

8755/95
s-23

75303

61.745/SZE

KIVONAT

N-szubsztituált azaheterociklusos karbonsavak és észterek, eljára előállításukon valószínűleg a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

Novo Nordisk A/S, BAGSVAERD, DÁNIA

A bejelentés napja: 1994. 06. 22.

Elsőbbsége: 1993. 06. 23. (0746/93)

DÁNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DK94/00253

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/00486

A találmány tárgya ~~egy, az (I) általános képlettel rendelkező/vegyület, mely~~
ahol a helyeken
azzal jellemezhető, hogy benne A szerkezete a II. ábrán látható,

R¹ jelentése telített vagy telítetlen öt vagy hattagú karbociklusos gyűrű, mely
adott esetben szubsztituálva van egy vagy két halogénatommal, 1 - 4 szén-
atomot tartalmazó, egyenesláncú vagy elágazásos alkil-csoport, fenil-csoport,
fenil-csoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoport vagy
fenil-csoporttal szubsztituált 2 - 4 szénatomot tartalmazó alkenil-csoport, ahol
a fenil-csoportok adott esetben egy halogénatommal, egy 1 - 4 szénatomot
tartalmazó alkil-csoporttal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal
vagy trifluor-metil-csoporttal vannak szubsztituálva, és amely telített vagy telí-

tetlen, öt vagy hattagú karbociklusos gyűrű adott esetben egybeépül egy benzo-gyűrűvel;

R² jelentése hidrogénatom, 1 - 8 szénatomot tartalmazó, egyenesláncú vagy elágazó alkil-csoport; 2 - 8 szénatomot tartalmazó, egyenesláncú vagy elágazó alkenil-csoport; fenil-csoport; fenil-csoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoport; vagy fenil-csoporttal szubsztituált 2 - 4 szénatomot tartalmazó alkenil-csoport, ahol a fenil-csoportok adott esetben egy halogénatommal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoporttal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal vannak szubsztituálva;

R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom, vagy együtt egy kötést alkotnak;

X jelentése hidroxil-csoport vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport;

n jelentése 0, 1 vagy 2;

m jelentése 2, 3 vagy 4;

azzal a kikötéssel, hogy amikor A szerkezete a III. ábrán látható, vagy amikor A a III. ábrán látható szerkezetű vegyületek egyike, akkor R¹ és R² nem lehet egyszerre olyan fenil-csoport, mely adott esetben egy halogénatommal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoporttal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal van szubsztituálva.

A találmány szerzői megjátszották a gamma-aminomászolgatvány-
tanterv szerinti szerkezetű vegyületek egyike, akkor R¹ és R² nem lehet egyszerre
olyan fenil-csoport, mely adott esetben egy halogénatommal, egy 1 - 4 szénatomot
tartalmazó alkil-csoporttal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal vagy
trifluor-metil-csoporttal van szubsztituálva.

jelölő ábra (I) (II) (III)

3755/45

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



A

61.745/SZE

BEJELENTÉSI PÉLDÁNY

N-szubsztituált azaheterociklusos karbonsavak és észterek, eljárás előállításukra,
valamint a vegyületek tartalmának vizsgálási eljárások

Novo Nordisk A/S, BAGSVAERD, DÁNIA

Feltalálók: LAU Jesper, FARUM,
PETERSEN Hans, VANLOSE,
ANDERSEN Knud Erik, SMÖRUM,
SORENSEN Per Olaf, FREDERIKSBERG,
LUNDT Behrend Friedrich, KOKKEDAL,
DÁNIA

A bejelentés napja: 1994. 06. 22.

Elsőbbsége: 1993. 06. 23. (0746/93)

DÁNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DK94/00253

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/00486

A találmány tárgya

A találmány olyan újszerű N-szubsztituált azaheterociklusos karboxilsavakkal és azok észtereivel kapcsolatos, amelyekben egy szubsztituált alkil-lánc alkotja az N-szubsztituens egy részletét. Ezenkívül a találmány kapcsolatos ezen vegyületek sóival, e vegyületek előállítására vonatkozó módszerekkel, e vegyületeket tartalmazó készítményekkel és azok alkalmazásával a gamma-aminobutírsav neurotransmissziós rendszerének abnormális működésének klinikai kezelésben.

A találmány háttere

Az utóbbi években sok gyógyszerészeti kutatást végeztek a gamma-aminobutírsavval (a továbbiakban csak GABA (gamma-aminobutyric acid)), az emlősök központi idegrendszerében lévő gátló neurotranszmitterrel kapcsolatban.

A GABA felvétel gátlása ezen neurotranszmitter fokozott elérhetőségét idézi elő a szinaptikus hasadéokban, és így növeli a GABA ergikus aktivitását. A GABA megnövekedett ergikus aktivitása hasznos lehet olyan betegségek kezelésében, mint amilyen például az idegesség, a fájdalom, az epilepszia, valamint az izomzati és mozgási rendellenességek (lásd például: P. Krogsgaard-Larsen és munkatársai, Progress in Medicinal Chemistry, 1985, 22, 68-112).

A GABA-nak a szinaptikus hasadékból való és a preszinaptikus idegvégződésekre valamint a glia-sejtekbe történő felvételének egy jól ismert és hatásos inhibitora például a 3-piperidin-karboxilsav (nipekotsav). Mivel azonban ez a vegyület eléggé poláros és ezért nem tudja átlépni a vér-liquorgátat, így maga a 3-piperidin-karboxilsav gyakorlatilag nem használható fel gyógyszerként.

A 4383999-es számú és a 4514414 számú amerikai szabadalomban, valamint az EP 236342 és az EP 231996 számú szabadalmakban úgy írják le az N-(4,4-di-

szubsztituált-3-butenil)-azaheterociklusos karboxilsavak egyes származékait, mint GABA felvétel inhibitorokat. Az EP 342635 és az EP 374801 számú szabadalmakban az olyan N-szubsztituált azaheterociklusos karboxilsavakról állítják, hogy azok GABA felvétel inhibitorok, amelyekben egy oxim-éter-csoport illetve egy vinil-éter-csoport képezi az N-szubsztituens egy részletét. A WO 9107389 és a WO 9220658 számú szabadalmakban N-szubsztituált azaciklusos karboxilsavakat írnak le GABA felvétel inhibitorokként. Az EP 221572 számú szabadalom szerint az 1-aril-oxialkil-piperidin-3-karboxilsavak gátolják a GABA felvételt.

Yunger, L.M. és munkatársai szerint (J. Pharm. Exp. Ther. 1984, 228, 109, az N-(4,4-difenil-3-butén-1-il)-nipekotsav (jele: SK&F 89976A), az N-(4,4-difenil-3-butén-1-il)-guvacin (jele: SK&F 100330A), az N-(4,4-difenil-3-butén-1-il)-homo-β-prolin (jele: SK&F 100561A) és az N-(4-fenil-4-(2-tienil)-3-butén-1-il)-nipekotsav (jele: SK&F 100604J) orálisan aktív inhibitorai a GABA felvételnek. Ezek az adatok összefoglalva megtalálhatók Krogsgaard-Larsen, P. és munkatársai cikkében, Epilepsy Res. 1987, 77 - 93.

A találmány leírása

A találmány olyan újszerű N-szubsztituált azaheterociklusos karboxilsavakkal és azok észtereivel kapcsolatos, melyek általános szerkezetét az (I) általános képlet írja le, ahol A szerkezete a II. ábrán látható,

ahol

- R¹ jelentése telített vagy telítetlen öt vagy hatlagú karbociklusos gyűrű, mely adott esetben szubsztituálva van egy vagy két halogénatommal, 1 - 4 szénatomot tartalmazó, egyenesláncú vagy elágazásos alkil-csoport, fenil-csoport, fenil -csoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoport vagy fenil-csoporttal szubsztituált 2 - 4 szénatomot tartalmazó alkenil-csoport, ahol a fenil-csoportok adott esetben egy halogénatommal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoporttal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal vannak szubsztituálva, és amely telített vagy telítetlen, öt vagy hatlagú karbociklusos gyűrű adott esetben egybeépül egy benzo-gyűrűvel;
- R² jelentése hidrogénatom, 1 - 8 szénatomot tartalmazó, egyenesláncú vagy elágazásos alkil-csoport, 2 - 8 szénatomot tartalmazó, egyenesláncú vagy elágazásos alkenil-csoport, fenil-csoport, fenil-csoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoport vagy fenil-csoporttal szubsztituált 2 - 4 szénatomot tartalmazó alkenil-csoport, ahol a fenil-csoportok adott esetben egy halogénatommal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoporttal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal vannak szubsztituálva;
- R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom, vagy együtt egy kötést alkotnak;
- X jelentése hidroxil-csoport vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport;
- n jelentése 0, 1 vagy 2;
- m jelentése 2, 3 vagy 4;

azzal a kikötéssel, hogy amikor A szerkezete a III. ábrán látható, vagy amikor A a III. ábrán látható szerkezetű vegyületek egy sója, akkor R^1 és R^2 nem lehet egyszerre olyan fenil-csoport, mely adott esetben egy halogénatommal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoporttal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal van szubsztituálva.

