



H U 0 0 0 2 1 5 8 4 8 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 02770
(22) A bejelentés napja: 1993. 09. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
92/12083 1992. 09. 30. FR

(40) A közzététel napja: 1994. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 04. 28.

(11) Lajstromszám:

215 848 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 453/02
C 07 D 487/08
C 07 D 471/08
A 61 K 31/445

(72) Feltalálók:

van Broeck, Didier, Murviel/Montpellier (FR)
Edmonds-Alt, Xavier, Combaillaux (FR)
Gueule, Patrick, Teyran (FR)
Proietto, Vincenzo, Saint Georges D'Orques (FR)

(73) Szabadalmaz:

SANOFI, Párizs (FR)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás kvaterner biciklusos aminok, és a vegyületeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű kvaterner biciklusos aminokra és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik, a képletben

Ar helyettesített fenil- vagy naftilcsoport, ahol a helyettesítő 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoport vagy halogénatom,

T jelentése vegyértékkötés vagy 1–5 szénatomos alkilénecsoporthoz,

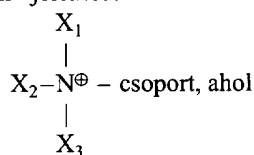
Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva lehet; vagy naftilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy ω-(2–4 szénatomos alkanoil-oxi)-(2–4 szénatomos alkil)-csoport,

Q jelentése hidrogénatom, vagy

Q és R együttesen 1,2-etilén-, 1,3-propilén- vagy 1,4-butilén-csoportot alkot,

Am[⊕] jelentése



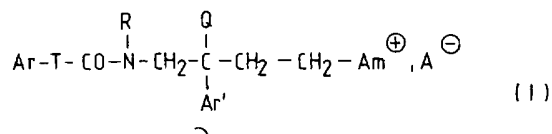
X₁, X₂, X₃ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált azabicyklosus rendszert alkot a következők közül:

- a) 1-azóniabicyklo[2.2.0]hexán,
- b) 1-azóniabicyklo[3.1.0]hexán,
- c) 1-azóniabicyklo[2.2.1]heptán,
- d) 1-azóniabicyklo[2.2.2]oktán,
- e) 1-azóniabicyklo[3.2.1]oktán,
- f) 1-azóniabicyklo[3.2.2]nonán,
- g) 1-azóniabicyklo[3.3.1]nonán,

A[⊖] jelentése gyógyászati al alkalmazható anion.

A vegyületek a tachikinin rendszerrel kapcsolatos zavarok kezelésére használhatók.

A találmány körébe tartozik a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárás is.



A találmány tárgya eljárás kvaterner biciklusos aminok és a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Találmányunk közelebből új, gyógyhatású kvaterner biciklusos aminok előállítására vonatkozik, amelyek olyan patológiai jelenségek esetén használhatók, ahol a tachikinin rendszer valamilyen szerepet játszik. Ilyenek például, de nem kizárólag: a fájdalom (lásd D. Regoli és munkatársai, *Life Sciences*, 1987, 40, 109–117), az allergia és a gyulladás (lásd J. E. Morlay és munkatársai, *Life Sciences*, 1987, 41, 527–544), a keringési elégtelenség (lásd J. Losay és munkatársai, 1977, *Substance P*, Von Euler, U. S. and Pernow ed., 287–293, Raven Press, New York), gyomor-bélrendszeri zavarok (lásd D. Regoli és munkatársai, *Trends Pharmacol., Sci.*, 1985, 6, 481–484), valamint légzési zavarok (lásd J. Mizrahi és munkatársai, *Pharmacology*, 1982, 25, 39–50).

A tachikinin-receptorok endogén ligandumai ismertek, ilyenek például a P anyag (SP), a neurokinin A (NK_A) (lásd S. J. Bailey és munkatársai, 1983, *Substance P*, P. Skraback ed., 16–17 Boole Press, Dublin), valamint a neurokinin B (NK_B) (lásd S. P. Watson, *Life Sciences*, 1983, 25, 797–808).

Találmányunk egyrészt tehát (I) általános képletű kvaterner biciklusos aminok előállítására vonatkozik, ahol

Ar helyettesített fenil- vagy naftilcsoport, ahol a helyettesítő 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoport vagy halogénatom,

T jelentése vegyértékkötés vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport,

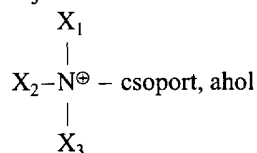
Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva lehet; vagy naftilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy ω-(2–4 szénatomos alkanoil-oxi)-(2–4 szénatomos alkil)-csoport,

Q jelentése hidrogénatom, vagy

Q és R együttesen 1,2-etilén-, 1,3-propilén- vagy 1,4-butilén-csoportot alkot,

Am[⊕] jelentése



X₁, X₂, X₃ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált azabiciklusos rendszert alkot a következők közül:

- 1-azóniabiciklo[2.2.0]hexán,
- 1-azóniabiciklo[3.1.0]hexán,
- 1-azóniabiciklo[2.2.1]heptán,
- 1-azóniabiciklo[2.2.2]oktán,
- 1-azóniabiciklo[3.2.1]oktán,
- 1-azóniabiciklo[3.2.2]nonán,
- 1-azóniabiciklo[3.3.1]nonán,

A[⊖] jelentése gyógyászatilag alkalmazható anion.

A gyógyászatilag alkalmazható anionok azok, amelyeket általában gyógyszerészeti felhasználású vegyü-

tek kvaterner ammóniumionjainál sóképzésre használnak, előnyösen klorid, bromid, jodid, hidrogén-szulfonát, metánszulfonát, paratoluol-szulfonát, acetát vagy benzolszulfonát ion.

- 5 Ar jelentése előnyösen fenilcsoport, amely lehet szubsztituátlan, vagy tartalmazhat egy vagy több szubsztituenst.

Amikor Ar fenilcsoportot jelent, ez előnyösen mono- vagy diszubsztituált, különösen előnyösen a 2,4-helyzetben, de lehet diszubsztituált például a 2,3-, 4,5-, 3,4- vagy 3,5-helyzetben is. A fenilcsoport szubsztituensei közül a következőket említjük: fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, –OH csoport, 1–4 szénatomos alkoxics csoport, előnyös az izopropoxi- vagy etoxics csoport, de lehet ez a csoport például n-propoxi-, metoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-csoport is.

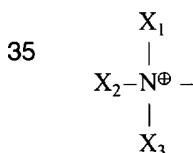
Az Ar csoport jelenthet továbbá 1- vagy 2- naftilcsoportot is, amely lehet szubsztituátlan vagy tartalmazhat adott esetben egy vagy több szubsztituenst, például halogénatomot, előnyösen fluoratomot, hidroxivagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoportot.

Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok, ahol Ar jelentése előnyösen a 3-as helyzetben izopropoxics csoporttal szubsztituált fenilcsoport.

25 Az (I) általános képletben T előnyös jelentése metilcsoport. R, illetve Q előnyös jelentései a következők: metilcsoport, illetve hidrogénatom; 2-acetoxi-etil-csoport, illetve hidrogénatom, vagy amikor R és Q együttesen 1,3-propilén-csoportot alkot.

30 Ar' jelentése előnyösen fenilcsoport, amely előnyösen két fluoratommal, különösen előnyösen a 3-as és a 4-es helyzetben szubsztituálva van.

Az



40 csoport, amely az (I) általános képletben az Am[⊕] szubsztituens jelentése, előnyösen a következőkben felsorolt azabiciklusos rendszer valamelyike:

1-azóniabiciklo[2.2.2]oktán (d/ csoport)

4-fenil-1-azoniabiciklo[2.2.2]oktán (l/ csoport)

45 A találmány értelmében különösen előnyösek azok a kvaterner bázikus amidok, amelyek olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol a szubsztituensek jelentése egyidejűleg a következő:

Ar jelentése 3-izopropoxi-fenil-csoport;

T jelentése metilcsoport;

50 R és Q jelentése metilcsoport, illetve hidrogénatom; 2-acetoxi-etil-csoport, illetve hidrogénatom, vagy együttesen 1,3-propilén-csoportot alkotnak;

Ar' jelentése 3,4-diklór-fenil-csoport;

Am[⊕] jelentése d) vagy l) csoport;

55 A[⊖] jelentése gyógyászatilag alkalmazható anion, előnyösen klorid, metánszulfonát vagy benzolszulfonát ion.

Ezek a vegyületek az (I') általános képlettel jellemezhetők, ahol iPr jelentése izopropilcsoport, R' és Q' jelentése metilcsoport, illetve hidrogénatom, vagy 2-acetoxi-etil-csoport, illetve hidrogénatom, vagy együtt

1,3-propilén-csoportot alkotnak, R'' jelentése hidrogén-atom vagy fenilcsoport, és A[⊖] jelentése a fenti, előnyösen metánszulfonát vagy kloridion. Ezek a vegyületek a P anyag hatékony antagonistái.

Azok az (I') általános képletű vegyületek, ahol R' és Q' együtt 1,3-propilén-csoportot alkot, rendkívül hatékonyak és a neurokinin 1 receptorral szemben nagyobb affinitást mutatnak, mint maga a P anyag. Ezek a vegyületek tehát találmányunk egyik előnyös megvalósítási módját jelentik.

Az említett vegyületek közül a legelőnyösebbek az (I'') általános képletűek, ahol A⁻ gyógyszerészetiileg alkalmazható aniont jelent, előnyösen metánszulfonát, klorid vagy benzolszulfonát aniont.

A találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol -OY jelentése kilépőcsoport, előnyösen metánszulfonil-oxi- vagy benzolszulfonil-oxi-csoport, egy (III) általános képletű tercier aminnal reagáltatunk, ahol X₁, X₂ és X₃ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy, a fentiekben definiált azabicyklusos rendszert alkot, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet. A reakciót szerves oldószerben végezzük, szobahőmérséklet és 120 °C közötti hőmérsékleten, majd a kapott terméket kinyerjük, vagy adott esetben az így kapott kvaterner só anionját, például metánszulfonát anionját egy másik gyógyszerészetiileg alkalmazható anionra cseréljük.

Szerves oldószerként előnyösen aprotikus poláros oldószer, például acetonitril, N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-fenil-acetamidot alkalmazunk, de használhatunk étert, például tetrahydrofuránt, dioxánt, metil-terc-butil-étert, vagy ketont, például metil-etil-ketont, acetonitril is.

