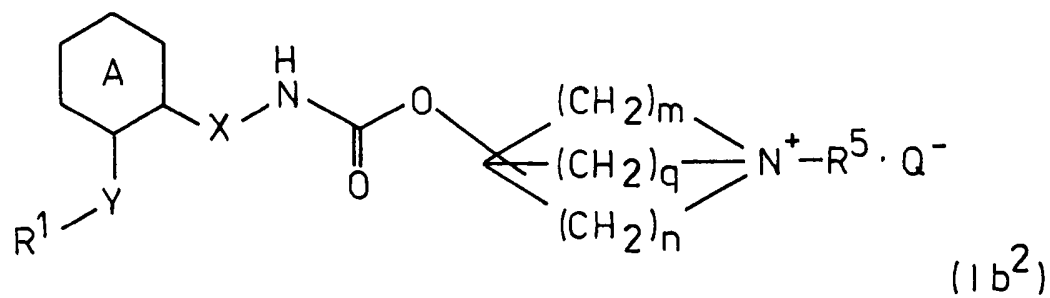
Valon

szabadalmi ügyvivő

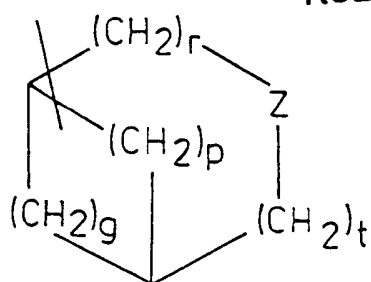
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



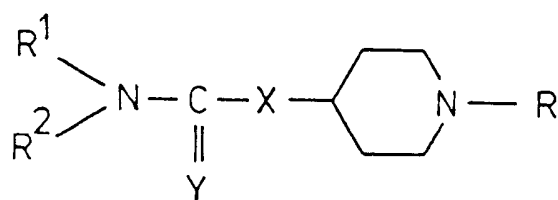
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



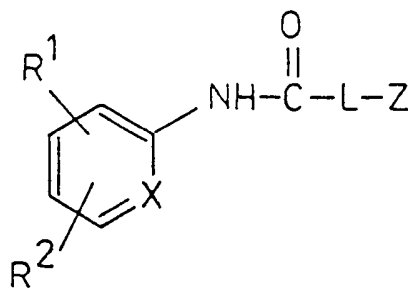
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



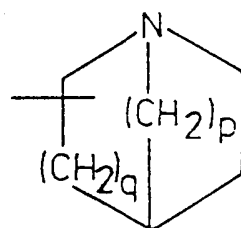
(IIc)



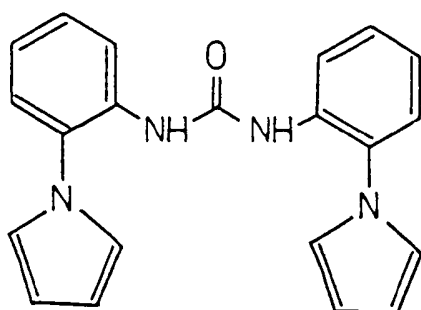
(1)



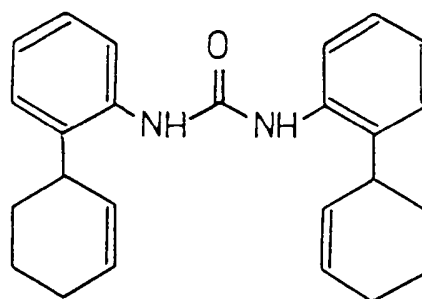
(2)



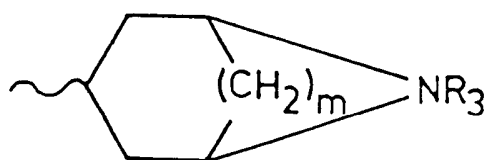
(3)



(4)