Az (I) általános képlettel jellemezhető vegyületek geometriai és optikai izomerek formájában is létezhetnek, és minden ilyen izomer és azok tetszőleges keveréke szintén a találmány részét képezi. Az izomereket szokásos eljárások segítségével lehet elkülöníteni, mint amilyenek például a kromatográfiás eljárások vagy a megfelelő sók frakcionális kristályosítása.

A találmány vegyületi adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók formájában is előfordulhatnak, vagy - amikor a karboxilsav-csoport nincs észterezve - gyógyszerészetileg elfogadható fémsók vagy - adott esetben alkilezett - ammónium-sók formájában is.

Az ilyen sók közé tartoznak az olyan szervetlen és szerves savaddíciós sók, mint például a sósav sói, a brómsav sói, a szulfát-sók, az acetát-sók, a foszfát-sók, a ftalát-sók, a fumarát-sók, a maleát-sók, a citrát-sók, a laktát-sók, a tartarát-sók, az oxalát-sók, valamint más hasonló, gyógyszerészetileg elfogadható szervetlen vagy szerves savaddíciós sók, és ide tartoznak azok a gyógyszerészetileg elfogadható sók is, melyeket felsorol a Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), melyek a hivatkozás révén részét képezik a találmánynak.

A találmány egy előnyben részesített megtestesülésekor az R^1 definíciójában szereplő 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoport metil-csoport vagy etil-csoport, és az 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport metoxi-csoport vagy etoxi-csoport, és

az R^2 definíciójában szereplő 1 - 8 szénatomot tartalmazó alkil-csoport metil-csoport, etil-csoport, propil-csoport, butil-csoport, pentil-csoport vagy ezek izomerei, az 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoport metil-csoport vagy etil-csoport, és az 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport metoxi-csoport vagy etoxi-csoport, X jelentése metoxi-csoport, etoxi-csoport, izopropoxi-csoport vagy n-propoxi-csoport, és n értéke 1 vagy 2, m értéke pedig 2 vagy 3.

Az (I) általános képlettel jellemezhető vegyületeknek nagyobb lipofilicitásuk van - így jobban elérhetőek az agy számára - és egyben sokkal nagyobb affinitást mutatnak a GABA felvételi helyekkel szemben mint a korábbi, N-szubsztituens nélküli vegyületek (például a nipekotsav és a guvacin).

Kiderült, hogy az (I) általános képlettel jellemezhető újszerű vegyületek, melyek gátolják a GABA felvételét a szinaptikus hasadékból, hasznos gyógyszerészeti tulajdonságokkal rendelkeznek a központi idegrendszerben, mivel szelektíven fokozzák a GABA ergikus aktivitását. Az (I) általános képlettel jellemezhető vegyületek felhasználhatók például a fájdalmak, az idegesség, az extrapirimidális diskinesia, az epilepszia, valamint bizonyos izomrendszeri és mozgási rendellenességek kezelésében. Ezenkívül hasznosak lehetnek mint nyugtatók, hipnotikus- és antidepressziós szerek.

Az (I) általános képlettel jellemezhető vegyületek a következő eljárásokkal állíthatók elő:

A eljárás:

Egy (II) általános képlettel jellemezhető vegyületet, ahol A, n és m jelentése a fenti és Y egy megfelelő távozó-csoport, mint amilyen például egy halogénatom, a p-toluén-szulfonát vagy a mezilát, reagáltatunk a (III) általános képlettel jellemezhető vegyületcsoport egy azaheterociklusos vegyületével, ahol R^3 , R^4 és X jelentése a fenti. Ezt az alkilezési reakciót végbevihetjük acetonban, dibutil-éterben, 2-butanonban, tetrahidrofuránban, metil-izobutil-etonban, izopropil-acetátban vagy toluénben egy bázis, például kálium-karbonát és egy katalizátor, például egy alkálifém-jodát jelenlétében olyan hőmérsékleten, ami nem haladja meg az oldószer visszafolytatási hőmérsékletét, és a reakció ideje 1 - 200 óra.

B eljárás:

Egy (IV) általános képlettel jellemezhető vegyületet, ahol A és n jelentése a fenti, reagáltatunk az (V) általános képlettel jellemezhető vegyületcsoport egy vegyületével, ahol R^3 , R^4 , m és X jelentése a fenti és Z egy megfelelő távozó-csoport, mint amilyen például egy halogénatom, a p-toluén-szulfonát vagy a mezilát. Ezt az alkilezési reakciót végbevihetjük acetonban, dibutil-éterben, 2-butanonban, tetrahidrofuránban, metil-izobutil-etonban vagy toluénben egy bázis, például kálium-karbonát vagy nátrium-hidrid jelenlétében olyan hőmérsékleten, ami nem haladja meg az oldószer visszafolytatási hőmérsékletét, és a reakció ideje 1 - 200 óra.

A (II), (III) és (IV) általános képlettel jellemezhető vegyületek szakemberek számára jól ismert eljárások segítségével állíthatók elő. Az (V) általános képlettel

jellemezhető vegyületek az EP 374801 számú szabadalomban leírt eljárás szerint állíthatók elő.

Bizonyos körülmények között szükség lehet rá, hogy megfelelő védőcsoportokkal levédjük a fenti folyamatok közttermékeit, például a (III) vagy az (V) általános képlettel jellemezhető vegyületcsoport egyes vegyületeit. A karboxilsav-csoport például észterezhető. Az ilyen védőcsoportok felvitelének és eltávolításának leírása megtalálható a következő műben: "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green és P.G.M. Wuts, második kiadás (John Wiley, 1991).

Farmakológiai módszerek

A találmány vegyületeinek a [^3H]-GABA felvétel in vitro gátlására vonatkozó értékeinek becslése lényegében Fjalland módszere szerint történhet (Acta Pharmacol. Toxicol. 1978, 42, 73 - 76).

Hím wistar patkány kérgi szövetet kézzel óvatosan homogenizálunk egy üveg/PTFE homogénezőt felhasználva, tízszeres térfogatú 0,32 M koncentrációjú szacharózban. A mintát 60 percen keresztül inkubáljuk 30 C° hőmérsékleten olyan 40 mM-os trisz-sósav pufferben (pH = 7,5 30 C° hőmérsékleten), amelyik 120 nM nátrium-kloridot, 9,2 nM kálium-kloridot, 4 mM magnézium-szulfátot, 2,3 nM kalcium-kloridot és 10 mM glükózt tartalmaz.

Néhány kiválasztott vegyület GABA felvétel gátlására vonatkozó értékeit az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

A [^3H]-GABA felvétel gátlása

példa száma	IC ₅₀ (nM) in vitro
1	4500
2	325
3	6400
4	338
5	495
6	2000
7	263
8	150
9	100
10	>3000
11	113

A fenti adatok alapján érthető, hogy az alkalmazandó dózis függ az alkalmazott (I) általános képlettel jellemezhető vegyülettől, a beadás módjától, valamint a kívánt terápiától. Általában azonban kielégítő eredményt kapunk, ha az alkalmazott (I) általános képlettel jellemezhető vegyület mennyisége körülbelül 0,5 mg és 1000 mg közé, előnyösebben 1 mg és 500 mg közé esik, előnyösen napi 1 - 5 alkalommal beadva, esetleg késleltetett dózis formájában. Az orális beadásra alkalmas dózis-egységekben az alkalmazott (I) általános képlettel jellemezhető vegyület mennyisége általában körülbelül 0,5 mg és 1000 mg közé, előnyösebben 1 mg és 500 mg közé esik, és az elegyítve van egy gyógyszerészeti hordozóval vagy oldószerrel.

Az (I) általános képlettel jellemezhető vegyületek beadhatók gyógyszerészeti-
leg elfogadható savaddíciós sók, vagy amikor lehetséges, fémsók vagy kis szén-
atomszámú alkilammónium-sók formájában.

A találmány ezen kívül megad olyan gyógyszerkészítményeket, melyek az (I)
általános képlettel jellemezhető vegyületeket vagy annak gyógyszerészetileg elfo-
gadható sóit tartalmazzák, általában egy gyógyszerészeti hordozóval vagy oldószer-
rel elegyítve. A találmány vegyületeit tartalmazó gyógyszerkészítmények hagyomá-
nyos eljárásokkal állíthatók elő, szokásos formában, mint például kapszulák, tablet-
ták, oldatok vagy szuszpenziók alakjában.

Az alkalmazott gyógyszerészeti hordozó lehet hagyományos szilárd vagy fo-
lyékony hordozóanyag. A szilárd hordozókra példa a laktóz, a terra abla, a szacha-
róz, a talk, a zselatin, az agar, a pektin, az akácia, a magnézium-sztearát és a szte-
arinsav. A folyékony hordozókra példa a mogoró-olaj, az oliva olaj, a víz és a sziru-
pok.

Hasonlóan, a hordozó vagy az oldószer tartalmazhat bármilyen, szakemberek
számára jól ismert készletetösszereket, mint amilyen például a gliceril-monosztearát
vagy a gliceril-disztearát, amely anyagokat tartalmazhatja önmagukban, vagy egy
viasszal elegyítve.