Az említett hőmérséklettartományon belül előnyös a 70–90 °C közötti hőmérséklet. Amikor oldószerként acetonitril használunk, akkor előnyösen a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

Az így kapott reakcióelegyet ismert eljárásokkal izoláljuk, például úgy, hogy az oldószer ledesztilláljuk, majd a maradékot vízzel mossuk, majd ismert eljárással, például kromatográfiás eljárással vagy átkristályosítással tisztítjuk.

A (III) általános képletű tercier amin és a (II) általános képletű metánszulfonil-oxi-származék reakciójában keletkező metánszulfonát aniont in situ, vagy az olyan (I) általános képletű vegyület izolálása után, ahol A⁻ jelentése metánszulfonát ion, kicserélhetjük egy másik A⁻ anionra ismert eljárással, például oldatban történő reakcióval, például sósavoldatban, amikor A⁻ jelentése kloridion, vagy oly módon cserélhetjük ki az aniont egy másik anionra, hogy az (I) általános képletű vegyületet ioncserélő gyantán, például Amberlite IRA68 vagy Duolite A375 gyantán engedjük át.

A találmány szerinti eljáráshoz kiindulási vegyületként használt (II) általános képletű vegyületeket az 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő, ahol a képletekben

az A eljárásnál: Q=H; R=H vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

a B eljárásnál: R + Q = -(CH₂)_n - ahol n értéke 2, 3 vagy 4.

Az 1. reakcióvázlaton a különböző reakciólépésekben végbemenő reakciókat csak a reakciótipusok jelzésével adjuk meg, a felhasznált módszereket, amelyek ismertek, nem tüntetjük fel.

5 Így például az A) eljárás 2-sel jelzett lépésénél és a B) eljárásnál a 6-tal jelzett lépésnél a H₂ azt jelenti, hogy a kiindulási nitrilt redukáljuk, például katalitikus hidrogénezéssel (Raney-nikkel jelenlétében, etanolban, ammóniával, és így állítjuk elő a (IV) általános képletű primer amint).

10 Ugyanebben az A) eljárás 2 lépésében az „alkilezés” kifejezés azt jelenti, hogy a redukció után a primer amint alkilezési reakciónak vetjük alá, akár közvetlen alkilezést végzünk, alkil-halogeniddel vagy alkil-szulfáttal, akár közvetett módon, úgy hogy alkilezést és a karbonilcsoportot redukáljuk. Így például, ha a (IV) általános képletű primer amint klór-hangyasav-etil-észterrel reagáltatjuk, majd az etoxi-karbonil-csoportot redukáljuk, akkor olyan (IV) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R jelentése metilcsoport (lásd például a 0428434 és a 0474561 számú európai szabadalmi leírást). Ha a klór-hangyasav-etil-észter helyett egy 2–4 szénatomos alkánsav-kloridot (vagy más reakcióképes származékot) használunk, majd az így kapott N-acil-származék karbonilcsoportját redukáljuk, akkor olyan (IV) általános képletű vegyületet állíthatunk elő, ahol R jelentése 2–4 szénatomos alkilcsoport. Ha a klór-hangyasav-etil-észtert etil-oxalil-kloriddal, például etil-hemimalonáttal vagy etil-hemiszukcináttal helyettesítjük, akkor a megfelelő N-acil-származékokat állíthatjuk elő. A karbonilcsoportokat akkor ismert eljárással redukálhatjuk, majd a kapott megfelelő -hidroxil- (2–4 szénatomos alkil)-származékokat O-acilezzük, és így az olyan (IV) általános képletű -alkanoil-oxi-alkil-származékokat állítunk elő, ahol R jelentése -(2–4 szénatomos alkanoil-oxi)-(2–4 szénatomos alkil)-csoport.

Ha olyan (IV) általános képletű vegyületeket kívánunk előállítani, ahol R jelentése metilcsoport, akkor a klór-hangyasav-etil-észtert di-t-butil-karbonáttal (Boc-O-Boc) helyettesíthetjük.

Hasonlóképpen az A) eljárás 4 lépésében a „H⁺” azt jelenti, hogy a tetrahidropiranyl-oxi-csoportot szakirodalomból jól ismert körülmények között savas hidrolízisnek vetjük alá.

Ar jelentése attól függ, hogy a 3 és 8 lépésben milyen -HO-CO-T-Ar savat használunk valamely reakcióképes származéka formájában. Ezek a savak szakirodalomból jól ismertek, és irodalmi eljárások szerint könnyen előállíthatók, vagy kereskedelmi forgalomban is kaphatók.

50 Ar' jelentése az Ar'-CH₂-nitril megválasztásától függ, amelyet 2-tetrahidropiranyl-oxi-1-bróm-etánnal reagáltatunk, majd a kapott vegyületet hidrogénezünk, és adott esetben N-alkilezzük (2 lépés), és így állítjuk elő az amint.

Az 1. reakcióvázlat A) eljárása, amikor R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és Q jelentése hidrogénatom, szakirodalomból már ismert (lásd A-0428434 és 60 A-04774561 számú európai szabadalmi leírás).

A reakcióvázlat B) eljárásában jól ismert reakciók egymás utánját végezzük, mint például nitrilt alkilezünk brómszármazékkal lítium-diizopropil-amid (LDA) jelenlétében, majd a nitrilt katalizátor jelenlétében redukáljuk, majd gyűrűzárási reakciót végzünk (6 lépés), például az A. V. Jelcsov és munkatársai, Biol. Szojegy. Akad. Nauk SZSZSZR 1965, 109–12 (CA 1965, 63, 16 299 irodalmi helyen ismertetett eljárással, majd a kapott intermedier amidot a 7 lépésben redukáljuk, és így megkapjuk a megfelelő amint.

Az 1. reakcióvázlat két eljárásánál bizonyos reakciólépéseknél a reakciókörülmények azonosak. Így például az A) eljárás 2 és a B) eljárás 6 redukcióját ugyanolyan körülmények között végezzük. Ugyanígy a B) eljárás 7 lépését és a 2 lépés (B/ eljárás) indirekt alkilezési reakciójában az N-acil- vagy etoxi-karbonil-származék redukcióját ugyanolyan körülmények között végezzük. Végül az A) eljárás a 3 lépésében és a B) eljárás 8 lépésében az acilezést is ugyanolyan körülmények között végezzük. A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, amelyet a (IV) általános képletű alkohol és egy YCl általános képletű vegyület, például mezil-klorid vagy benzol-szulfonil-klorid reakciójával állítunk elő, egy (III) általános képletű tercier aminnal reagáltatunk a 2. reakcióvázlat szerint.

Az (I) általános képletű racém elegyek rezolválásával izolálhatjuk az (I*) enantiomereket, amelyek ugyancsak találmányunk körébe tartoznak.

Előnyösebb azonban a racém elegyek elválasztását az intermedier amino-alkoholoknál végezni, amelyek optikailag aktív savakkal sőt képeznek. Az amino-alkoholok olyan (IV) és (V) általános képletű vegyületeknek felelnek meg, amelyeket az A) eljárás 2 és a B) eljárás 7 lépése szerint állítunk elő (lásd 1. reakcióvázlat), a (IV) és (V) általános képletű vegyületekről, ahol Ar' és R jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben, m értéke 1, 2 vagy 3, a védőcsoportnak savas hidrolízissel történő eltávolítása után. Az enantiomereket azután ismert eljárással, például kristályosítással vagy nagynyomású preparatív királis kromatográfiás eljárással választjuk szét.

Az optikailag tiszta vegyületek előállítását a 3. reakcióvázlaton mutatjuk be, ahol a „*” azt jelenti, hogy az így jelzett szénatom (+) vagy (–) konfigurációjú.

A 3. reakcióvázlaton az utolsó lépést úgy jelöltük, mint amelyet szabad savval végzünk. Ezt azonban elvégezhetjük a sav reakcióképes származékával is, amely a molekulát kétszeresen, vagyis a hidroxilcsoporton is és az aminocsoporton is megtámadhatja. Ebben az esetben tehát kívánatos, hogy a hidroxilcsoportot újra védjük például dihidropiránnal, és így tetrahidropiránil-étert képezünk.

A 3. reakcióvázlaton az olyan (VI*) általános képletű vegyületek, ahol R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és Q jelentése hidrogénatom, előállítása már ismert a 0428434 és a 0474561 számú európai szabadalmi leírásból.

Ugyanígy állítjuk elő azokat az optikailag tiszta (VI*) általános képletű vegyületeket, ahol Q és R jelen-

tése együttesen 1,2-etilén-, 1,3-propilén- vagy 1,4-butilén-csoport.

A (VII) általános képletű enantiomerek elválasztása után kapott (VII*) általános képletű vegyületet egy Ar–T–COOH általános képletű savval reagáltatjuk egy kapcsolódást elősegítő szer jelenlétében, ismert eljárással. Amint már fentebb említettük, a sav reakcióképes származékát is használhatjuk, például magát a savat, amelyet megfelelően aktiválunk például ciklohexilkarbo-diimiddel vagy benzotriazolil-N-oxi-trisz-dimetil-amino-foszfónium-hexafluor-foszfáttal (BOP), vagy alkalmazhatunk olyan reakcióképes származékot, amely aminokkal reagál, például anhidridet, vegyes anhidridet, sav-kloridot vagy aktivált észtert, például paranitrofenil-észtert.

Az így előállított (VI*) általános képletű vegyületet ezután az 1. reakcióvázlat 9 lépése szerint egy YCl általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, és így kapjuk meg az optikailag tiszta (II) általános képletű vegyületet.

A (III) általános képletű tercier-aminnal optikailag tiszta (I) általános képletű találmány szerinti vegyületeket állíthatunk elő.

A (III) általános képletű aminok ismertek a szakirodalomból.

