



HU000230422B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **230 422**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 05108**(22) A bejelentés napja: **2000. 01. 06.**(40) A közzététel napja: **2002. 05. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2016. 05. 30.**(51) Int. Cl.: **C07D 211/58** (2006.01)**A61K 3144/68** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/JP 00/00017

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0042011

(30) Elsőbbségi adatok:

PP 8180**1999. 01. 14.****AU**

(73) Jogosult(ak):

Astellas Pharma Inc., Chuo-ku, Tokyo (JP)

(72) Feltaláló(k):

Aoki, Satoshi, Kanagawa (JP)**Yamada, Akira, Osaka (JP)**

(74) Képviselő:

SBGK Szabadalmi Ügyvivői Iroda, Budapest(54) **N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluor-benzamid és az ezt tartalmazó gyógyszerészeti készítmények**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát az N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluor-benzamid, valamint az azt tartalmazó gyógyszerészeti készítmények képezik.

A vegyület és készítmények kolinerg aktivitást potenciáló hatásúak, így elsősorban a központi idegrendszer betegségeinek kezelésére alkalmasak. A készítmények a hatóanyag mellett szokásos, gyógyszerészetileg elfogadható adalékanyagokat tartalmazhatnak.

72.823/SZE

**N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluor-benzamid és az ezt
tartalmazó gyógyszerészeti készítmény**

A jelen találmány tárgyát gyógyszerként használható újfajta amid-vegyületek és azok gyógyszerészetileg elfogadható sói képezik.

Néhány aminos-piperazin-származékról tudjuk, hogy anti-amnéziás vagy anti-dementiás hatással rendelkeznek (lásd például a WO 91/01979 és a WO 98/35951 számú, nemzetközi közzétételi iratokat).

A jelen találmány tárgyát újfajta amid-vegyületek és azok gyógyszerészetileg elfogadható sói képezik.

Közelebbről, olyan újfajta amid-vegyületek –valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható sói– képezik a találmány tárgyát, amelyek erősítik a kolinerg-aktivitást; ezenkívül a találmány tárgyát képezik még az alábbiak: az előbb említett amid-vegyületek előállítására szolgáló eljárások, az ezen vegyületeket tartalmazó gyógyszerészeti készítmények, eljárás a központi idegrendszeri betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére emlősökben, közelebbről pedig az amnézia, a dementia (pl. időskori dementia, Alzheimer-féle dementia, különféle betegségekhez társuló dementia, mint például agyi érbetegségek miatt kialakuló dementia, agyi sérülések utáni dementia, agydaganat miatt kialakuló dementia, krónikus szubdurális hematóma miatt kialakuló dementia, normál nyomású agyvízkelet miatt kialakuló dementia, agyhártyagyulladás után kialakuló dementia,

Parkinson-kór típusú dementia, stb.) és hasonló betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló eljárás. Továbbá, azt várjuk, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek alkalmasak a szkizofrénia, a depresszió, a stroke, a fejsérülések, a nikotin-megvonás tüneteinek, a gerincvelősérülések, a szorongás, a gyakori vizelet, a vizelet-visszatartási képtelenség, a myotonia dystrophica, a koncentrálókéesség csökkenésével járó hiperaktivitás, a narkolepszia, a Parkinson-kór vagy az autizmus kezelésére és/vagy megelőzésére.

A jelen találmány tárgyát olyan újfajta és hasznos amid-vegyületek (valamint azok gyógyszerészetileg elfogadható sói) képezik, amelyek erősítik a kolinerg-aktivitást.

A találmány további tárgyát az említett amid-vegyületeknek és azok sóinak az előállítására szolgáló eljárások képezik.

A találmány tárgyát képezik még az olyan gyógyszerészeti készítmények is, amelyek hatóanyagként az említett amid-vegyületeket és azok gyógyszerészetileg elfogadható sóit tartalmazzák.

A találmány szerinti amid-vegyületek újfajta amid-vegyületek, ezek a vegyületek az (I) általános képletű vegyületek, vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sói, ahol

az R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkanoil-csoport, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-csoport, benzoilcsoport, halogénatommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált benzilcsoport, 1-6 szénatomos alkilszulfonil-csoport, fenilszulfonil-csoport, halogénatommal szubsztituált fenilszulfonil-csoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-karbonil-csoport,

az R^2 jelentése fenilcsoport, feniloxi-csoport vagy fenil-amino-csoport, amelyekben a fenilcsoport halogénatommal szubsztituált lehet; piridilcsoport vagy piridilamino-csoport;

- az A jelentése egyes kötés;
- az E jelentése etilén-csoport;
- az X jelentése CH-csoport;
- az Y jelentése $-N(R^5)-$ általános képletű csoport, ahol az R^5 jelentése hidrogénatom;
- a Q jelentése karbonil-csoport vagy $-SO_2$ -csoport; és
- az R^3 és az R^4 jelentése együtt egy etilén-csoport.