Ha orális alkalmazásra szilárd hordozót használunk, a készítményt tablettáz-
hatjuk, por vagy pirula formájában kemény zselatin kapszulába tölthetjük, vagy piru-
lák vagy pasztillák alakjában is előállíthatjuk. A szilárd hordozó mennyisége eseten-
ként erősen változhat, de körülbelül 25 mg és 1 g közé esik. Ha folyékony hordozót
használunk, a készítményt előállíthatjuk szirup, emulzió, lágy zselatin kapszula vagy

steril, injekciózásra alkalmas folyadék formájában, mint amilyen például egy vizes vagy vízmentes folyékony szuszpenzió vagy oldat.

A találmány vegyületeit tartalmazó gyógyszerkészítményeket általában egy-ségdózisok formájában állítjuk elő, melyek dózisegységeként 50 - 200 mg aktív hatóanyagot tartalmaznak egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval illetve a mellett.

A találmány vegyületeinek napi adagja 1 - 500 mg/nap, tehát körülbelül 100 mg dózisegységeként, amikor a kezelés alanyának, például egy embernek gyógyszerként adjuk azt be.

Egy tipikus tabletta, amit szokásos tablettakészítési eljárásokkal állíthatunk elő, a következő összetevőket tartalmazza:

Mag:

Aktív vegyület (szabad vegyület vagy annak egy sója)	100 mg
Kolloidális szilikon-dioxid (Aerosil®)	1,5 mg
Mikrokristályos cellulóz (Avicel®)	70 mg
Módosított cellulóz gumi (Ac-Di-Sol®)	7,5 mg
Magnézium-sztearát	

Bevonat:

HPMC	kb. 9 mg
*Mywacett® 9-40T	kb. 0,9 mg

* A filmbevonáshoz használt képlékenyítő acilált monoglicerid.

A beadás módja tetszőleges lehet, amíg az hatékonyan juttatja az aktív vegyületet a megfelelő illetve kívánt helyre, így például lehet orális vagy parenterális, például rektális, transzdermális, szubkutáns, intravénás, intramuszkuláris vagy intranazális. Az előnyben részesített beadási mód az orális út.

Példák

Az (I) általános képlettel jellemezhető vegyületek előállítására vonatkozó eljárásokat tovább illusztrálják az alábbi példák, anélkül azonban, hogy azok bármiben is korlátoznák a találmány érvényességi területét.

A továbbiakban a vékonyréteg kromatográfia rövidítésére a TLC jelet használjuk (thin layer chromatography), a THF jelölés a tetrahidrofuránt jelenti, a CDCl_3 jelentése deuterio kloroform és a DMSO-d_6 jelentése hexadeuterio-dimetil-szulfoxid. A vegyületek szerkezetét vagy összetétel-vizsgálattal, vagy NMR vizsgálattal ellenőrizzük, ahol a címvegyület karakterisztikus protonjaihoz tartozó csúcsokat megadjuk, ahol az szükséges. Az NMR eltolódásokat (delta) ppm egységekben adjuk meg. Az O.p. jelölés jelentése olvadáspont, értékét $^{\circ}\text{C}$ -ban adjuk meg. Az oszlop kromatográfiát a W.C.Still és munkatársai által leírt (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923 - 2925) eljárás alkalmazásával végezzük el Merck szilikagél 60 - on (Art. 9385). A kiindulási vegyületek vagy eleve ismert vegyületek, vagy olyan vegyületek, melyek ismert módszerek felhasználásával könnyen előállíthatók.

1. példa

1-(2-(3-fenil-1-propiloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-hidroklorid

Nitrogén atmoszféra alá helyezett, 25 ml toluénben lévő 5,0 g (37 mmol) 3-fenil-1-propanol állandó keverés alatt lévő oldatához 1,5 g (37 mmol, 60 % olajdiszperzió) nátrium-hidridet adunk cseppenként. Az elegyet 30 percen keresztül keverjük szobahőmérsékleten, majd visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük 45 percen keresztül. A reakcióelegyet hűlni engedjük, és újabb adag nátrium-hidridet (1,5 g, 37 mmol, 60 % olajdiszperzió), majd 25 ml toluént adunk hozzá. Az így keletkező szuszpenziót visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük 15 percen keresztül, majd hűlni engedjük. A hőmérsékletet végig 40 C° alatt tartva 12,6 g (37 mmol, EP374801) 1-(2-bróm-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észter-hidrobromidot adunk részletenként a rendszerhez. A reakcióelegyet 3 napon keresztül keverjük, majd 3 hétre magára hagyjuk. A reakcióelegyet 200 ml vízbe öntjük, és 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist 5 %-os citromsav oldattal extraháljuk (3 x 100 ml). Az összeöntött savas fázisokat 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az etil-acetátot eltávolítjuk. A vizes fázishoz a 8-as pH eléréséig 4 N nátrium-hidroxid oldatot adunk, majd azt 2 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az összeöntött szerves extraktumokat telített nátrium-bikarbonát oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 3,2 g mennyiségben megkapjuk az 1-(2-(3-fenil-1-propiloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert egy olaj formájában.

A fenti észtert (3,2 g, 10 mmol) 10 ml etanolban oldjuk, majd 2,5 ml 12 N nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. Az elegyet 3 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. Ezután előbb fölöslegben lévő tömény sósavat, majd 300 ml diklórometánt adunk a reakcióelegyhez. Az elegyet nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy megkapjunk egy olyan visszamaradó anyagot, amit aztán acetonnal kétszer újra párologtatunk. A visszamaradó anyagot aceton és etil-acetát elegyből kikristályosítjuk, majd acetonból újrakristályosítjuk, hogy 1,1 g mennyiségben megkapjuk a címvegyületet egy szilárd anyag formájában.

O.p.: 115 - 117 C°.

A $C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C: 60,6 %; H: 8,1 %; N: 4,2 %

Talált: C: 60,7 %; H: 8,1 %; N: 3,9 %

2. Példa

(R)-1-(2-(2-benzil-benziloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-hidroklorid

Nitrogén atmoszféra alá helyezett, 125 ml száraz tetrahidrofuránban lévő 5,0 g (25 mmol) 2-benzil-benzil-alkohol állandó keverés alatt lévő oldatához részletenként 2,1 g (53 mmol, 60 % olajdiszperzió) nátrium-hidridet adunk. A reakcióelegyet visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük 1 órán keresztül, majd szobahőmérsékletűre engedjük hűlni 30 perc alatt. Az elegyhez 8,6 g (25 mmol, EP 374801) (R) -1-(2-

-bróm-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észter-hidrobromidot adunk, majd az így keletkező reakcióelegyet 2 napon keresztül keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 100 ml tetrahidrofuránnal hígítjuk és szűrjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy egy olajos visszamaradó anyagot kapjunk, amit oszlop kromatográfiával tisztítunk (700 g, heptán/etil-acetát = 1/1), hogy 0,8 g mennyiségben megkapjuk az (R)-1-(2-(2-benzil-benziloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert egy olaj formájában.

A fenti észtert (0,8 g, 2,1 mmol) 10 ml etanolban oldjuk, majd 3,1 ml 2 N nátrium-hidroxidot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Ezután fölöslegben lévő tömény sósavat adunk a reakcióelegyhez, majd pedig diklór-metánt. A reakcióelegyet vákuumban koncentrálnak, majd vizet és diklór-metánt adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy megkapjunk egy habos visszamaradó anyagot, amit diklór-metánnal újra elpárologtatunk, hogy 0,65 g mennyiségben megkapjuk a címvegyületet egy amorf szilárd anyag formájában.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,83 (brs, 2H); 4,03 (s, 2H); 4,53 (s, 2H).

A $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ képlet alapján:

Számított: C: 67,8 %; H: 7,2 %; N: 3,6 %

Talált: C: 68,2 %; H: 7,5 %; N: 3,4 %

3. Példa

(R)-1-(2-((1-fenil-2-naftil)-metoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-hidroklorid

10 ml (10 mmol) tetrahidrofuránban lévő 1,0 M lítium-alumínium-hidrid oldatot nitrogén atmoszféra alá helyezünk, és cseppenként 10 ml száraz tetrahidrofuránban lévő 2,4 g (10 mmol, Synthesis 1983, 105) 1-fenil-2-naftalén-karboxilsavat adunk hozzá. Miután az adagolás befejeződik, a reakcióelegyet 30 percen keresztül keverjük szobahőmérsékleten, majd 30 percen keresztül visszafolyatási hőmérsékleten. A reakcióelegyet hűlni engedjük, majd egymás után előbb 0,4 ml vizet, azután 0,4 ml 4 N nátrium-hidroxid oldatot, végül pedig 1,2 ml vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen keresztül keverjük szobahőmérsékleten, dietil-éterrel hígítjuk, és szűrjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot pedig toluénben oldjuk. Az így keletkező oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 3,2 g mennyiségben megkapjuk a nyers (1-fenil-2-naftil)-metanolt.

A fenti alkoholt (2,3 g) 10 ml toluénben oldjuk, és 1,0 ml tionil-bromidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten, visszafolyatási hőmérsékletre hevítjük 10 percre, végül pedig 30 percen keresztül keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 75 ml toluénnal hígítjuk, 10 %-os nátrium-bikarbonát oldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy megkapjuk a nyers (1-fenil-2-naftil)-metil-bromidot.