Ezen aminok közül előnyösek azok, amelyek a gyűrűben 5–9 szénatomot és egy nitrogénatomot tartalmaznak. Ezek közül a következőkben néhány példát megemlítünk:

(a') képletű 1-azabicyclo[2.2.0]hexán, amelyet a C. A. Grob és munkatársai, *Helv. Chim. Acta*, 1964; (47), 8, 2145–55 irodalmi helyen ismertetett eljárással állítunk elő;

(b') képletű 1-azabicyclo[3.1.0]hexán, amelyet az A. L. Logothetis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, (87), 4, 749–754 irodalmi helyen ismertetett eljárással állítunk elő;

(c') képletű 1-azabicyclo[2.2.1]heptán, amelyet a Gassmann és munkatársai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, (90), 5, 1355–6 irodalmi helyen ismertetett eljárással állítunk elő;

(d') képletű 1-azabicyclo[2.2.2]oktán vagy kinuklidin;

(e') képletű 1-azabicyclo[3.2.1]oktán, amelyet a B. Thill és munkatársai, *J. Org. Chem.*, 1968, (33), 12, 4376–80 irodalmi helyen leírt eljárással állítunk elő;

(f') képletű 1-azabicyclo[3.2.2]nonán, amelyet a C. Ruggles és munkatársai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, (11), 17, 5692–8 irodalmi helyen ismertetett eljárással állítunk elő;

(g') képletű 1-azabicyclo[3.1.1]nonán, amelyet az S. Miyano és munkatársai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1988, 5, 1057–63 irodalmi helyen ismertetett eljárással állítunk elő;

(I') képletű 4-fenil-1-azabicyclo[2.2.2]oktán vagy fenil-4-kinuklidin, amelyet a T. Perrine, *J. Org. Chem.*, 1957, 22, 1484–1489 irodalmi helyen ismertetett eljárással állítunk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek felölelik azokat is, amelyekben egy vagy több hidrogénatomot vagy

szénatomot azok radioaktív izotópjával, például tríciummal vagy szén-14-gyel helyettesítünk. Az ilyen jelzett vegyületek biokémiai kísérletekben a metabolizmussal vagy farmakokinetikával kapcsolatos kutatási munkáknál használhatók receptor ligandumként.

Megvizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek biokémiai tulajdonságait.

Az (I) általános képletű vegyületek antagonistá tulajdonságúak a P anyag kötődésével szemben patkány kéregmembránokon és IM9 limfoblaszt sejtmembránokon vizsgálva (a módszert lásd M. A. Cascieri és munkatársai, *J. Biol. Chem.*, 1983, 258, 5158–5164 és D. D. Paya és munkatársai, *J. Immunol.*, 1984, 133, 3260–3265).

A vizsgált vegyületek közül a (+)-[2-[3-(3,4-diklórfenil)-1-[(3-izopropoxi-fenil)-acetil]-3-piperidinil]-etil]-4-fenil-1-azóniabiciklo[2.2.2]oktán-klorid (4. példa szerinti vegyület) hatékony antagonistája a P anyag NK1 receptorának: a P anyag kötődését a receptorához a különböző biokémiai vizsgálatok szerint 10–20 pM közötti inhibíciós konstanssal (K_i) gátolja.

A találmány tárgyát képezi a találmány szerinti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is. A készítmények toxicitásuk alapján megfelelnek gyógyszerként történő felhasználáshoz.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket napi 0,01–100 mg/kg testtömeg dózisban alkalmazhatjuk emlősök kezelésére. A dózist előnyösen napi 0,1–50 mg/kg-ban választjuk meg. Embernél a dózis előnyösen 0,5–4000 mg/nap, különösen előnyösen 2,5–1000 mg/nap, függ a kezelendő beteg életkorától, valamint a kezelés típusától, vagyis attól, hogy az megelőző vagy gyógyító célú.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerként alkalmazhatók, előnyösen dóziségség formájában adagolva. Az ilyen dóziségségeket előnyösen gyógyszerkészítmény formában szereljük ki, amelyekben a hatóanyagot gyógyszerészeti vivőanyaggal keverjük össze.

Találmányunk tehát vonatkozik az olyan gyógyszerkészítmények előállítására is, amelyek hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények adagolhatók orálisan, szublingválisan, szubkután, intramuszkulárisan, intravénásan, transzdermálisan, lokálisan vagy rektálisan. A készítményeket adagolási egységekben szereljük ki és a hatóanyagot, valamint gyógyászati alkalmas szokatós vivőanyagot tartalmaznak. A készítmények adagolhatók állatoknak vagy embernek. A megfelelő adagolási egységek lehetnek orális adagolásra alkalmasak, ilyenek például a tabletták, kapszulák, porok, granulátumok, valamint az orális adagolásra alkalmas oldatok vagy szuszpenziók. A készítmények lehetnek továbbá szublingvális vagy bukkális, szubkután, intramuszkuláris, intravénás, intranazális vagy intraokuláris, valamint rektális adagolásra alkalmasak.

Amikor tablettá formájában készítünk szilárd készítményt, akkor a hatóanyagot összekeverjük egy gyógyszerészeti vivőanyaggal, például zselatinnal, keményítővel, laktózzal, magnézium-sztearáttal, talkummal, gumiarábikummal vagy hasonlóval. A tablettákat bevon-

hatjuk szacharózzal vagy más megfelelő anyaggal, vagy kezelhetjük oly módon, hogy hatásukat időben elnyújtva vagy késleltetve fejtsek ki, és a hatóanyagból egy előre meghatározott mennyiséget folyamatosan szabadítsanak fel.

Kapszulát úgy készítünk, hogy a hatóanyagot hígítószerezrel összekeverjük, és a kapott keveréket lágy vagy kemény kapszulába töltjük.

Ha szirupot vagy elixírt állítunk elő, akkor a hatóanyagot édesítőszerrel, előnyösen kalóriamentes édesítőszerrel, valamint antiszeptikummal, például metil-parabennel vagy propil-parabennel és ízesítő- vagy színezőszerezrel összekeverjük.

A vízben diszpergálható porok vagy granulátumok a hatóanyagot diszpergálást elősegítő szerrel vagy nedvesítőszerrel, vagy szuszpendálást elősegítő szerrel, például polivinil-pirrolidonnal, valamint ízesítőszerrel és édesítőszerrel összekeverve tartalmazza.

Rektális adagolás céljára kúpot használunk, amelyet a rektális hőmérsékleten olvadó kötőanyaggal, például kakaóvajjal vagy polietilén-glikollal készítünk el.

Parenterális, intranazális vagy intraokuláris adagoláshoz vizes szuszpenziókat, izotóniás sóoldatokat, vagy steril és injektálható oldatokat használunk, amelyek gyógyászati alkalmas diszpergáló és/vagy nedvesítőszerrel, például propilén-glikolt vagy butilén-glikolt tartalmaznak.

Inhalációs adagolásra aeroszol formában kiszerelt készítményt használunk, amely tartalmazhat például szorbitán-trioleátot vagy oleinsavat, valamint triklór-fluor-metánt, diklór-fluor-metánt, diklór-tetrafluor-etánt vagy bármely biológiailag alkalmazható hajtógázt.

A hatóanyagot kiszerelhetjük mikrokapszula formában is, adott esetben egy vagy több hordozóanyaggal vagy adalékanyaggal együtt.

Az egyes adagolási egységekben a hatóanyag a tervezett napi dózisnak megfelelő mennyiségben van jelen. Általában a dóziségségeket a tervezett napi dózis és az adagolás módja szerint állapítjuk meg, például tablettá, kapszula vagy hasonló, zacskó, ampulla, szirup vagy hasonló cseppek formájában kívánjuk-e az adagolást végezni. Eszerint az adagolási egység 0,5–1000 mg, előnyösen 2,5–250 mg hatóanyagot tartalmaz, és az ilyen adagolási egységet naponta 1–4 alkalommal adagoljuk.

A találmány szerinti gyógyszerek a tachikininnek, különösen a P anyagnak a túlműködésével kapcsolatos zavarok, valamint a légzőrendszer, a gyomor-bélrendszer, a húgyutak, az immunrendszer, a szív-érrendszer és a központi idegrendszer tachikininfüggő rendellenességeinek, továbbá a fájdalom és a migrén kezelésére használhatók.

Ezek közül példaként, de nem korlátozó célból néhányat megemlítenk:

- éles és krónikus fájdalmak, amelyek például migrénnel, rákos betegséggel vagy krónikus gyulladásos folyamatokkal, például csont- és ízületi gyulladásal vagy reumás ízületi gyulladásal kapcsolatosak;
- gyulladások, például krónikus, elzáródással járó légzőszervi megbetegedések, asztma, allergia,

oronyákhártya-gyulladás, túlérzékenység, például virágporra vagy atkákra, reumás ízületi gyulladások, csont- és ízületi gyulladások, psoriasis, fekélyes vastagbélgyulladás, Crohn-betegség, bélgyulladás (irritálható vastagbél), prosztatagyulladás, hólyaghurut, urétergyulladás, vesegyulladás;

- az immunrendszer betegségei, amelyek az immunsejtek működésének felfüggesztésével vagy stimulálásával kapcsolatosak, mint amilyen például a reumás ízületi gyulladás, a psoriasis, a Crohn-betegség, a cukorbetegség, a lupus;
- a központi idegrendszer betegségei, például nyugtalanság, depresszió, pszichózis, skizofrénia, mánia, elmebetegség, epilepszia, Parkinson-kór, Alzheimer-kór, kábítószerfüggőség, Down-kór és a Huntington-féle vitustánc, valamint az idegrendszeri degenerációkkal kapcsolatos betegségek;
- gyomor-bélrendszeri megbetegedések, például hányinger, irritálható vastagbél, gyomor- és nyombélfekély, hasmenés, túlzott kiválasztás;
- szív-érrendszeri megbetegedések, például a migrénnel kapcsolatos érrendszeri problémák, ödémák, trombózis, angina és érgörcsök.

Találmányunkat a következőkben példákkal illusztráljuk, de nem kívánjuk azokra korlátozni.

A vegyületek olvadáspontját Koffler-féle fűthető készülékkel mértük.