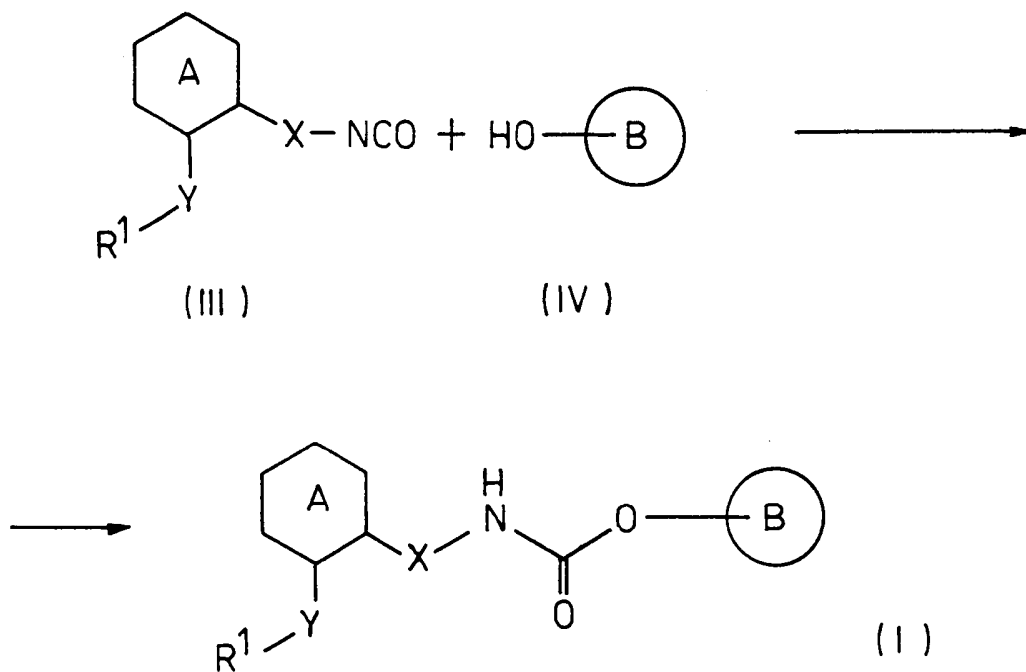
(5)



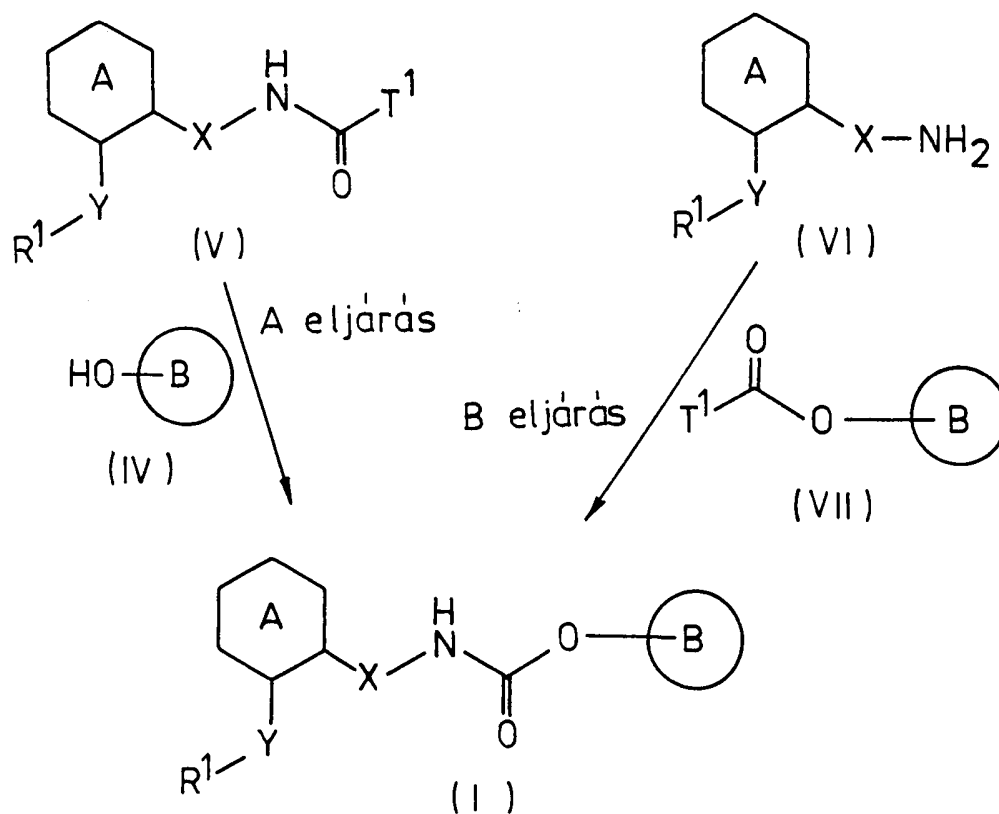
(6)

1. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

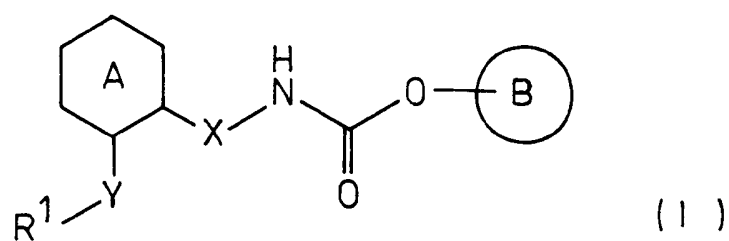
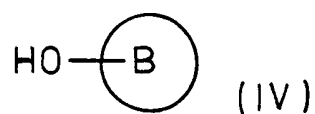
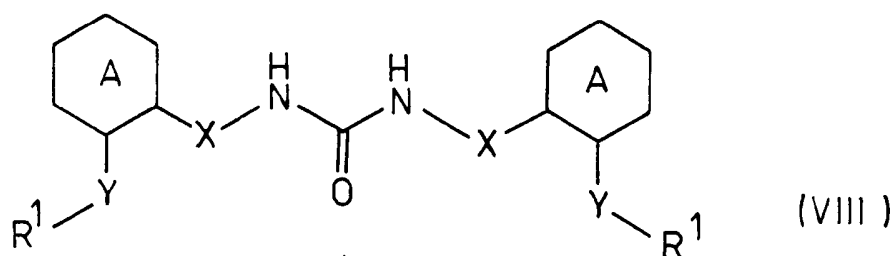


2. Reakcióvázlat

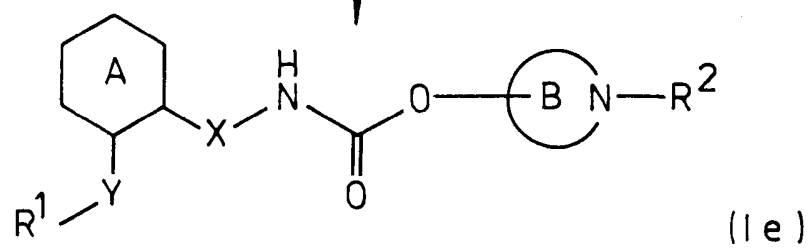
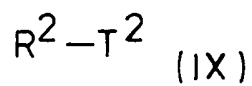
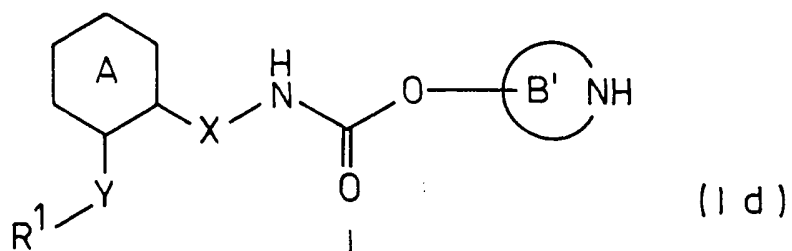


3. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



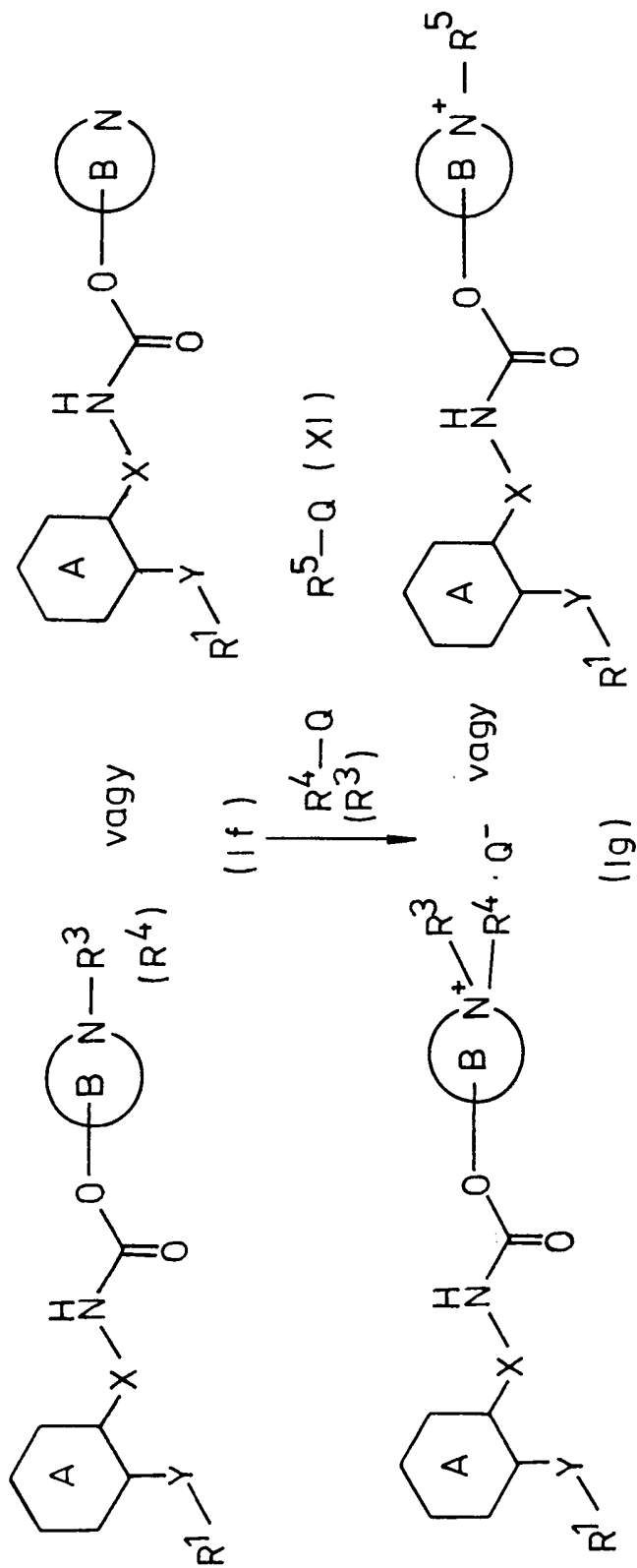
4. Reakcióvázlat



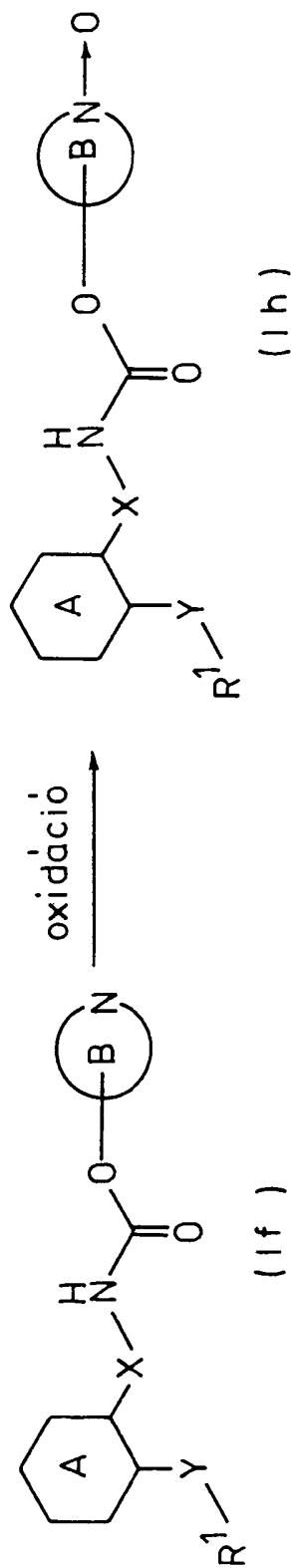
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

6/7

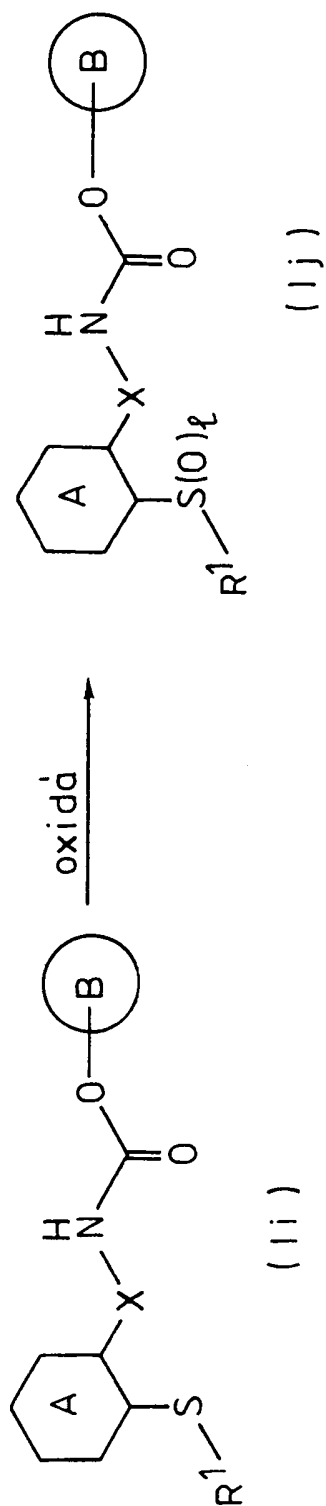
5. Reakcióvázlat



6. Reakcióvázlat



6. Reakcióvázlat folytatása



7. Reakcióvázlat