20 ml száraz etilén-glikolt nitrogén atmoszféra alatt jégfürdőbe helyezünk, és cseppenként 6,0 ml hexánban lévő 2,5 M n-butil-lítium oldatot adunk hozzá. Amikor az adagolás befejeződik, a reakcióelegyet 15 percen keresztül keverjük, és a fenti nyers bromid-vegyület 5 ml ciklohexánban lévő oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet

szobahőmérsékleten 2 napon keresztül keverjük, 50 ml vízzel hígítjuk és 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert pedig vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot oszlop kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (100 g, heptán/etil-acetát = 3/2), hogy 2,3 g mennyiségben megkapjuk a 2-((1-fenil-2-naftil)-metoxi)-etanolt egy olaj formájában.

A fenti alkohol (2,3 g, 8,3 mmol) 50 ml száraz dietil-éterben lévő elegyéhez állandó keverés közben 2,9 ml trietil-amint adunk. Ezután 10 ml száraz dietil-éterben lévő 0,96 ml metán-szulfonil-kloridot adunk az elegyhez cseppenként. Amikor az adagolás befejeződik, a reakcióelegyet 90 percen keresztül keverjük, majd 20 ml vizet adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy megkapjunk egy nyers mezilátot, amit azután 50 ml acetonban oldunk. A reakcióelegyhez 3,8 g (12,4 mmol) (R)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észter-tartarátot és 2,9 g (21 mmol) kálium-karbonátot adunk, és a reakcióelegyet visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük 4 napon keresztül. A lehűtött oldatot szűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy megkapjunk egy visszamaradó anyagot, amit oszlop kromatográfiával tisztítunk szilikagélen (150 g, heptán/etil-acetát = 1/1). Ez az eljárás 3,0 g mennyiségű (R)-1-(2-((1-fenil-2-naftil)-metoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert ad egy olaj formájában.

A fenti észtert (3,0 g, 7,2 mmol) 20 ml etanolban oldjuk, majd 5,4 ml 4 N nátrium-hidroxid oldatot adunk a reakcióelegyhez. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. Ezután 2,4 ml tömény sósavat adunk hozzá, majd pedig 300 ml diklór-metánt. A fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A

visszamaradó anyagot acetonnal újra párologtatjuk, hogy 2,5 g mennyiségben megkapjuk a címvegyületet egy szilárd anyag formájában.

O.p.: 153 - 155 C°.

A $C_{25}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ képlet alapján:

Számított: C: 70,5 %; H: 6,6 %; N: 3,3 %

Talált: C: 70,1 %; H: 6,7 %; N: 3,1 %

4. Példa

(R)-1-(2-(2-fenil-benziloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-hidroklorid

25 ml száraz tetrahidrofuránban lévő 1,0 g (25 mmol) lítium-alumínium-hidrid oldatot nitrogén atmoszféra alá helyezünk, és cseppenként 5,0 g (25 mmol) 2-bifenil-karboxilsavat adunk hozzá. Miután az adagolás befejeződik, a reakcióelegyet 30 percen keresztül keverjük szobahőmérsékleten, majd 30 percen keresztül visszafolyatási hőmérsékleten. A reakcióelegyet hűlni engedjük, majd egymás után előbb 1,0 ml vizet, azután 1,0 ml 4 N nátrium-hidroxid oldatot, végül pedig 3,0 ml vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet 50 ml dietil-éterrel hígítjuk és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a visszamaradó anyagot toluénnel újra párologtatjuk. A visszamaradó olajos anyaghoz óvatosan hozzáadunk 5 ml tionil-kloridot, és a reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. A tionil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítjuk, hogy egy olyan visszamaradó anyagot kapjunk, amit azután toluénben oldunk. A

szerves oldatot 10 %-os nátrium-bikarbonát oldattal mossuk, majd szárítjuk. Az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk, hogy 4,0 g mennyiségben megkapjuk a nyers 2-bifenil-metil-kloridot.

Nitrogén atmoszféra alatt lévő, jégfürdőbe helyezett 20 ml száraz etilén-glikolhoz 10 ml hexánban lévő 2,5 M butil-lítium oldatot adunk cseppenként. Amikor az adagolás befejeződik, a reakcióelegyet 30 percen keresztül keverjük, és hozzáadjuk a fenti nyers klorid-vegyületet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 napon keresztül keverjük, 100 ml vízzel hígítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószeret pedig vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot oszlop kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (200 g, heptán/etil-acetát = 3/2), hogy 2,2 g mennyiségben megkapjuk a 2-(2-fenil-benzoliloxi)-etanolt egy olaj formájában.

A fenti alkohol (2,2 g, 10 mmol) 20 ml száraz tetrahidrofuránban lévő oldatát nitrogén atmoszféra alatt jégfürdőbe tesszük. 4,0 ml (10 mmol) hexánban lévő 2,5 M n-butil-lítium oldatot adunk cseppenként a reakcióelegyhez, és amikor az adagolás befejeződött, a reakcióelegyet 15 percen keresztül keverjük. Ezután 1,1 g (10 mmol) metán-szulfonil-kloridot adunk hozzá, eltávolítjuk a jégfürdőt, és a reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. Az illékony anyagokat vákuumban elpárologtatjuk, majd 50 ml acetont, 4,6 g (15 mmol) (R)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észter-tartarátot és 3,5 g (25 mmol) kálium-karbonátot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük 6 napon keresztül, hűlni engedjük és szűrjük. Az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk, és az így visszamaradó anyagot oszlop kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (200 g, heptán/etil-acetát = 3/2). Ez az

eljárás 1,9 g (R)-1-(2-(2-fenil-benziloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert ad egy olaj formájában.

A fenti észtert (1,9 g, 5,2 mmol) 15 ml etanolban oldjuk, és 3,9 ml 4 N nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. Ezután 2 ml tömény sósavat adunk az elegyhez, majd pedig 250 ml diklór-metánt. A fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 5 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot acetonnal újra párologtatjuk, majd acetonból kikristályosítjuk, hogy 1,3 g mennyiségben megkapjuk a címvegyületet egy szilárd anyag formájában.

O.p.: 148 - 149 C°.

A $C_{21}H_{25}NO_3 \cdot HCl$ képlet alapján:

Számított: C: 67,1 %; H: 7,0 %; N: 3,7 %

Talált: C: 67,2 %; H: 7,0 %; N: 3,4 %

5. Példa

E-(R)-1-(2-((2,3-difenil-2-propén-1-il)-oxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-
-hidroklorid

9,7 g (50 mmol) 1,2-difenil-1-propén, 8,9 g (50 mmol) N-bróm-szukcinimid, 0,1 g dibenzoil-peroxid és 50 ml tetraklór-metán elegyét visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük 21 órán keresztül. Az elegyet hidegen szűrjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 13,1 g mennyiségben megkapjuk a 3-bróm-1,2-difenil-1-

-propént E/Z izomerek elegyeként.

40 ml, inert atmoszféra alatt lévő etilén-glikolt jégfürdőn lehütünk, és óvatosan 23 ml (58 mmol) hexánban lévő 2,5 M n-butil-lítium oldatot adunk hozzá. 20 percen keresztül tartó, szobahőmérsékleten való keverés után az elegyhez hozzáadjuk a fenti, kis mennyiségű ciklohexánban feloldott bromidot. Miután a hexánt nitrogénnek a reakcióelegyen való átvezetésével eltávolítjuk, a reakcióelegyet további 5 órán keresztül keverjük. Ezután 75 ml vizet adunk a rendszerhez, majd azt 3 x 75 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat 25 ml vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot pedig oszlop kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (300 g, n-heptán/etil-acetát = 7/3), hogy 6,2 g mennyiségben kapjunk Z-2-((2,3-difenil-2-propén-1-il)-oxi)-etanolt és 2,7 g mennyiségben E-2-((2,3-difenil-2-propén-1-il)-oxi)-etanolt.

A fenti E-alkohol (2,5 g, 10 mmol) vízmentes tetrahidrofuranban lévő oldatához 4,0 ml (10 mmol) hexánban lévő, 2,5 M n-butil-lítiumot adunk 0 C° hőmérsékleten. A reakcióelegyet 0 C° hőmérsékleten 10 percen keresztül keverjük, majd 1,9 g (10 mmol) 4-metil-benzén-szulfonil-kloridot adunk hozzá, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Miután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot 25 ml acetonban oldjuk, és 2,4 g (15 mmol)

(R)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert és 2,5 g (18 mmol) kálium-karbonátot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 7 napon keresztül keverjük, szűrjük, és az oldószert a szűrletből vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 30 ml toluénben oldjuk, és az így keletkező oldatot 1 N sósavval extraháljuk. A vizes fázist 10 ml etil-acetáttal mossuk, pH-ját szilárd kálium-karbonáttal 10-re állítjuk be, és

3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az összeöntött etil-acetátot tartalmazó fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert pedig vákuumban elpárologtatjuk, hogy 1,0 g mennyiségben megkapjuk a nyers észtert. A toluént tartalmazó fázist 10 %-os kálium-karbonát oldattal semlegesítjük, a szerves fázist pedig nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy további 4,3 g nyers észtert kapjunk. Az egyesített nyerstermékeket oszlop-kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (150 g, n-heptán/etil-acetát = 1/1), hogy 1,45 g mennyiségben megkapjuk az E-(R)-1(-2-((-2,3-difenil-2-propén-1-il)-oxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert.