Preparátumok

A) (VII) és (VII*) általános képletű amino-alkoholok előállítása

1. Preparátum (lásd 1. reakcióvázlat A) eljárásváltozat)

a) α -(2-Tetrahidropiranyl-oxi-etil)-3,4-diklór-benzol-acetonitril

16,5 g 80%-os olajos nátrium-hidridet 200 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendálunk. 20 °C-on 30 perc alatt hozzásepegtetjük 100 g 3,4-diklór-fenil-acetonitril 500 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd a reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük. Az elegyet –20 °C-ra lehűtjük, és hozzáadjuk 118 g 1-bróm-2-tetrahidropiranyl-oxi-etán 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és 2 óra elteltével hozzáadjuk 50 g ammónium-klorid 3 l vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet 1,5 l dietil-éterrel extraháljuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, dekantáljuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként metilén-kloridot, majd etil-acetátot használunk, egymáshoz viszonyított 95:5 térfogatarányban. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk, és így 118 g olajat kapunk.

b) 2-(2-Tetrahidropiranyl-oxi-etil)-3,4-diklór-benzol-etán-amin

118 g előző lépésben előállított nitrilt 200 ml abszolút etanolban feloldunk. Hozzáadjuk 300 ml koncentrált ammónium-hidroxidot, majd nitrogénáramban Raney-nikkelt (a kiindulási nitril mennyiségének 10%-

át adjuk a katalizátorból). Az elegyet hidrogén atmoszférában szobahőmérsékleten normál nyomáson hidrogénezzük. 4 óra alatt 16 l hidrogént nyel el az oldatunk. A katalizátort ekkor cellitszűrőn leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot telített vizes nátrium-klorid oldattal felvesszük, majd dietil-éterrel extraháljuk és a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. 112 g olajat kapunk.

c) 2-(2-Hidroxi-etil)-3,4-diklór-benzol-etán-amin

81 g előző b) lépésben előállított vegyületet feloldunk 30 ml metanolban. Hozzáadjuk 80 ml telített dietil-éteres sósavoldatot, miközben a hőmérsékletet 20 és 25 °C között tartjuk. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 250 ml vízben feloldjuk, kétszer mossuk dietil-éterrel, nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szárazra pároljuk. A maradékot 800 ml izopropil-éterrel felvesszük, az oldhatatlan részeket cellitszűrőn leszűrjük, a szűrletet vákuumban körülbelül 300 ml-re besűrítjük, majd amino-alkohol kristályokkal beoltjuk, és éjszakán át keverjük. A képződő csapadékot leszűrjük, izopropil-éterrel majd n-pentánnal mossuk. 30,2 g kívánt vegyületet kapunk. Op.: 90–91 °C.

d) 2-(2-Hidroxi-etil)-3,4-diklór-benzol-etán-amin (+)

29 g D-(–)-borkősav 800 ml metanollal készített oldatához forrás közben hozzáadjuk 44,7 g c) lépésben előállított vegyületet 300 ml metanolban feloldva.

A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és 4 órán keresztül keverjük. Leszűrjük, etanollal majd dietil-éterrel mossuk. 34,1 g tartarátot kapunk. A vegyületet 1,75 l metanolból átkristályosítjuk, és így 26,6 g tartarátot kapunk. $[\alpha]_D^{25} = -4,2^\circ$ (c=1, H₂)

A tartarátot 120 ml vízzel felvesszük, nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk, kétszer extraháljuk metilén-kloriddal, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot kevés izopropil-éterrel felvesszük, pentánt adunk hozzá, majd az elegyet leszűrjük. 15,4 g kívánt vegyületet kapunk. Op.: 79–80 °C. $[\alpha]_D^{25} = +9,4^\circ$ (c=1, CH₃OH)

e) (+)-N-Metil-2-(2-hidroxi-etil)-3,4-diklór-benzol-etán-amin-hidroklorid

e1) N-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-etil-karbamát

15 g előző d) lépésben előállított vegyületet feloldunk 200 ml metilén-kloridban, majd hozzáadjuk 9,9 ml trietil-amint. A reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük, majd ezen a hőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 6,3 ml klór-hangyasav-etil-észter 30 ml metilén-kloriddal készített oldatát. 15 perc elteltével a reakcióelegyet vízzel, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. Vízmentes magnézium-szulfát felett történő szárítás után a szerves fázist szárazra pároljuk, és így 20 g vegyületet kapunk olaj formájában.

e2) Az etoxi-karbonil-csoport redukálása metilcsoporttá

5,1 g lítium-alumínium-hidrid 60 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához hozzáadjuk

20 g előző d) lépésben előállított vegyület 150 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az elegyet egy órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd 20 ml vízzel hidrolizáljuk, a szerves anyagot leszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk. A kapott olajat 100 ml acetonnal feloldjuk, majd pH=1 eléréséig telített dietil-éteres sósavoldatot adunk hozzá, ezután tiszta dietil-étert, amíg az oldat zavarosodni kezd. Az elegyet egy órán keresztül keverjük, a képződött kristályokat leszűrjük, kevés acetonnal, majd dietil-éterrel mossuk, és így 11 g N-metil-2-(2-hidroxi-etil)-3,4-diklór-benzol-etán-amin kapunk. Op.: 129 °C. $[\alpha]_D^{25} = +8,4^\circ$ (c=1, CH₃OH)

f) (–)-N-Metil-2-(2-hidroxi-etil)-3,4-diklór-benzol-etán-amin-hidroklorid

Az előzőekben leírtak szerint járunk el, L-(+)-borkősavból kiindulva, és így a (–)-enantiomert kapjuk. Op.: 129 °C. $[\alpha]_D^{25} = -8,4^\circ$ (c=1, CH₃OH)

II. Preparátum (lásd 1. reakcióvázlat B) eljárásváltozat, m=1)

a) 3,4-Diklór- α -(2-tetrahidropiranyl-oxi-etil)-benzo-acetonitril

20 g 50–60%-os olajos nátrium-hidridet 200 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendálunk. Csepkenként 30 perc alatt 20 °C-on hozzáadjuk 85 g 3,4-diklór-fenil-acetonitril 500 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Az így kapott elegyet –20 °C-ra lehűtjük, és hozzáadjuk 98 g 2-bróm-etoxi-tetrahidro-pirán 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és 2 óra múlva hozzáadjuk 50 g ammónium-klorid 3 l vízzel készített oldatát. Az elegyet másfél liter dietil-éterrel extraháljuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, dekantáljuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként diklór-metánt használunk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk, és így 83,6 g olajat kapunk.

b) β -Tetrahidropiranyl-oxi-etil- β -ciano- β -(3,4-diklór-fenil)-etil-propionát

21 g előző a) lépésben előállított nitrilt 100 ml tetrahidrofuránban feloldunk, majd szobahőmérsékleten hozzácepegtetjük 0,067 mol lítium-diizopropil-amid 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán keresztül keverjük. Ezután 12 g etil-bróm-acetátot adunk az elegyhez és azt 50 °C-ra melegítjük 2 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtjük, telített vizes ammónium-klorid oldatra öntjük, dietil-éterrel extraháljuk, vízzel mossuk, az éteres fázist dekantálással elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/etil-acetát 100:1 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat bepároljuk, és így 13 g kívánt vegyületet kapunk.

c) 4-(2-Tetrahidropiranyl-oxi-etil)-4-(3,4-diklór-fenil)-2-pirrolidin

13 g előző lépésben előállított vegyületet 250 ml etanolban feloldunk, hozzáadjuk 40 ml ammónium-

hidroxidot és szobahőmérsékleten atmoszférikus nyomáson Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzük. Az elméleti hidrogéntérfogat felvétele után a reakcióelegyet cellitszűrőn leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, dietil-éterrel extraháljuk, majd az éteres fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 8,6 vegyületet kapunk.

d) 3-(2-Tetrahidropiranyl-oxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-pirrolidin

3,9 g előző lépés szerint előállított 4-(2-tetrahidropiranyl-oxi-etil)-4-(3,4-diklór-fenil)-pirrolidint 5 ml tetrahidrofuránban feloldunk, majd a kapott oldatot hozzáadjuk 0,9 g lítium-alumínium-hidrid szuszpenzióhoz 60 °C-on. A reakcióelegyet egy órán keresztül 60 °C-on melegítjük, majd lehűtjük. Hozzáadjuk 1 ml vizet, 1 ml 4 n nátrium-hidroxidot és 3 ml vizet. A szerves anyagot leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel felvesszük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 3,4 g kívánt vegyületet kapunk.

e) 3-(2-(Hidroxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-pirrolidin

3,4 g 3-(2-tetrahidropiranyl-oxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-pirrolidin 20 ml metanolal készített oldatához pH=1 eléréséig dietil-éteres sósavoldatot adunk. Az elegyet fél órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk, diklór-metánnal extraháljuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. Olajat kapunk, amelyet 20 ml izopropil-éter/dietil-éter 50:50 térfogatarányú oldószerkeleggyel felvesszük. Az elegyet keverjük, leszűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd vákuumban foszfor-pentoxid felett megszáritjuk. 2,6 g kívánt vegyületet kapunk.

III. Preparátum (lásd 1. reakcióvázlat, B) eljárásváltozat m=2)

a) γ -(2-Tetrahidropiranyl-oxi-etil)- γ -ciano- γ -(3,4-diklór-fenil)-vajsav-etil-észter

21 g előző a) lépésben előállított nitrilt 100 ml tetrahidrofuránban feloldunk, majd szobahőmérsékleten hozzácepegtetjük 0,067 mol lítium-diizopropil-amid 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát és a reakcióelegyet egy órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután hozzáadjuk 12 g etil-bróm-propionátot és az elegyet 50 °C-on melegítjük 2 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtjük, telített ammónium-klorid oldatra öntjük, dietil-éterrel extraháljuk, vízzel mossuk, az éteres fázist dekantálással elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/etil-acetát 100:1 térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat bepároljuk, és így 13 g cím szerinti vegyületet kapunk.

b) 5-(2-Tetrahidropiranyl-oxi-etil)-5-(3,4-diklór-fenil)-2-piperidinon

13 g előző lépésben előállított vegyületet feloldunk 250 ml etanolban, hozzáadjuk 40 ml ammónium-hidro-

xidot és szobahőmérsékleten atmoszférikus nyomáson Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzük. Az elméleti hidrogéntérfogat felvétele után a reakcióelegyet celliten leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, dietil-éterrel extraháljuk, az éteres fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. 9 g vegyületet kapunk.

c) 3-(2-Tetrahidropiranil-oxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-piperidin

3,9 g előző lépésben előállított 5-(2-tetrahidropiranil-oxi-etil)-5-(3,4-diklór-fenil)-2-piperidinont 5 ml tetrahidrofuranban feloldunk és az oldatot hozzáadjuk 0,9 g lítium-alumínium-hidrid 60 °C-ra melegített szuszpenziójához. A reakcióelegyet egy órán keresztül 60 °C-on melegítjük, majd lehűtjük. Hozzáadjuk 1 ml vizet, 1 ml 4 n nátrium-hidroxid oldatot és 3 ml vizet. A szervetlen részeket szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel felvesszük, vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. 3,4 g kívánt vegyületet kapunk.