Az (I) általános képletű vegyület, vagy annak sója az 1. reakcióvázlaton bemutatott eljárás szerint állítható elő, ahol Q, jelentése karbonil-csoport vagy $-SO_2$ csoport, és R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A és E jelentése a fenti.

Az ezen leírásban előforduló kifejezéseket az alábbiakban részletesebben megmagyarázzuk.

Az alkalmas, 1-6 szénatomos alkilszulfonil-csoportok alkil-része egy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil-csoport lehet, ilyen például a metil-, az etil-, a propil-, az izopropil-, a butil-, az izobutil-, a terc-butil-, a pentil-, az etil-propil-, valamint a hexil-csoport, és így tovább, amelyek közül a metil-csoport az előnyös.

Az alkalmas 3-6 szénatomos cikloalkil-karbonil-csoportok cikloalkil-része egy 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport lehet, ilyen például a ciklopropil-, a ciklobutil-, a ciklopentil- vagy a ciklohexil-csoport, amelyek közül a ciklopropil-csoport az előnyös.

Az alkalmas halogénatommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkoxics csoportok alkoxi-része egy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport lehet, ilyen például a metoxi-, az etoxi-, a propoxi-, az izopropoxi-, a metil-propoxi-, a butoxi-, az izobutoxi-, a terc-butoxi-, a

pentil-oxi-, vagy a hexil-oxi-csoport, és így tovább, amelyek közül a metoxi- és a terc-butoxi-csoport az előnyös.

Az alkalmas halogénatomok fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom lehet, amelyek közül a fluor-, a klór- vagy a jódatom az előnyös.

Az alkalmas „halogénatommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkoxi-csoport egy egy vagy több halogénatommal szubsztituált, kis szénatomszámú alkoxi-csoport lehet, ilyen például a klór-metoxi-, a diklór-metoxi-, a fluor-metoxi-, a difluor-metoxi-, a trifluor-metoxi- vagy a pentaklór-etoxi-csoport, és így tovább, amelyek közül a trifluor-metoxi-csoport az előnyös.

Az 1-6 szénatomos alkilszulfonil-csoport például az alábbiak közül kerülhet ki: metil-szulfonil- vagy etil-szulfonil-csoport, és így tovább, amelyek közül a metil-szulfonil-csoport az előnyös.

A 3-6 szénatomos cikloalkil-karbonil-csoport például a ciklopropil-karbonil-, a ciklobutil-karbonil-, a ciklopentil-karbonil- vagy a ciklohexil-karbonil-csoport lehet, amelyek közül a ciklopropil-karbonil-csoport az előnyös.

Az R^2 jelentése különösen előnyösen a fluor-fenil-csoport, fenil-amino-, fluor-fenoxi- vagy fluor-fenil-amino-csoport.

Az R^2 esetén az „aril-oxi-csoport, amely egy vagy több alkalmas szubsztituenssel lehet szubsztituálva” előnyösen egy olyan aril-oxi-csoport lehet, amely opcionálisan halogénatommal lehet szubsztituálva, amelyek közül különösen előnyös a fluor-fenoxi-csoport.

Az (I) általános képletű vegyület alkalmas, gyógyszerészetiileg elfogadható sói hagyományos, nem mérgező sók, ame-

lyek közé például az alábbiak tartoznak: savaddíciós sók, mint például szervesetlen savakkal alkotott savaddíciós sók (pl. hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, foszfátok, stb.), szerves savakkal alkotott savaddíciós sók (pl. formiátok, acetátok, trifluor-acetátok, maleátok, tartarátok, metán-szulfonátok, benzol-szulfonátok, toluol-szulfonátok, stb.), aminosavakkal alkotott sók (pl. aszparaginsav- vagy glutaminsav-sók, stb.); fémsók, mint például alkálifém-sók (pl. nátrium- vagy kálium-sók, stb.), alkáliföldfém-sók (pl. kalcium- vagy magnézium-sók, stb.), és így tovább.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük az (I) általános képletű vegyület előállítására szolgáló eljárást.

1. reakcióvázlat szerinti eljárás

Az (Ic) általános képletű vegyület vagy annak sója úgy állítható elő, hogy az (V) általános képletű vegyületet vagy annak sóját a (III) általános képletű vegyülettel vagy annak karboxi-, illetve szulfo-csoportjának átalakításával kapott reaktív származékával, vagy ezek sójával reagáltatjuk.