A fenti észtert (1,45 g, 3,7 mmol) 15 ml abszolút etanolban oldjuk, majd 1,9 ml 4 N nátrium-hidroxidot adunk hozzá. 4 órán keresztül tartó, szobahőmérsékleten való keverés után a reakcióelegyet 300 ml diklór-metánnal hígítjuk, 0 C° hőmérsékletre hűtjük, és 4 ml 4 N sósavat adunk hozzá. A reakcióelegyet nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot acetonnal újra párologtatjuk, 10 ml acetonban szuszpendáljuk, az így keletkező csapadékot összegyűjtjük és levegőn szárítjuk. Ez az eljárás 1,2 g mennyiségben adja a címvegyületet egy szilárd anyag formájában.

O.p.: 214 - 215 C°.

A $C_{23}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ képlet alapján:

Számított: C: 68,7 %; H: 7,0 %; N: 3,5 %

Talált: C: 68,7 %; H: 7,3 %; N: 3,6 %

1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,36 (s, 2H); 6,73 (s, 1H).

6. Példa

Z-(R)-1-(2-((2,3-difenil-2-propén-1-il)-oxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-

-hidroklorid

6,0 g (24 mmol), az 5. példa szerint előállított, vízmentes tetrahidrofuránban és inert atmoszféra alatt lévő Z-2-((2,3-difenil-2-propén-1-il)-oxi)-etanol oldatához 2,5 M-os, 10 ml (24 mmol) hexánban lévő n-butil-lítium oldatot adunk cseppenként 0 C° hőmérsékleten. A reakcióelegyet 0 C° hőmérsékleten 10 percen keresztül keverjük, majd 4,5 g (24 mmol) 4-metil-benzil-szulfonil-kloridot adunk hozzá, és a keverést szobahőmérsékleten további 1 órán keresztül folytatjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a visszamaradó anyagot 50 ml acetonban oldjuk, majd a reakcióelegyhez 5,6 g (35 mmol) (R)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert és 5,9 g (43 mmol) kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 7 napon keresztül keverjük, szűrjük, és az oldószert a szűrletből vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 70 ml toluénben oldjuk, és az oldatot 70 ml 1 N sósavval extraháljuk. A vizes fázist 20 ml etil-acetáttal mossuk, pH-ját szilárd kálium-karbonáttal 10-re állítjuk be, majd 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert pedig vákuumban elpárologtatjuk, hogy 3,2 g mennyiségű nyers észtert kapjunk. A toluént tartalmazó fázist 10 %-os kálium-karbonáttal semlegesítjük, és a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy megkapjuk a nyers észter további 12,3 g mennyiségét. Az egyesített nyerstermékeket oszlop kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (300 g, n-heptán/etil-acetát = 1/1), hogy 5,7 g mennyiségben megkapjuk a Z-(R)-1-(2-((2,3-difenil-2-propén-1-il)-oxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert.

A fenti észtert (3,15 g, 8 mmol) 25 ml abszolút etanolban oldjuk, és 4,0 ml 4 N nátrium-hidroxidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 4,5 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten, majd az elegyet 400 ml diklór-metánnal hígítjuk, 0 C° hőmérsékletre hűtjük és 7,5 ml 4 N sósavat adunk hozzá. A reakcióelegyet nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot acetonnal újra párologtatjuk, dietil-éterben szuszpendáljuk és 21 napon keresztül keverjük, hogy megkapjunk egy amorf szilárd anyagot, amit 16 órán keresztül triturálunk vízmentes dietil-éterrel. Ez az eljárás a címvegyület 2,1 g mennyiségét eredményezi, egy amorf szilárd anyag formájában.

A $C_{23}H_{27}NO_3.HCl$ képlet alapján:

Számított: C: 68,7 %; H: 7,0 %; N: 3,5 %

Talált: C: 68,1 %; H: 7,1 %; N: 3,6 %

1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,52 (s, 2H); 7,23 (s, 1H).

7.Példa

(R)-1-(2-(2-(N-metil-1-propil)-N-fenil-amino)-etoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-
-hidroklorid

14,9 g (100 mmol) N-(2-metil-1-propil)-N-fenil-amin, 19,0 g (111 mmol) klórecetsav-anhidrid és 100 ml víz elegyét hevítjük 70 C° hőmérsékleten 1 órán keresztül. A reakcióelegyet 300 ml jeges vízbe öntjük, és a vizes fázis pH-ját koncentrált sósavval 2-re állítjuk be. A lecsapódott vegyületet összegyűjtjük és vákuumban szárítjuk, hogy 11,3 g mennyiségben megkapjuk a 2-klór-N-(2-metil-1-propil)-N-fenil-

-acetamidot.

50 ml DMF-ben lévő 12,4 g (200 mmol) etilén-glikol oldatához óvatosan 16,8 g (150 mmol) kálium-tert-butoxidot adunk, miközben a hőmérsékletet végig 70 C° alatt tartjuk. Az így keletkező elegyet szobahőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük, majd a fenti acetamid (11,3 g, 50 mmol) 5 ml DMF-ben lévő oldatát adjuk hozzá egyszerre, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 400 ml jeges vízbe öntjük, és 2 x 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószer vákuumban elpárologtatjuk, hogy 12,5 g mennyiségben megkapjuk a 2-(2-hidroxi-etoxi)-N-(2-metil-1-propil)-N-fenil-acetamidot.

16 ml vízmentes toluénben lévő 2,8 g (75 mmol) lítium-alumínium-hidrid szuszpenziójához 20 ml vízmentes tetrahidrofuránt adunk cseppenként. A fenti hidroxi-etil-acetamid (12,5 g, 50 mmol) 5 ml vízmentes toluénben lévő oldatát cseppenként hozzáadjuk a reakcióelegyhez, miközben a hőmérsékletet végig 75 C° alatt tartjuk. Amikor az adagolás befejeződik, a reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. Óvatosan 10 ml vizet adunk a rendszerhez, és amikor a kezdeti exoterm reakció alábbhagy, egy részletben 10 g kálium-karbonátot adunk a rendszerhez. A reakcióelegyet 15 percen keresztül keverjük, majd szűrjük. A szűrletet 2 x 100 ml diklór-metánnal mossuk, majd a szűrlet fázisait elválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 10,6 g mennyiségben megkapjuk a 2-(2-(N-2-metil-1-propil)-N-fenil-amino)-etoxi)-etanolt.

A fenti alkohol (10,6 g, 45 mmol), 7,3 ml (53 mmol) trietil-amin és 100 ml diklór-metán elegyét -10 C° hőmérsékletre hűtjük, majd 3,3 ml (42 mmol) metán-

-szulfonil-kloridot adunk hozzá cseppenként, miközben a hőmérsékletet végig $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt tartjuk. Amikor az adagolás befejeződik, a reakcióelegyet először $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 1 órán keresztül, majd szobahőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet 2 x 50 ml 0,1 N sósavval, 50 ml vízzel és 10 ml sóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 13,4 g mennyiségben megkapjuk a 2-(2-(N-(2-metil-1-propil)-N-fenil-amino)-etoxi)-etil-metán-szulfonátot.

A fenti metán-szulfonát (13,4 g, 43 mmol), 10,0 g (64 mmol)(R)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észter, 3,1 g (43 mmol)lítium-karbonát és 100 ml izopropil-acetát elegyet először szobahőmérsékleten 16 órán keresztül, majd visszafolyatási hőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk a szűrletből. A visszamaradó anyagot 100 ml diklór-metánban oldjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és oszlop kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (100 g, n-heptán/etil-acetát = 4/1), hogy 8,0 g mennyiségben megkapjuk az (R)-1-(2-(2-(N-(2-metil-1-propil)-N-fenil-amino)-etoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert.

A fenti észter (8,0 g, 21 mmol) 30 ml vízmentes toluénben lévő oldatához 4,6 g (42 mmol), 10 ml vízmentes toluénben lévő klór-trimetil-szilánt adunk. A reakcióelegyhez óvatosan 1,7 g (42 mmol) metanolt adunk, és az így keletkező oldatot hagyjuk kristályosodni, hogy 6,2 g mennyiségben megkapjuk az (R)-1-(2-(2-(N-(2-metil-1-propil)-N-fenil-amino)-etoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észter-dihidrokloridot.

A fenti észter-dihidro-kloridot 20 ml vízben szuszpendáljuk, és a vizes fázis pH-ját 9 N nátrium-hidroxiddal 14-re állítjuk be. A reakcióelegyet visszafolyatási hőmérsékleten 30 percen keresztül hevítjük, majd szobahőmérsékletűre hűtjük, és a pH-ját tömény sósavval 0-ra állítjuk be. A vizes fázist 50 ml n-heptánnal mossuk, majd vákuumban koncentrálnak. A visszamaradó anyagot 2 x 50 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 1,2 g mennyiségben megkapjuk a címvegyület egy hab formájában.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,75 (m, 4H).

8. Példa

(R)-1-(2-(2-(N-(2-klór-4-fluor-fenil)-N-2-metil-1-propil)-amino-etoxi)-etil)-3-
-piperidin-karboxilsav-hidroklorid

25 g (133 mmol) N-(2-klór-4-fluor-fenil)-acetamid, 25 ml koncentrált sósav és 50 ml etanol elegyét visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük 3 órán keresztül. A reakcióelegyet 0 C° hőmérsékletre hűtjük, és hagyjuk kristályosodni. A csapadékot összegyűjtjük és vákuumban szárítjuk, hogy 20,0 g mennyiségben megkapjuk a 2-klór-4-fluor-fenil-ammónium-kloridot.