d) 3-(2-Hidroxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-piperidin (V) általános képletű vegyület

55 g 3-(2-tetrahidropiranil-oxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-piperidin 200 ml metanollal készített oldatához sósavval telített dietil-étert adunk pH=1 eléréséig. Az elegyet fél órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk, metilén-kloriddal extraháljuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. Olajat kapunk, amelyet 200 ml izopropil-éter/dietil-éter 50:50 térfogatarányú oldószer-eleggyel felveszünk, az elegyet keverjük, leszűrjük, dietil-éterrel mossuk és vákuumban foszfor-pentoxid felett megszáritjuk. 45 g kívánt vegyületet kapunk. Op.: 122 °C.

e) (+)-3-(2-Hidroxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-piperidin (V*) általános képletű vegyület

43 g előző lépésben előállított vegyületet 250 ml abszolút etanolban feloldunk, hozzáadjuk 23,54 g L-(+)-borkősavat 750 ml abszolút etanolban oldva. A reakcióelegyet fél órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, a képződött kristályokat leszűrjük, abszolút etanollal mossuk és vákuumban 50 °C-on foszfor-pentoxid felett megszáritjuk. 31 g tartarátot kapunk, amelyet átkristályosítunk, oly módon, hogy 540 ml abszolút etanolban feloldunk, leszűrjük, dietil-éterrel mossuk és vákuumban foszfor-pentoxid felett szárítjuk. 25 g tartarátot kapunk. $[\alpha]_D^{20} = +8,5^\circ$ (c=1, H₂O)

A tartarátot ezután vízzel felvesszük, nátrium-hidroxid oldattal semlegesítjük, metilén-kloriddal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. A kapott olajat dietil-éter/izopropil-éter eleggyel felvesszük, a kristályokat leszűrjük, dietil-éterrel mossuk és vákuumban 50 °C-on megszáritjuk. 13,5 g bázist kapunk. Op.: 138 °C. $[\alpha]_D^{20} = +8,2^\circ$ (c=1, CH₃OH).

f) (-)-3-(2-Hidroxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-piperidin

Az előző lépésben leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy D-(-)-borkősavat alkalmazunk és a (-)-enantiomert állítjuk elő. Op.: 139 °C. $[\alpha]_D^{20} = -8,4^\circ$ (c=1, CH₃OH)

IV. *Preparátum* (lásd 1. reakcióvázlat B) eljárásváltozat m=3)

a) 8-(2-Tetrahidropiranil-oxi-etil)-8-ciano-8-(3,4-diklór-fenil)-pentánsav-etil-észter

36 g II. preparátum a) lépése szerint előállított 3,4-diklór-α-(2-tetrahidropiranil-oxi-etil)-benzo-acetonitril 100 ml dimetil-formamiddal készített oldatához kis adagokban hozzáadjuk 4,6 g 60%-os NaH-t. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, 0 °C-ra lehűtjük, majd hozzáadjuk 22,4 g 4-bróm-etil-butírat 40 ml dimetil-formamiddal készített oldatát. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd vízre öntjük, dietil-éterrel extraháljuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként toluolt használunk. 24 g kívánt vegyületet kapunk.

b) 6-(2-Tetrahidropiranil-oxi-etil)-6-(3,4-diklór-fenil)-perhidro-2-azepinon

8 g előző lépésben előállított vegyületet atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten Raney-nikkel jelenlétében 120 ml etanolban oldva hidrogénezzük.

Az elméleti hidrogéntérfogat felvétele után a katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott olajat 20 ml xilollal felvesszük, és az elegyet 48 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet bepároljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 4 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában.

c) 3-(2-Tetrahidropiranil-oxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-perhidro-azepin

Az előző preparátum d) lépése szerint járunk el, 2 g előző lépés szerint előállított vegyületből és 0,49 g lítium-alumínium-hidridből 1,7 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában.

d) 3-(2-Hidroxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-azepin

Az előző preparátum e) lépésében leírtak szerint járunk el és 1,7 g előző lépésben előállított vegyületből 1,3 g kívánt vegyületet kapunk.

B) *Szubsztituált fenil-ecetsavak*

B1) 3-izopropoxi-fenil-ecetsav

V.1. *Preparátum*

A 3-izopropoxi-fenil-ecetsav nem ismert a szakirodalomból, de előállítható az alkoxi-fenil-ecetsavak előállítására szolgáló ismert eljárásokkal.

a) 3-Hidroxi-fenil-ecetsav-etil-észter

55 g 3-hidroxi-fenil-ecetsav 400 ml abszolút etanollal készített oldatát visszafolyató hűtő alatt forraljuk éjszakán át néhány csepp tömény kénsav jelenlétében. Az elegyet szárazra pároljuk, a maradékot dietil-éterrel felvesszük, vízzel, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes

magnézium-szulfát felett megszáritjuk, majd bepároljuk. 58 g olajat kapunk.

b) 3-Izopropoxi-fenil-ecetsav-etil-észter

58 g előző lépésben előállított vegyületet, 88 g kálium-karbonátot és 108 g 2-jód-propánt 300 ml dimetil-formamidban feloldunk, majd az oldatot 8 órán keresztül 80–100 °C közötti hőmérsékleten forraljuk. A dimetil-formamidot vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük, majd 10%-os vizes kálium-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, bepároljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként metilén-kloridot használunk. 61 g olajat kapunk.

c) 3-Izopropoxi-fenil-ecetsav

31 f) előző lépésben előállított vegyületet és 20 g nátrium-hidroxidot 400 ml etanolban feloldunk, majd az oldatot 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, vízzel felvesszük és koncentrált sósavval savanyítjuk. Ezután dietil-éterrel extrahálunk, a szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. 27 g kívánt savat kapunk. Op.: 33–35 °C.

B2) 2-Jód-5-izopropoxi-fenil-ecetsav

V.2. Preparátum

A 2-jód-5-izopropoxi-fenil-ecetsav szakirodalomból nem ismert, de ismert eljárással előállítható (lásd például R. E. Counsel és munkatársai, J. Med., Chem., 1973, 16, 6, 684–687), oly módon, hogy a benzil-klorid helyett 2-jód-propánt alkalmazunk.

15 g fentiek szerint előállított 2-jód-5-izopropoxi-fenil-acetonitrilt 160 ml etanolban feloldunk 18 g kálium-hidroxid jelenlétében, majd az elegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, dietil-éterrel mossuk, a vizes fázist sósav hozzáadásával pH=1-ig savanyítjuk, dietil-éterrel extraháljuk, vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és leszűrjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid/metil-alkohol 100:2 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat bepároljuk, és így 8 g kívánt savat kapunk olaj formájában.

NMR-spektrum: (200 MHz) δ : 1,2 ppm – 2CH₃; 3,5 ppm – 1CH₂; 4,6 ppm – 1CH; 6,6 ppm – 1H aromás; 6,9 ppm 1H aromás; 7,6 ppm – 1H aromás.

C) *Acilszármazékok* [(VI) általános képletű vegyületek] és *szulfonil-oxi-származékok* [(II) általános képletű vegyületek]

VI. Preparátum (lásd 1. reakcióvázlat B) eljárásváltozat, m=1)

a) 3-(2-Hidroxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-(3-izopropoxi-fenil)-acetil-pirrolidin

1,9 g 3-izopropoxi-fenil-ecetsav 50 ml metilén-kloriddal készített oldatához hozzáadunk 2,25 ml trietil-amint, majd 2,6 g előzőek szerint elkészített 3-(2-hidroxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-pirrolidint. A reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük, majd hozzáadunk 4,42 g

BOP-t és hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 30 perc elteltével az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel felvesszük, vízzel, majd híg nátrium-hidroxid oldattal, ezután telített vizes nátrium-klorid oldattal, híg sósavoldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal, és végül nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. Az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 3,6 g kívánt vegyületet kapunk.

10 b) 3-(2-Metán-szulfonil-oxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-(3-izopropoxi-fenil)-acetil-pirrolidin

2,2 g előző lépésben előállított vegyületet 50 ml metilén-kloridban feloldunk és az oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Hozzáadunk 1,5 g trietil-amint, majd cseppenként 0,57 g metánszulfonil-kloridot. A reakcióelegyet 15 percig 0 °C-on állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel felvesszük, vízzel mossuk, az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként először heptán/etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét, majd fokozatosan tiszta etil-acetátot használunk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk, majd a maradékot dietil-éter/izopropil-éter elegyével eldörzsöljük. 2,5 g kívánt vegyületet kapunk szilárd anyag formájában.

25 VII. Preparátum (lásd 1. reakcióvázlat B) eljárásváltozat m=2)

30 a) Optikailag tiszta 3-(2-Hidroxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(3-izopropoxi-fenil)-acetil]-piperidin

16 g 3-izopropoxi-fenil-ecetsav 500 ml metilén-kloriddal készített oldatához hozzáadunk 22,5 ml trietil-amint, majd 22 g III. preparátum f) lépése szerint előállított (–)-3-(2-hidroxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-piperidint. A reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük, majd hozzáadunk 42,6 g BOP-t és hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 30 perc elteltével az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel felvesszük, vízzel, majd híg nátrium-hidroxid oldattal, ezután telített vizes nátrium-klorid oldattal, híg sósavoldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal, és végül nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. Az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 36 g optikailag tiszta vegyületet kapunk.

45 b) (+)-3-(2-Metán-szulfonil-oxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(3-izopropoxi-fenil)-acetil]-piperidin

36 g előző lépésben előállított vegyületet 500 ml metilén-kloridban feloldunk és az oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Hozzáadunk 11,5 ml trietil-amint, majd cseppenként 6,3 ml metán-szulfonil-kloridot. A reakcióelegyet 15 percig 0 °C-on állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel felvesszük, vízzel mossuk, az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként heptán/etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét, majd fokozatosan tiszta etil-acetátot használunk.