Az (Ic) és az (V) általános képletű vegyületek alkalmas sói ugyanazok lehetnek, mint amelyeket az (I) általános képletű vegyülettel kapcsolatban már említettünk.

A (III) általános képletű vegyületnek, vagy annak karboxi-, illetve szulfo-csoportjának átalakításával kapott reaktív származékának alkalmas sója olyan fémsó vagy alkáliföldfém-só lehet, mint amelyeneket az (I) általános képletű vegyülettel kapcsolatban már említettük.

A reakciót általában hagyományos oldószerben végezzük, ilyen oldószer például a víz, az aceton, a dioxán, a kloroform, a metilén-klorid, az etilén-diklorid, a tetrahidrofurán, az aceto-

nitril, az etil-acetát, az N,N-dimetil-formamid, a piridin, vagy bármilyen olyan egyéb szerves oldószer, amely nem befolyásolja kedvezőtlenül a reakciót. Az ímént felsorolt oldószerek közül a hidrofileket vízzel keverve is használhatjuk.

A reakciót előnyösen hagyományos bázis jelenlétében végezzük, ilyen bázis például a trietil-amin, a diizopropil-etil-amin, a piridin, az N,N-dimetil-amino-piridin, és így tovább, vagy ezek keveréke.

Abban az esetben, ha a (III) általános képletű vegyületet szabad sav vagy sójának formájában alkalmazzuk, akkor a reakciót előnyösen egy hagyományos kondenzálószer jelenlétében végezzük, ilyen kondenzálószer például az alábbiak: N,N'-dikiklohexil-karbodiimid, N-ciklohexil-N'-morfolino-etil-karbodiimid, N-etil-N'-(3-(dimetil-amino)-propil)-karbodiimid, tionil-klorid, oxalil-klorid, (kis szénatomszámú alkoxi)-karbonil-halogenid (pl. etil-klór-formiát, izobutil-klór-formiát, stb.), 1-(p-klór-benzol-szulfonil-oxi)-6-klór-1H-benzotriazol, és így tovább.

A reakcióhőmérséklet nincs különösebben meghatározva, a reakciót hűtés vagy melegítés mellett, illetve szobahőmérsékleten végezhetjük.

A fenti eljárással kapott vegyületek hagyományos módszerek segítségével (pl. porítás, átkristályosítás, oszlop-kromatográfia, újrakicsapás, stb.) izolálhatók és tisztíthatók.

Meg kell említeni, hogy az (I) általános képletű vegyület, és a többi vegyület egy vagy több sztereoizomerből, mint például optikai izomer(ek)ből és geometriai izomer(ek)ből állhat, az aszimmetrikus szénatom(ok)nak és a kettős kötés(ek)nek köszönhetően, és ezen izomerek mindegyike, valamint ezen izo-

merek keveréke a jelen találmány tárgyát képezi.

Továbbá, az (I) általános képletű vegyület bármilyen szolvátja [pl. egy zárványvegyület (pl. hidrát)], vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója szintén a jelen találmány tárgyát képezi.

Az (I) általános képletű vegyületek, vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sói nagymértékben erősítik a kolinerg-aktivitást, és alkalmasak a központi idegrendszeri betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére emlősökben, közelebbről pedig az amnézia, a dementia (pl. időskori dementia, Alzheimer-féle dementia, különféle betegségekhez társuló dementia, mint például agyi érbetegségek miatt kialakuló dementia, agyi sérülések utáni dementia, agydaganat miatt kialakuló dementia, krónikus szubdurális hematóma miatt kialakuló dementia, normál nyomású agyvízkelet miatt kialakuló dementia, agyhártyagyulladás után kialakuló dementia, Parkinson-kór típusú dementia, stb.) és hasonló betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére. Továbbá, azt várjuk, hogy a jelen találmány szerinti vegyületek alkalmasak a szkizofrénia, a depresszió, a stroke, a fejsérülések, a nikotin-megvonás tüneteinek, a gerincvelősérülések, a szorongás, a gyakori vizelés, a vizelet-visszatartási képtelenség, a myotonia dystrophica, a koncentrálóképeség csökkenésével járó hiperaktivitás, a narkolepszia, a Parkinson-kór vagy az autizmus kezelésére és/vagy megelőzésére.

Az alábbiakban ismertetjük az (I) általános képletű vegyület farmakológiai adatait, azért hogy illusztráljuk a hatékonyságát.

Teszt

Hímvesző-merevedés patkányokban

Ezt a tesztet a hasonló módon végeztük ahhoz a teszthez, amelyet az alábbi közlemény ismertet: *Jpn. J. Pharmacol.*, **64**: 147-153, (1994).