A fenti ammónium-kloridot (20,0 g, 11 mmol) föloldjuk 250 ml vízben, és a vizes fázis pH-ját 9 N nátrium-hidroxiddal 7,5-re állítjuk be, majd 2-metil-propionsav-anhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük 45 percen keresztül, majd egy jégfürdön lehűtjük. A kicsapódott terméket összegyűjtjük

és 1:1 arányú etanol-víz keverékből újrakristályosítjuk, hogy 21,0 g mennyiségben megkapjuk az N-(2-klór-4-fluor-fenil)-2-metil-propán-amidot.

A fenti propán-amid (19,9 g, 92 mmol) 200 ml tetrahidrofuránban lévő szuszpenzióját jégfürdőn lehűtjük. A reakcióelegyhez 100 ml (100 mmol) tetrahidrofuránban lévő 1 M boránoldatot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. Először óvatosan 50 ml metanolt adunk hozzá, majd 50 ml 1 N sósavat. A rendszer térfogatát vákuumban 50 ml-re koncentrálnak, 200 ml vizet adunk hozzá, és a vizes fázis pH-ját 2 N nátrium-hidroxiddal 10-re állítjuk be. A reakcióelegyet 3 x 100 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az összeöntött szerves fázisokat 4 N sósavval extraháljuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázis pH-ját 6 N nátrium-hidroxiddal 10-re állítjuk be, majd a reakcióelegyet 2 x 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist 50 ml vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 15,0 g mennyiségben megkapjuk az N-(2-klór-4-fluor-fenil)-N-(2-metil-1-propil)-amint.

A fenti amin (15,0 g, 74 mmol) és 12,0 g (119 mmol) trietil-amin 200 ml diklór-metánban lévő oldatát -10 C° hőmérsékletre hűtjük, és 11,3 g (113 mmol) klór-acetil-kloridot adunk hozzá óvatosan, miközben a hőmérsékletet végig 10 C° alatt tartjuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 200 ml vízbe öntjük, és 2 x 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist 2 x 50 ml 4 N sósavval, 100 ml vízzel és 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 13,6 g mennyiségben megkapjuk a 2-klór-N-(2-klór-4-fluor-fenil)-N-(2-metil-1-propil)-acetamidot.

11,6 g (104 mmol) kálium-tert-butoxid és 140 ml etilén-glikol elegyét 0,5 órán keresztül keverjük, majd hozzáadjuk a fenti amidot (13,6 g, 52 mmol), és a reakcióelegyet 90 C° hőmérsékleten hevítjük 2 órán keresztül. Ezután 100 ml vizet adunk hozzá, és az így keletkező oldatot 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat 3 x 50 ml vízzel és 10 ml sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 17,4 g mennyiségben megkapjuk az N-(2-klór-4-fluor-fenil)-N-(2-metil-1-propil)-N-(2-metil-1-propil)-2-(2-hidroxi-etoxi)-acetamidot.

A fenti acilamid (17,2 g, 57 mmol) 150 ml vízmentes tetrahidrofuranban lévő oldatát -5 C° hőmérsékletre hűtjük inert atmoszféra alatt, hozzáadunk 1,63 g (43 mmol) nátrium-bórhidridet, és az így keletkező oldatot 5 percen keresztül keverjük. Ezután óvatosan 8,1 g (57 mmol) boron-trifluorid-dietil-éterátot adunk a reakcióelegyhez, miközben a hőmérsékletet végig 0 C° alatt tartjuk. A reakcióelegyet 0 C° hőmérsékleten 1 órán keresztül, utána szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük, majd 1 órára 50 C° hőmérsékletre hevítjük. A reakcióelegyhez szobahőmérsékleten 1,63 g (43 mmol) nátrium-bórhidridet adunk, majd pedig 7,08 ml (63 mmol) boron-trifluorid-dietil-éterátot úgy, hogy a hőmérsékletet közben végig 30 C° alatt tartjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd 0,5 órán keresztül 50 C° hőmérsékleten hevítjük. Ezután 20 ml metanolt, 20 ml vizet és 100 ml etil-acetátot adunk a rendszerhez, és a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 2 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a visszamaradó anyagot oszlop-kromatográfiával tisztítjuk szilikagélen (150 g, az n-heptán/etil-acetát

arány fokozatosan változik 9/1-ről 1/1-re), hogy 10,0 g mennyiségben megkapjuk a 2-(2-(N-(2-klór-4-fluor-fenil)-N-(2-metil-1-propil)-amino)-etoxi)-etanolt.

A fenti alkohol (9,7 g, 34 mmol), 5,6 ml (41 mmol) trietil-amin és 100 ml diklór-metán elegyét -30 C° hőmérsékletre hűtjük, és cseppenként hozzáadunk 10 ml vízmentes diklór-metánban lévő 4,2 g (37 mmol) metán-szulfonil-kloridot, miközben a hőmérsékletet végig -15 C° alatt tartjuk. Amikor az adagolást befejezzük, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre engedjük melegedni, és 50 ml vizet adunk a rendszerhez. A szerves fázist 50 ml vízzel, 2 x 25 ml 0,2 N sósavval, 2 x 25 ml vízzel és 10 ml sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 12,5 g mennyiségben megkapjuk a 2-(2-(N-(2-klór-4-fluor-fenil)-N-(2-metil-1-propil)-amino)-etoxi)-etil-metán-szulfonátot.

A fenti metán-szulfonát (12,5 g, 34 mmol), 13,8 g (45 mmol) (R)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észter-(+)-tartarát, 10,0 g (135 mmol) lítium-karbonát és 150 ml izopropil-acetát elegyét visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük 4 napon keresztül. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet etil-acetáttal mossuk. Az összeöntött szerves fázisokat 50 ml vízzel és 50 ml telített vizes ammónium-klorid oldattal mossuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 13,1 g mennyiségben megkapjuk az (R)-1-(2-(N-(2-klór-4-fluor-fenil)-N-(2-metil-1-propil)-amino)-etoxi)-etil-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert.

A fenti észtert (13,1 g, 31 mmol) 50 ml etanolban oldjuk, 2 N nátrium-hidroxidot adunk hozzá, és a reakcióelegyet visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük 1 órán keresztül. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a rendszer pH-ját koncentrált sósavval 0-ra állítjuk be. Az így keletkező elegyet 2 x 100 ml

diklór-metánnal mossuk, és a vizes fázis pH-ját 1 N nátrium-hidroxiddal 2,5-re állítjuk be. A reakcióelegyet 100 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az oldószert a szerves fázisból vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyaghoz 50 ml acetont és 50 ml dietil-étert adunk, és a reakcióelegyet kristályosodni hagyjuk. Ez az eljárás 5,8 g mennyiségben adja a címvegyületet.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,75 (dd, 2H).

9. Példa

(R)-1-(2-(2-(2-benzil-fenil)-etoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-hidroklorid

100 ml tetrahidrofuránban lévő 5,5 g (24 mmol, J. Am. Chem. Soc. 1995, 77,5078) 2-benzil-fenil-ecetsav oldatához 24 ml (24 mmol) tetrahidrofuránban lévő lítium-alumínium-hidrid oldatot adunk cseppenként egy jégfürdőn. Amikor az adagolás befejeződik, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Ezután 1 ml vizet, 2 ml 4 N nátrium-hidroxid oldatot, majd újabb 4 ml vizet adunk az oldathoz. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet 250 ml dietil-éterrel hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist 3 x 100 ml telített ammónium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 4,8 g mennyiségben megkapjuk a nyers 2-(2-benzil-fenil)-etanolt egy olaj formájában.

A fenti alkohol (4,8 g, 23 mmol), 9,6 g (46 mmol) 2-bróm-etil-tetrahidro-2-piranil-éter és 100 ml dimetil-szulfoxid elegyéhez 2,6 g (46 mmol) kálium-hidroxidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük, majd 100 C° hőmérsékleten hevítjük 3 órán keresztül. A reakcióelegyet hűlni engedjük, 200 ml

jeges vízbe öntjük és 2 x 150 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 4,6 g mennyiségben megkapjunk egy olajos anyagot. Ezt az olajat oszlop-kromatográfiának vetjük alá szilikagélen (3 x 40 cm), eluálószerként heptán és etil-acetát 1:4 arányú keverékét használva. Ez az eljárás 1,3 g mennyiségben adja a 2-(2-(2-benzil-fenil)-etoxi)-etanolt egy olaj formájában.