A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éter/izopropil-éter elegyével eldörzsöljük, és így 37,5 g kívánt vegyületet kapunk szilárd anyag formájában. Op.: 72 °C. $[\alpha]_D^{20} = +25,7^\circ$ (c=1, CHCl₃)

VII. Preparátum (lásd 1. reakcióvázlat B) eljárásváltozat m=3)

- a) 3-(2-Hidroxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(3-izopropoxi-fenil)-acetil]-perhidroazepin

0,76 g 3-izopropoxi-fenil-ecetsav 50 ml metilén-kloriddal készített oldatához hozzáadunk 1,2 ml trietil-amint, majd hozzáadunk 1,15 g előzőek szerint előállított 3-(2-hidroxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-azepint. A reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük, hozzáadunk 1,77 g BOP-t, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 30 perc elteltével az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel felvesszük, majd vízzel, majd híg nátrium-hidroxid oldattal, ezután telített vizes nátrium-klorid oldattal, híg sósavoldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal, és végül nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. Az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 1,8 g kívánt vegyületet kapunk.

- b) 3-(2-Metán-szulfonil-oxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(3-izopropoxi-fenil)-acetil]-perihidroazepin

1,8 g előző lépésben előállított vegyületet 50 ml metilén-kloridban feloldunk és az oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Hozzáadunk 0,38 g trietil-amint, majd cseppenként 0,44 g metán-szulfonil-kloridot. A reakcióelegyet 15 percig 0 °C-on állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel felvesszük, vízzel mossuk, az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként hexán/etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét, majd fokozatosan etil-acetátot használunk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk, majd a maradékot dietil-éter/izopropil-éter elegyével eldörzsöljük, és így 2 g kívánt vegyületet kapunk szilárd anyag formájában.

- c) 3-(2-Benzol-szulfonil-oxi-etil)-3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(3-izopropoxi-fenil)-acetil]-piperidin

11,3 g előzőekben a VII. preparátum a) lépése szerint előállított vegyület 160 ml metilén-kloriddal készített oldatához 0 °C-on hozzáadunk 4,6 ml trietil-amint, majd cseppenként 4,3 ml benzolszulfonil-kloridot. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd 100 ml sósavval, 100 ml 10 tömeg%-os nátrium-karbonát oldattal, és 100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként ciklohexán/etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat bepároljuk, és így 8,4 g terméket kapunk.

1. példa

(I) általános képletű vegyület, ahol Ar jelentése 3-izopropoxi-fenil-csoport, R jelentése -CH₃-csoport, T

jelentése -CH₂-csoport, Q jelentése hidrogénatom, Ar' jelentése 3,4-diklór-fenil-csoport, Am⁺ jelentése (1) képletű csoport és A[⊖] jelentése Cl[⊖].

0,75 g 4-fenil-kinuklidint, amelyet T. Perrine, J.

- 5 Org. Chem., 1957, 22, 1484–1489 eljárása szerint állítottunk elő, és 1 g A-428434 számú európai szabadalmi leírás előállított N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-metán-szulfonil-oxi-butil]-N-metil-(3-izopropoxi-fenil)-karboxamidot 5 ml acetonitrilben feloldunk. A reakcióelegyet 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloriddal felvesszük, majd 2 n sósavoldattal, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, és így 0,39 g 1-[3-(3,4-diklór-fenil)-4-(N-metil-3-izopropoxi-fenil-acetil-amino)-butil]-4-fenil-1-azóniabiciklo[2.2.2]-oktán-kloridot kapunk szilárd anyag formájában (1. számú vegyület). Op.: 98–100 °C.

2. példa

(I) általános képletű vegyület, ahol Ar jelentése 3-izopropoxi-fenil-csoport, T jelentése -CH₂-csoport, R jelentése metilcsoport, Q jelentése hidrogénatom, Ar' jelentése 3,4-diklór-fenil-csoport, Am[⊕] jelentése (1) képletű csoport és A[⊖] jelentése Cl[⊖].

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási vegyületként optikailag tiszta A-428434 számú európai szabadalmi leírás szerint előállított (-)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-metán-szulfonil-oxi-butil]-N-metil-(3-izopropoxi-fenil)-karboxamidot használunk, és így optikailag tiszta (-)-1-[3-(3,4-diklór-fenil)-4-(N-metil-3-izopropoxi-fenil-acetil-amino)-butil]-4-fenil-1-azóniabiciklo[2.2.2]-oktán-kloridot kapunk (2. számú vegyület). Op.: 97–99 °C. $[\alpha]_D^{20} = -47,2^\circ$ (c=1, CH₃OH)

3. példa

(I) általános képletű vegyület, ahol Ar jelentése 3-izopropoxi-fenil-csoport, T jelentése -CH₂-csoport, R jelentése -CH₃-csoport, Q jelentése hidrogénatom, Ar' jelentése 3,4-diklór-fenil-csoport, Am[⊕] jelentése (d) képletű csoport és A[⊖] jelentése Cl[⊖].

- 45 Az 1. példában leírtak szerint járunk el, tercier-aminként kinuklidint alkalmazunk és így állítjuk elő az 1-[3-(3,4-diklór-fenil)-4-(N-metil-3-izopropoxi-fenil-acetil-amino)-butil]-1-azóniabiciklo[2.2.2]-oktán-kloridot (3. számú vegyület). Op.: 68–70 °C.

4. példa

(I) általános képletű vegyület, ahol Ar jelentése 3-izopropoxi-fenil-csoport, T jelentése -CH₂-csoport, R+Q együttes jelentése -(CH₂)₃- csoport, Ar' jelentése 3,4-diklór-fenil-csoport, Am[⊕] jelentése (1) képletű csoport, A[⊖] jelentése Cl[⊖].

2,25 g 4-fenil-kinuklidint és 3,17 g VII. preparátum b) lépése szerint előállított metilátot 30 ml acetonitrilben feloldunk és a reakcióelegyet 10 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet ezután vá-

kuumban bepároljuk, a maradékot metilén-kloridban felvesszük és először 3 n HCl oldattal, majd telített vízes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot acetondietil-éterrel eldörzsöljük, és így 2,8 g optikailag tiszta (+)-[2-[3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(3-izopropoxi-fenil)-acetil]-3-piperidinil]-etil]-4-fenil-1-azóniabicyclo[2.2.2]oktán-kloridot kapunk (4. számú vegyület). Op.: 132 °C. $[\alpha]_D^{20} = +16,3^\circ$ (c=1, CH₃OH).

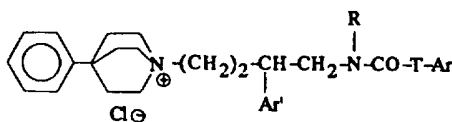
5. példa

(I) általános képletű vegyület, ahol Ar jelentése 3-izopropoxi-fenil-csoport, T jelentése -CH₂-csoport, R+Q együttes jelentése -(CH₂)₃- csoport, Ar' jelentése 3,4-diklór-fenil-csoport, Am[⊕] jelentése (1) képletű csoport, A[⊖] jelentése fenil-szulfonil-csoport.

2,65 g 4-fenil-kinuklidint és 8,3 g VII. preparátum c) lépése szerint előállított benzol-szulfonátot feloldunk 40 ml acetonitrilben és a reakcióelegyet 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot metilén-kloridban felvesszük és először vízes, 1%-os benzolszulfonsav oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradék izopropil-éterből kristályosodik, és így 8 g optikailag tiszta (+)-[2-[3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(3-izopropoxi-fenil)-acetil]-3-piperidinil]-etil]-4-fenil-1-azóniabicyclo[2.2.2]oktán-benzolszulfonátot kapunk (5. számú vegyület). Op.: 195,5 °C. $[\alpha]_D^{20} = -50,7^\circ$ (c=1, CH₃OH).

15 Az előzőekben ismertetett módon állítjuk elő az I. és II. táblázatban feltüntetett 6–12. számú vegyületeket is.

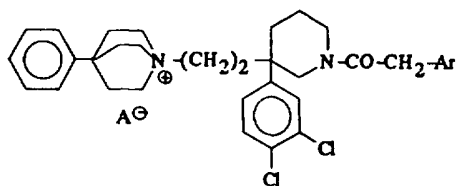
I. táblázat



Példaszám	Ar'	R	T	Ar	Op. °C és/vagy $[\alpha]_D^*$
6.		CH ₃	—		150 -57,9°
7.		CH ₃	—		178
8.		CH ₃	-CH ₂ -		97
9.		H	—		104–106

* Az optikai forgatóképességet $[\alpha]_D$ -t 20 °C-on mértük, c=1, CH₃OH

II. táblázat



Példaszám	Ar	A ⁺	Op. °C és/vagy [α] _D
10.		Cl ⁺	125; -16,0°
11.		Br ⁺	196-198
12.		Cl ⁺	156-160 +11,0°

13. példa

(I) általános képletű vegyület, ahol Ar jelentése 3-izopropoxi-fenil-csoport, T jelentése -CH₂-csoport, Q jelentése hidrogénatom, R jelentése -CH₂-CH₂-OCOCH₃-csoport, Ar' jelentése 3,4-diklór-fenil-csoport, Am⁺ jelentése (1) képletű csoport, A⁺ jelentése Cl⁺.

1. lépés

8,2 g etil-oxalil-kloridot hozzácsepegtetünk 19 g I. preparátum b) lépése szerint előállított 2-(2-tetrahidropirán-4-oxi-etil)-3,4-diklór-benzol-etán-amin 7 g trietil-ammal készített oldatához. A reakcióelegyet egy órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel felvesszük, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk, vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid/metil-alkohol 100:1 térfogatarányú elegyet használjuk. 16 g N-etil-oxalil-2-(2-tetrahidropirán-4-oxi-etil)-3,4-diklór-benzol-etán-amint kapunk.

2. lépés

16 g előző lépésben előállított vegyületet feloldunk 40 ml tetrahidrofuranban és a kapott oldatot cseppenként hozzáadjuk 1,7 g LiAlH₄ 5 ml tetrahidrofuranal készített szuszpenziójához 50 °C-on. A reakcióelegyet 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd

lehűtjük, hidrolizáljuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid/metil-alkohol 100:5 térfogatarányú elegyet használjuk. 14 g N-2-(2-hidroxi-etil)-2-(2-tetrahidropirán-4-oxi-etil)-3,4-diklór-benzol-etán-amint kapunk olaj formájában.

3. lépés

3,55 g BOP-t 0 °C-on hozzáadjuk 2,4 g előző lépésben előállított vegyület, 1,1 g trietil-amin és 1,3 g 3-izopropoxi-fenil-ecetsav 60 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet egy órán keresztül 0 °C-on keverjük, majd vákuumban bepároljuk, etil-acetáttal felvesszük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid/metil-alkohol 100:3 térfogatarányú elegyet használjuk. 2,2 g N-2-(2-hidroxi-etil)-N-3-izopropoxi-fenil-acetil-2-(2-tetrahidropirán-4-oxi-etil)-3,4-diklór-benzol-etán-amint kapunk olaj formájában.