A fenti alkoholt (1,3 g, 6,1 mmol) 50 ml diklór-metánban oldjuk, majd hozzáadunk 10 ml trietil-amint. A reakcióelegyhez szobahőmérsékleten hozzáadunk 0,77 g (6,7 mmol) metán-szulfonil-kloridot cseppenként. Amikor az adagolás befejeződik, a reakcióelegyet 100 ml diklór-metánnal hígítjuk, 3 x 50 ml vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy egy olyan anyagot kapjunk, amit azután 100 ml acetonban oldunk. Ehhez az oldathoz 2,8 g (9,5 mmol) (R)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észter-tartarátot és 2,1 g (15,3 mmol) kálium-karbonátot adunk, és a reakcióelegyet visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük 72 órán keresztül. Ezután további 1,4 g (4,8 mmol) (R)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észter-tartarátot adunk hozzá, és a hevítést további 24 órán keresztül folytatjuk. A reakcióelegyet ezután hűlni engedjük és szűrjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy megkapjunk egy visszamaradó anyagot, amit oszlopkromatográfiának vetünk alá szilikagélen (3 x 30 cm), fokozatosan változó arányú heptán-etil-acetát keverékét (1/1 - 3/7) használva eluálószerként. Ez az eljárás 0,9 g mennyiségben adja az (R)-1-(2-(2-(2-benzil-fenil)-etoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert egy olaj formájában.

A fenti észtert (0,8 g, 2 mmol) feloldjuk 10 ml etanolban, és a reakcióelegyhez 2 ml 2 N nátrium-hidroxid oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük, és az etanolt vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 5 ml vízzel hígítjuk és dietil-éterrel mossuk. Ezután tömény sósavat adunk az alkalin vizes fázishoz az erős savas reakció beindulásáig. Az így keletkező elegyet 3 x 100 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy egy hab-szerű visszamaradó anyagot kapjunk, amit acetontól kikristályosítunk. Ez az eljárás 0,52 g mennyiségben adja a címvegyületet egy szilárd anyag formájában.

O.p.: 144 - 145 C°.

A $C_{23}H_{29}NO_3 \cdot HCl$ képlet alapján:

Számított: C: 68,4 %; H: 7,5 %; N: 3,5 %

Talált: C: 68,1 %; H: 7,7 %; N: 3,1 %

10. Példa

(R)-1-(2-(3-benzil-benziloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-hidroklorid

100 ml tetrahidrofuránban lévő 15 g (70 mmol) 3-benzil-benzoésav szuszpenziójához 80 ml (80 mmol) tetrahidrofuránban lévő 1 M lítium-alumínium-hidrid oldatot adunk cseppenként. Amikor az adagolás befejeződik, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük, majd 40 percen keresztül hevítjük visszafolyatási hőmérsékleten. A reakcióelegyet hűlni engedjük, és 3 ml vizet, 100 ml dietil-étert, 6 ml 4 N nátrium-hidroxid oldatot és 12 ml vizet adunk hozzá. A reakció-

elegyet 30 percen keresztül keverjük, szűrjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 200 ml toluénben oldjuk, és egy éjszakán keresztül szárítjuk magnézium-szulfáton. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 11,9 g mennyiségben megkapjuk a nyers 3-benzil-benzil-alkoholt egy olaj formájában.

A fenti alkohol (11,9 g, 60 mmol) 50 ml toluénben lévő oldatához 16,2 g (80 mmol) tionil-bromidot adunk cseppenként. Amikor az adagolás befejeződött, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd visszafolyatási hőmérsékleten 15 percen keresztül hevítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletűre engedjük hűlni, majd 400 ml toluénnel hígítjuk. Az így keletkező elegyet 2 x 150 ml 5 %-os nátrium-bikarbonát oldattal és 150 ml vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy 15,3 g mennyiségben megkapjunk egy olajos anyagot, ami 3-benzil-benzil-bromidot tartalmaz. Inert atmoszféra alatt lévő, jégfürdőre helyezett 120 ml száraz etilén-glikolhoz 36 ml hexánban lévő 2,5 M-os n-butillítium oldatot adunk cseppenként. Amikor az adagolás befejeződött, a reakcióelegyet 30 percen keresztül keverjük, és egy részletben hozzáadjuk a fenti benzil-bromidot, majd pedig 30 ml ciklohexánt öblítésként, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 72 órán keresztül keverjük. Ezután 200 ml vizet adunk a rendszerhez, és az így keletkező reakcióelegyet 2 x 150 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert pedig vákuumban elpárologtatjuk, hogy megkapjunk egy olyan anyagot, amit azután oszlop kromatográfiának vetünk alá szilikagélén (600 ml), eluálószerként 3/2 arányú heptán-etil-acetát keveréket használva. Ez az eljárás 8,0 g mennyiségű 2-(3-benzil-benziloxi)-etanolt eredményez.

A fenti alkoholt (5,0 g, 21 mmol) 100 ml dietil-éterben oldjuk, és 7,3 ml trietilamint adunk hozzá. A reakcióelegyhez szobahőmérsékleten 20 ml száraz dietil-éter-

ben lévő 3,5 g (31 mmol) metán-szulfonil-kloridot adunk cseppenként. Amikor az adagolás befejeződik, a reakcióelegyet egy éjszakán keresztül állni hagyjuk. Ezután 50 ml vizet adunk hozzá, és 10 percen keresztül keverjük. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy megkapjunk egy olyan anyagot, amit azután 150 ml acetonban oldunk. Az így keletkező oldathoz 9,5 g (31 mmol) (R)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észter-tartarátot és 7,3 g (53 mmol) kálium-karbonátot adunk, és a reakcióelegyet 96 órán keresztül visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük. A reakcióelegyet hűlni engedjük, 150 ml acetonnal hígítjuk és szűrjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy egy olyan anyagot kapjunk amit azután oszlop kromatográfiának vetünk alá szilikagélen (500 ml), eluálószerként 1/1 arányú heptán - etil-acetát keveréket használva. Ez az eljárás 4,3 g mennyiségű (R)-1-(2-(3-benzil-benziloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert eredményez egy olajos anyag formájában.

A fenti észtert (4,2 g, 11 mmol) 20 ml etanolban oldjuk, és 16,3 ml 2 N nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük, és az etanolt vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot 20 ml vízzel hígítjuk, és a savas reakció megindulásáig (pH 2) tömény sósavat adunk hozzá. Az így keletkező elegyet 2 x 100 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, hogy egy olyan habszerű anyagot kapjunk, amit azután acetonból kikristályosítunk. Ez az eljárás 2,7 g mennyiségben adja a címvegyületet.

O.p.: 135 - 137 C°.

A $C_{22}H_{27}NO_3.HCl$ képlet alapján:

Számított: C: 67,8 %; H: 7,2 %; N: 3,6 %

Talált: C: 68,0 %; H: 7,4 %; N: 3,3 %

11. Példa

(R)-1-(2-(2-(bifenil-2-il)-etoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-hidroklorid

15 ml tetrahidrofuranban lévő 2,1 g (86 mmol) magnézium visszafolyatás alatt álló szuszpenziójához 85 ml tetrahidrofuranban lévő 20,0 g (86 mmol) 2-bróm-bifenilt adunk cseppenként. A reakcióelegyet 18 órán keresztül visszafolyatási hőmérsékleten hevítjük, és újabb 2,0 g (8,6 mmol) 2-bróm-bifenilt adunk hozzá. A reakcióelegyet további 2 órán keresztül visszafolyatjuk, majd egy jégfürdőn 0 C° hőmérsékletre hűtjük. Ezután 14,0 g (0,32 mol) etilén-oxidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán keresztül visszafolyatjuk, 0 C° hőmérsékletre hűtjük, és 100 ml telített ammónium-klorid oldatot adunk hozzá cseppenként ezen a hőmérsékleten. A reakcióelegyet 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és a pH 2 eléréséig tömény sósavat adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban koncentrálnak. A visszamaradó anyagot oszlop kromatográfiának vetjük alá szilikagélen (800 ml), eluálószerként 7/3 arányú heptán - etil-acetát keveréket alkalmazva, hogy 8,5 g mennyiségben megkapjuk a 2-(bifenil-2-il)-etanolt egy olaj formájában.

A fent leírtak szerint előállított alkohol (8,5 g, 43 mmol), 17,9 g (86 mmol)

2-bróm-etil-tetrahidro-2-piranil-éter és 9,6 g (171 mmol) kálium-hidroxid 100 ml dimetil-szulfoxidban lévő elegyét szobahőmérsékleten 72 órán keresztül keverjük. További 3,6 g (17 mmol) 2-bróm-etil-tetrahidro-2-piranil-étert adunk hozzá, és a reakcióelegyet további 48 órán keresztül keverjük. A rendszerhez 350 ml vizet adunk, és 2 x 250 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban koncentrálnak. A visszamaradó anyagot oszlop kromatográfiának vetjük alá szilikagélen (400 ml), eluálószerként 3/2 arányú heptán - etil-acetát keveréket használva, hogy 6,6 g mennyiségben megkapjuk a 2-(2-(bifenil-2-il)-etoxi)-etanolt egy olaj formájában.

A fenti alkohol (6,6 g, 27 mmol) és 6,9 g (67 mmol) trietil-amin 80 ml száraz dietil-éterben lévő oldatához 20 ml száraz dietil-éterben lévő 4,7 g (41 mmol) metán-szulfonil-kloridot adunk cseppenként. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, és 50 ml dietil-éterrel hígítjuk. A rendszerhez 100 ml vizet adunk, és a szerves fázist 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban koncentrálnak. A visszamaradó anyagot 150 ml acetonban oldjuk, és 12,6 g (41 mmol) (R)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észter-tartarátot és ezzel egy időben 9,4 g (68 mmol) kálium-karbonátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 6 napon keresztül visszafolyatjuk, 100 ml acetonnal hígítjuk, szűrjük és vákuumban koncentrálnak. A visszamaradó anyagot oszlop kromatográfiának vetjük alá szilikagélen (500 ml), eluálószerként 1/3 arányú heptán - etil-acetát keveréket alkalmazva, hogy 6,0 g mennyiségben megkapjuk az (R)-1-(2-(2-(bifenil-2-il)-etoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav-etil-észtert egy olaj formájában.