4. lépés

0,41 g acetyl-kloridot hozzáadjuk 2,2 g előző lépésben előállított vegyület 10 ml metilén-kloriddal készített oldatához, amelyhez 0,56 g metilén-kloridos trietil-ammint is adunk. A reakcióelegyet egy órán keresztül keverjük, majd vákuumban bepároljuk, dietil-éterrel és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett meg-

szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 2 g N-(2-acetoxi-etil)-N-3-izopropoxi-fenil-acetil-2-(2-tetra-hidropiranyl-oxi-etil)-3,4-diklór-benzol-etán-amint kapunk olaj formájában.

5. lépés

2 g előző lépésben előállított olajat feloldunk 20 ml sósavval telített metanolban és az elegyet egy órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és a maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid/metil-alkohol 100:3 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,2 g N-(2-acetoxi-etil)-N-3-izopropoxi-fenil-acetil-2-hidroxi-etil-3,4-diklór-benzol-etán-amint kapunk olaj formájában.

6. lépés

0,5 g előző lépésben előállított vegyületet feloldunk 10 ml metilén-kloridban, 0,11 g trietil-amin jelenlétében. Hozzáadunk 0,125 g mezil-kloridot és a reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk, vákuumban bepároljuk, és így 0,5 g N-(2-acetoxi-etil)-N-(3-izopropoxi-fenil-acetil)-2-metil-oxi-etil-2-(3,4-diklór-benzol)-etán-amint kapunk olaj formájában.

7. lépés

0,50 g előző lépésben előállított vegyületet és 0,25 g 4-fenil-kinuklidint feloldunk 1 ml dimetil-formamidban és a reakcióelegyet 2 órán keresztül 80 °C-on melegítjük. Az elegyet ezután vízre öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid/metanol 100:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat vákuumban bepároljuk, a maradékot metilén-kloriddal felvesszük, dietil-étert adunk hozzá, majd a képződő csapadékot elválasztjuk. 0,45 g 1-[3-(3,4-diklór-fenil)-4-(N-(2-acetoxi-etil)-3-izopropoxi-fenil-acetil-amino)-butil]-4-fenil-1-azóniabicyclo[2.2.2]oktán-kloridot kapunk (13. számú vegyület). Op.: 90–92 °C.

14. példa

Tablettát készítünk a következő összetétellel:

4. számú példa szerinti vegyület	250 mg
laktóz	80 mg
térhálósított polividon	20 mg
metil-hidroxi-propil-cellulóz	10 mg
hidrogénezett ricinusolaj	40 mg

15. példa

Bélben oldódó tablettát készítünk a következő összetétellel:

4. példa szerinti vegyület	250 mg
hidroxipropil-cellulóz	6 mg

laktóz	62 mg
mikrokristályos cellulóz	60 mg
karboxi-metil-keményítő	12 mg
polietilén-glikol 6000	10 mg
Bevonat:	
Endraget L 100	1 mg
dibutil-ftalát	1 mg
izopropil-alkohol (desztillált)	28 mg

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

16. példa

Iható oldatot készítünk a következő összetétellel:

4. példa szerinti vegyület	100 mg
etil-alkohol	100 mg
propilén-glikol	50 mg
polividon vivőanyag	20 mg
glicerín	50 mg
mesterséges aroma	2,5 mg
tisztított víz q. s. p.	1,0 mg

17. példa

Injektálható szuszpenziót készítünk a következő összetétellel:

4. példa szerinti vegyület	50 mg
Polysorbate 80	1,5 mg
polioxi-etilén-glikol	20 mg
metil- és propil-parahidroxibenzoát	1,5 mg
szorbit	30 mg
polividon vivőanyag	10 mg
injektálható preparátum	
minőségű víz q. s. p.	1 mg

18. példa

Kapszulát készítünk a következő összetétellel:

4. példa szerinti vegyület	2,5–250 mg
módosított kukoricakeményítő	50 mg
talkum	25 mg
vízmentes koloid szilícium-dioxid	1 mg
sztearinsav	10 mg
laktóz kiegészítésként	100 mg
kapszula	

19. példa

Kúpot készítünk a következő összetétellel:

4. példa szerinti vegyület	150 mg
szilárd felszintetikus gliceridek q. s. p.	

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, a képletben

Ar helyettesített fenil- vagy naftilcsoport, ahol a helyettesítő 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoport vagy halogénatom,

T jelentése vegyértékkötés vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport,

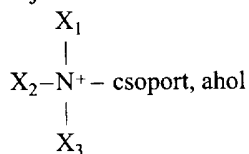
Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogén-atommal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituálva lehet; vagy naftilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-csoport vagy ω -(2–4 szénatomos alkanoil-oxi)-(2–4 szénatomos alkil)-csoport,

Q jelentése hidrogénatom, vagy

Q és R együttesen 1,2-etilén-, 1,3-propilén- vagy 1,4-butilén-csoportot alkot,

Am⁺ jelentése



X₁, X₂, X₃ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált azabiciklusos rendszert alkot a következők közül:

- 1-azóniabiciklo[2.2.0]hexán,
- 1-azóniabiciklo[3.1.0]hexán,
- 1-azóniabiciklo[2.2.1]heptán,
- 1-azóniabiciklo[2.2.2]oktán,
- 1-azóniabiciklo[3.2.1]oktán,
- 1-azóniabiciklo[3.2.2]nonán,
- 1-azóniabiciklo[3.3.1]nonán,

A⁻ jelentése gyógyászatiilag alkalmazható anion, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol –OY jelentése kilépőcsoport, előnyösen metánszulfonil-oxi-csoport, egy (III) általános képletű tercier-aminnal reagáltatunk, ahol X₁, X₂ és X₃ jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy tárgyi kör szerinti azabiciklusos csoport, és kívánt esetben az így kapott kvaternersó anionját egy másik gyógyászatiilag alkalmazható anionra cseréljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű gyűrűs tercier aminként (d') vagy (1') képletű vegyületet alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót poláros aprotikus oldószerben, szobahőmérséklet és 120 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, ahol

Ar, T, R, Ar', Q, Am⁺ és A⁻ jelentése az 1. igénypontban megadott, szokásos gyógyszerészeti vivőanyagokkal és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverünk és a keveréket gyógyszerkészítménnyé kiszereljük.

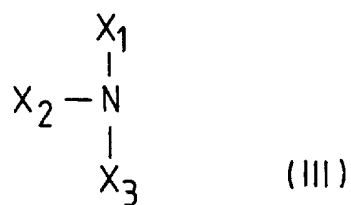
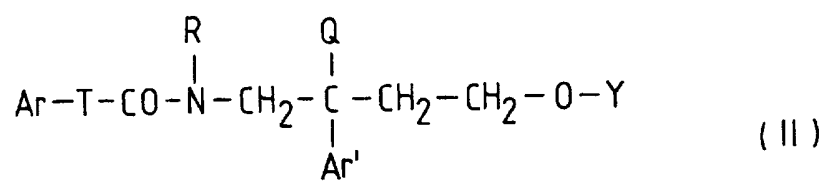
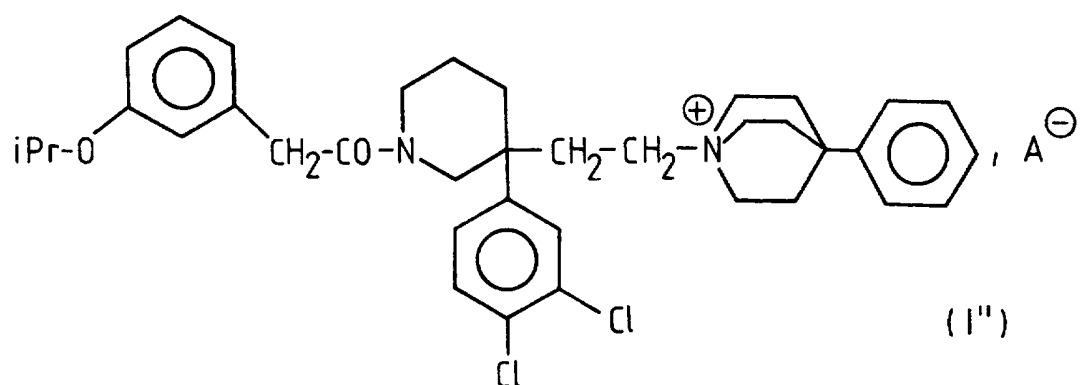
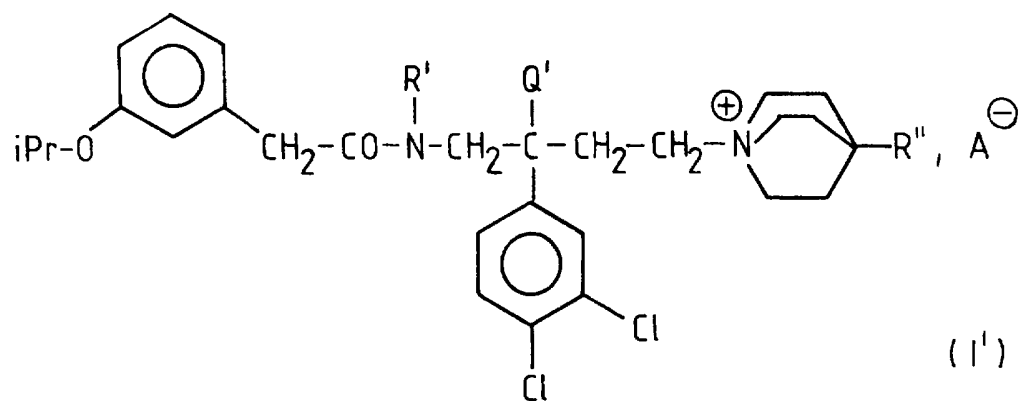
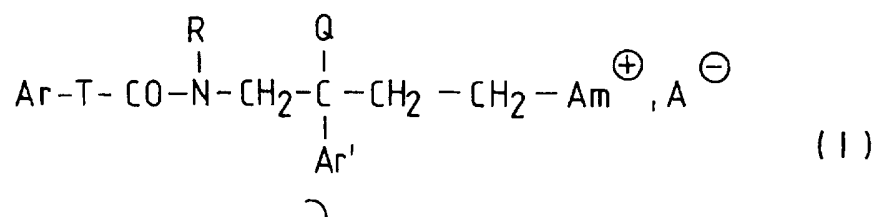
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol T, R, Ar' és Q jelentése az (I) általános képletben megadott, Am⁺ jelentése 1-azóniabiciklo[2.2.2]oktán- vagy 4-fenil-1-azóniabiciklo[2.2.2]oktán-csoport, Ar jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport és A⁻ jelentése gyógyászatiilag alkalmazható anion, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

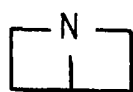
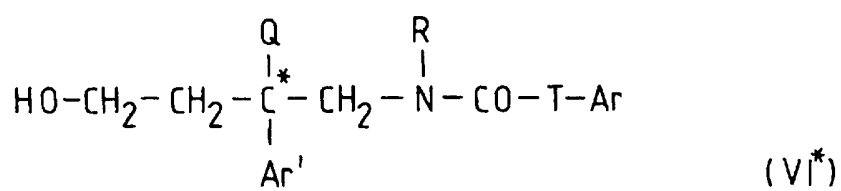
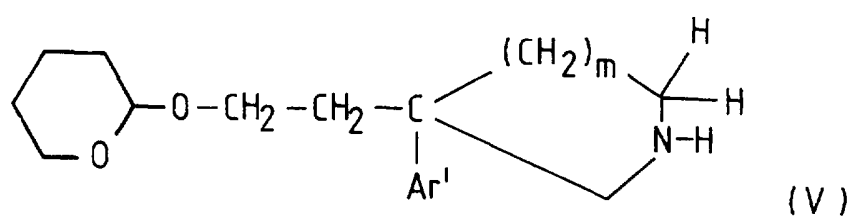
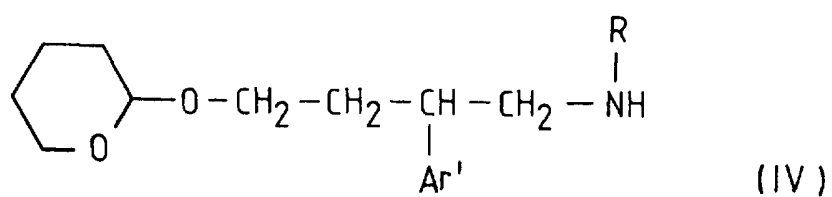
15 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (I') általános képletű kvaterner biciklusos aminok előállítására, ahol R' és Q' jelentése metilcsoport, illetve hidrogénatom, vagy 2-acetoxi-etil-csoport, illetve hidrogénatom, vagy
20 együtt 1,3-propilén-csoportot alkotnak, R'' jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport, és A⁻ jelentése gyógyászatiilag alkalmazható anion, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

25 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (I'') általános képletű kvaterner bázikus amidok előállítására, ahol A⁻ jelentése gyógyászatiilag alkalmazható anion, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

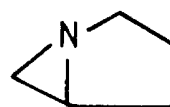
30 8. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Ar jelentése klorid-, bromid-, jodid-, hidrogén-szulfát-, metánszulfonát-, paratoluolszulfonát- vagy acetátion, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

35 9. Az 1. igénypont szerinti eljárás (+)-[2-[3-(3,4-diklór-fenil)-1-[(3-izopropoxi-fenil)-acetil]-3-piperidil]-etil]-4-fenil-1-azóniabiciklo[2.2.2]oktán-klorid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

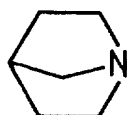




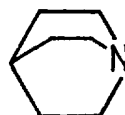
(a')



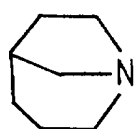
(b')



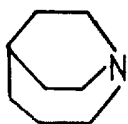
(c')



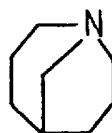
(d')



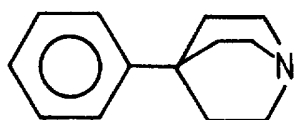
(e')



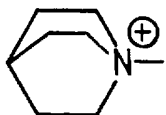
(f')



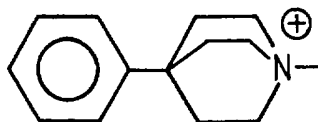
(g')



(l')



(d)

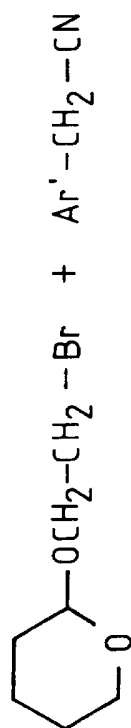


(l)

1. reakcióvázlat

A eljárásváltozat

B eljárásváltozat



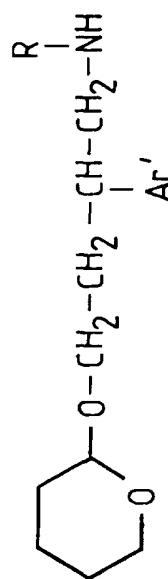
(1)



1) H₂

2) adott esetben
alkilezés

(2)

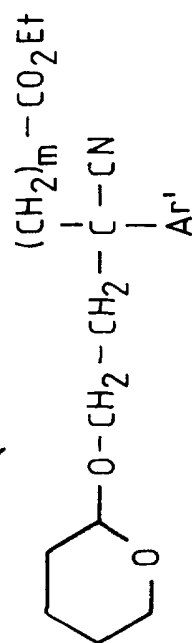


(IV)

↓

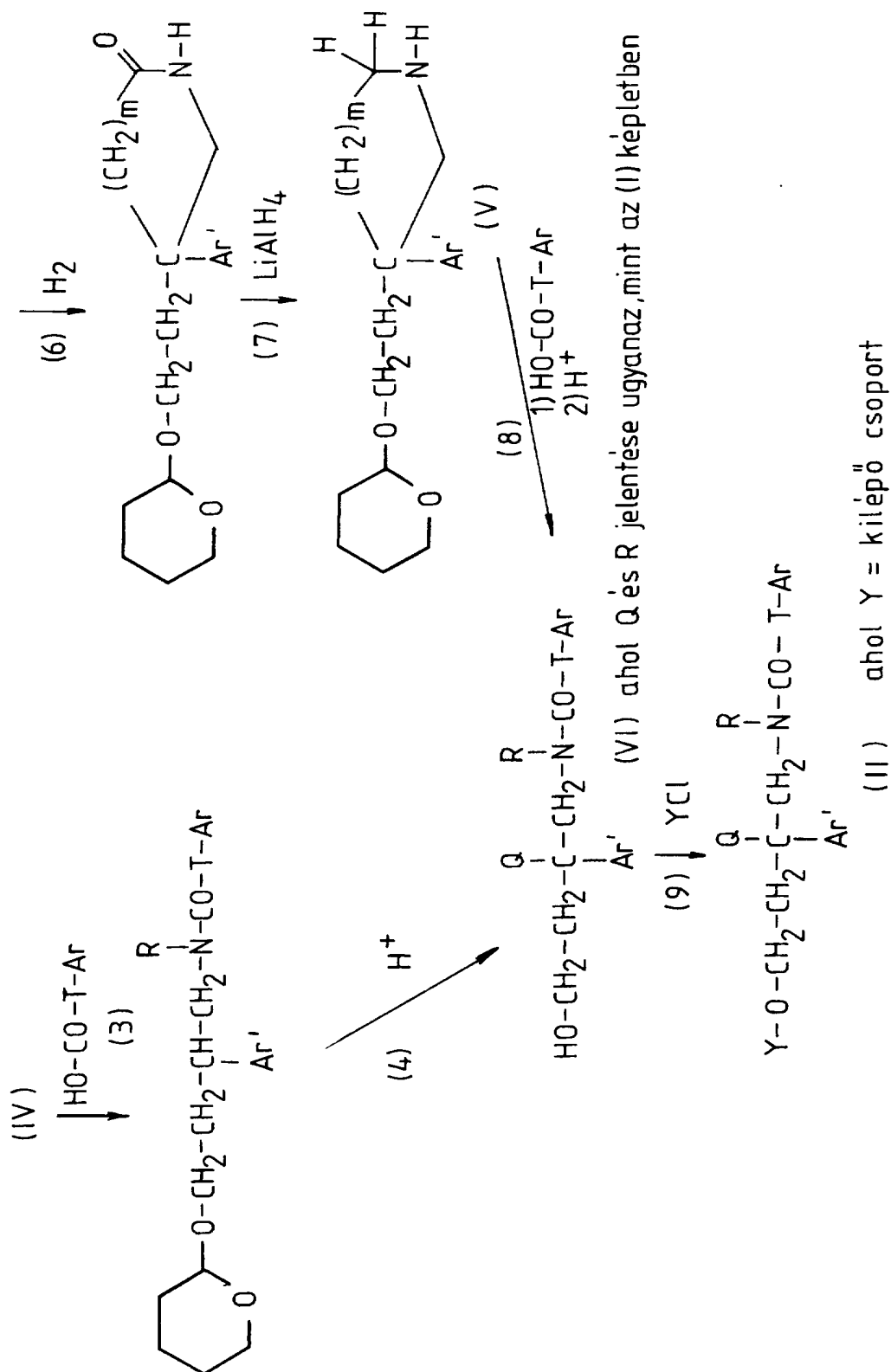
Br-(CH₂)_m-CO₂Et ahol m = 1, 2 vagy 3

LDA
(5)

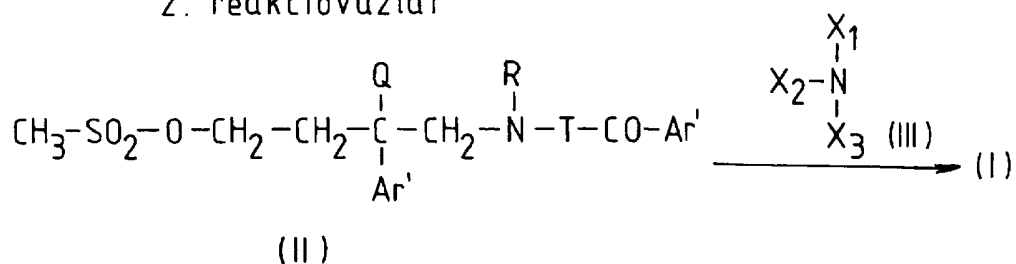


(6) ↓ H₂

1. reakcióvázlat folytatása



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