A fenti észtert (6,0 g, 16 mmol) feloldjuk 30 ml etanolban, és 1,3 ml 2 N nátrium-hidroxidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten, és az etanolt vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyag pH értékét koncentrált sósavval (6 ml) 2-re állítjuk be, és a reakcióelegyet 2 x 150 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban koncentrálnak. A visszamaradó anyagot 30 ml acetonból kikristályosítjuk, hogy 4,7 g mennyiségben megkapjuk a címvegyületet egy fehér szilárd anyag formájában.

O.p.: 122 - 124 C°.

A $C_{22}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ képlet alapján:

Számított: C: 67,8 %; H: 7,2 %; N: 3,6 %

Talált: C: 67,9 %; H: 7,3 %; N: 3,5 %

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy, az (I) általános képlettel rendelkező vegyület, azzal jellemezve, hogy benne A szerkezete a II. ábrán látható,

ahol

- R¹ jelentése telített vagy telítetlen öt vagy hattagú karbociklusos gyűrű, mely adott esetben szubsztituálva van egy vagy két halogénatommal, 1 - 4 szénatomot tartalmazó, egyenesláncú vagy elágazásos alkil-csoport, fenil-csoport, fenil-csoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoport vagy fenil-csoporttal szubsztituált 2 - 4 szénatomot tartalmazó alkenil-csoport, ahol a fenil-csoportok adott esetben egy halogénatommal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoporttal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal vannak szubsztituálva, és amely telített vagy telítetlen, öt vagy hattagú karbociklusos gyűrű adott esetben egybeépül egy benzo-gyűrűvel;
- R² jelentése hidrogénatom, 1 - 8 szénatomot tartalmazó, egyenesláncú vagy elágazásos alkil-csoport, 2 - 8 szénatomot tartalmazó, egyenesláncú vagy elágazásos alkenil-csoport, fenil-csoport, fenil-csoporttal szubsztituált 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoport vagy fenil-csoporttal szubsztituált 2 - 4 szénatomot tartalmazó alkenil-csoport, ahol a fenil-csoportok adott esetben egy halogénatommal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoporttal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal vannak szubsztituálva;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, vagy együtt egy kötést alkotnak;

X jelentése hidroxci-csoport vagy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport;

n jelentése 0, 1 vagy 2;

m jelentése 2, 3 vagy 4;

azzal a kikötéssel, hogy amikor A szerkezete a III. ábrán látható, vagy amikor A a III. ábrán látható szerkezetű vegyületek egy sója, akkor R^1 és R^2 nem lehet egyszerre olyan fenil-csoport, mely adott esetben egy halogénatommal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkil-csoporttal, egy 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal van szubsztituálva.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy az

1-(2-(3-fenil-1-propiloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav;

(R)-1-(2-(2-benzil-benziloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav;

(R)-1-(2-((1-fenil-2-naftil)-metoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav;

(R)-1-(2-(2-fenil-benziloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav;

E-(R)-1-(2-((2,3-difenil-2-propén-1-il)-oxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav;

Z-(R)-1-(2-((2,3-difenil-2-propén-1-il)-oxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav;

(R)-1-(2-(2-(N-metil-1-propil)-N-fenil-amino)-etoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav;

(R)-1-(2-(2-(N-(2-klór-4-fluoro-fenil)-N-2-metil-1-propil)-amino-etoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav;

(R)-1-(2-(2-(2-benzil-fenil)-etoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav;

(R)-1-(2-(3-benzil-benziloxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav;

(R)-1-(2-(2-(bifenil-2-il)-etoxi)-etil)-3-piperidin-karboxilsav;

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására vonatkozó eljárás, azzal jellemezve, hogy abban

- a) egy (II) általános képlettel jellemezhető vegyületet, ahol A, n és m jelentése a fenti és Y egy megfelelő távozó-csoport, reagáltatunk a (III) általános képlettel jellemezhető vegyületcsoport egy vegyületével, ahol R^3 , R^4 és X jelentése a fenti; vagy
- b) egy (IV) általános képlettel jellemezhető vegyületet, ahol A, és n jelentése a fenti, reagáltatunk az (V) általános képlettel jellemezhető vegyületcsoport egy vegyületével, ahol R^3 , R^4 , m és X jelentése a fenti és Z egy távozó-csoport; vagy
- c) egy (I) általános képlettel jellemezhető vegyületet hidrolizálunk, ahol R^3 , R^4 , n és m jelentése a fenti és X 1 - 4 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport, hogy megkapjunk egy olyan (I) általános képlettel jellemezhető vegyületet, ahol R^3 , R^4 , n és m jelentése a fenti és X egy hidroxci-csoport.

4. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy aktív hatóanyagként egy, az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt.

5. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy alkalmas a központi idegrendszer olyan megbetegedéseinek gyógykezelésére, melyek a GABA felvétellel

kapcsolatosak, és ami az 1. igénypont szerinti vegyület egy hatékony mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt.

6. A 4. vagy az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy benne az 1. igénypont szerinti vegyület mennyisége dózisegységenként 0,5 mg és 1000 mg közé esik.

7. Eljárás a központi idegrendszer olyan megbetegedéseinek gyógykezelésére, melyek a GABA felvétellel kapcsolatosak, azzal jellemezve, hogy a kezelés alányának az 1. igénypont szerinti vegyület hatékony mennyiségét adjuk be.

8. Eljárás a központi idegrendszer olyan megbetegedéseinek gyógykezelésére, melyek a GABA felvétellel kapcsolatosak, azzal jellemezve, hogy a kezelés alányának az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény hatékony mennyiségét adjuk be.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek felhasználása olyan gyógyszerek előállítására, melyek központi idegrendszer olyan megbetegedéseinek gyógykezelésére valók, melyek a GABA felvétellel kapcsolatosak.

A meghatalmazott

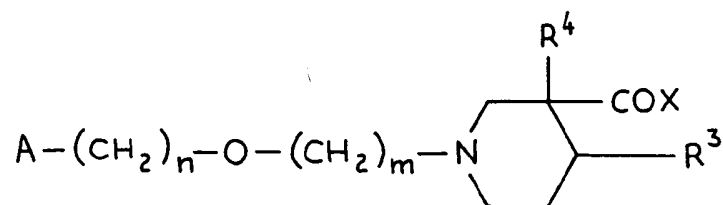
2 lap 127

[Handwritten signature]

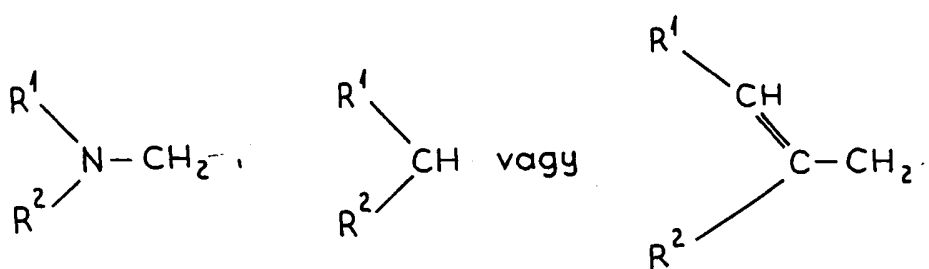
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Tel: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

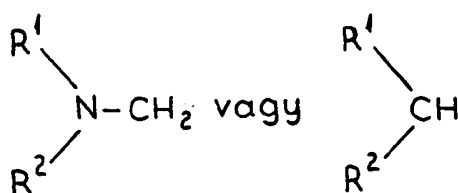
2/1



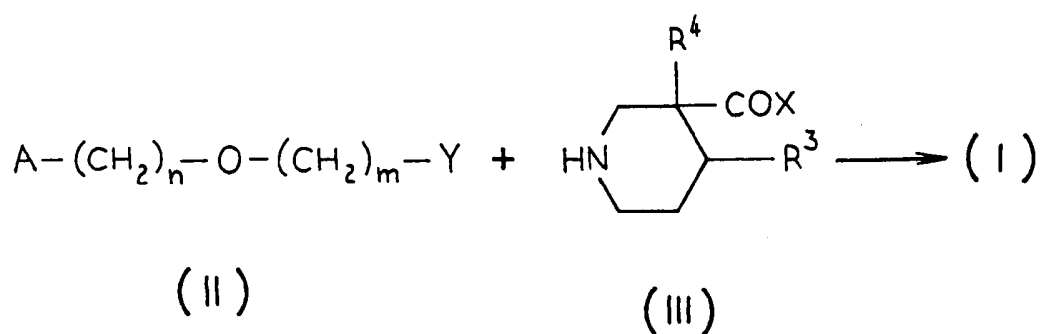
(I)



II. ábra



III. ábra

A reakcióvázlatB reakcióvázlat