(i) Módszer

8 hetes, hím, Fischer 344 patkányokat használtunk (n=7). A vizsgálat előtt három egymást követő napon naponta 3 perces időtartamra kézbe vettük a patkányokat. A patkányokat hetes csoportokban teszteltük, és a tesztvegyületek különböző dózisa-
it adtuk, félig véletlenszerű sorrendben. A tesztvegyületeket közvetlenül a felhasználás előtt 0,5 % metil-cellulózban szusz-
pendáltuk, és azokat az állatoknak 1 ml/kg térfogatban közvet-
lenül a teszt megkezdése előtt intraperitoneálisan beadtuk. Minden egyes patkányt rögtön az injekció után egy plexi-do-
bozba (25x25x35 cm) raktunk, majd az állat viselkedését 60
percig figyeltük, amely idő alatt számoltuk a hím vessző-mere-
vedések számát. Mindegyik doboz mögött volt egy tükör, azért
hogy könnyebben megfigyelhessük a patkányokat. A kísérleti
adatok átlagát vettük figyelembe.

(ii) Eredmények

Tesztvegyület (a Példa száma)	Dózis (mg/kg)	Hím vessző-merevedés (a merevedések száma/óra)
2	1	1,14
19	0,32	0,75

A „*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*”-ben megjelent közlemény [279. kötet, 3. szám, 1157-1173. oldal, (1996)] alapján világos, hogy a fent említett aktivitással

rendelkező vegyület enyhíti a memória-hiányosságokat (azaz az amnéziát, a demenciát, stb.). Továbbá, néhány szabadalmi bejelentés (mint például a WO 98/27930 számú, nemzetközi közzétételi irat, stb.) alapján azt várjuk, hogy a fent említett aktivitással rendelkező vegyület alkalmas az előzőekben említett betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére.

Terápiás célra az (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója gyógyszerészeti készítmény formájában alkalmazható. A gyógyszerészeti készítmény aktív összetevőként az említett vegyületek valamelyikét tartalmazza, egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal, mint például egy orális vagy parenterális beadásra alkalmas, szerves vagy szervetlen, szilárd, félig-szilárd vagy folyékony segédanyaggal keverve. A gyógyszerészeti készítmények kapszulák, tabletták, drazsék, granulátumok, kúpok, oldatok, szuszpenziók, emulziók, stb. formájában lehetnek jelen. Ezek a készítmények szükség esetén járulékos anyagokat, stabilizálószereket, nedvesítőanyagokat, emulgeálószereseket, puffereket, és egyéb, általánosan használt adalékanyagokat tartalmazhatnak.

Habár az (I) általános képletű vegyület adagja változik a beteg életkorától és állapotától függően, azt azonban elmondhatjuk, hogy a hatékony egyszeri adag a fent említett betegségek kezelésére átlagosan körülbelül 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg és 1000 mg. A napi adag személyenként általában 0,1 mg és körülbelül 1000 mg között van.

Az alábbi Preparátumok és Példák a jelen találmány illusztrálását szolgálják.

1. Preparátum

360 ml vízben 50 g 1-benzil-4-amino-piperidint oldot-

tunk, majd az oldathoz jeges vízfürdön történő hűtés mellett az alábbi összetételű oldatot csepegtettük: 61 g di-(terc-butil)-di-karbonát 360 ml acetonban oldva. Ezután az elegyet 2,5 órán keresztül kevertettük, majd a csapadékot szűréssel összegyűjtöttük, vízzel mostuk, majd szárítottuk. A nyersterméket 200 ml diizopropil-éter és 200 ml n-hexán keverékébe öntöttük, majd az elegyet kevertettük. Szűrés után 66,9 g O-(terc-butil)-N-(1-benzil-piperidin-4-il)-karbamátot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.2-1.5 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.66 (2H, br d, $J=9.9$ Hz), 1.91 (2H, br t, $J=10.7$ Hz), 2.73 (2H, torzított d, $J=11.8$ Hz), 3.2 (1H, m), 3.41 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.1-7.4 (5H, m).

MS (APCI) (m/z): 291.

2. Preparátum

45 g O-(terc-butil)-N-(1-benzil-piperidin-4-il)-karbamát; 10 %-os, csontszénre felvitt palládium-katalizátor (50 %-os nedvességtartalmú, 9 g); és 1 l metanol keverékén keverés mellett, környezeti hőmérsékleten hidrogén-gázt buborékolattunk át. Ezután a katalizátort üvegszűrővel eltávolítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. Diizopropil-éterrel történő mosás után 28,35 g O-(terc-butil)-N-(piperidin-4-il)-karbamátot kaptunk. A mosott oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd a maradékot diizopropil-éterrel mostuk. Egy második frakció O-(terc-butil)-N-(piperidin-4-il)-karbamátot kaptunk (344 mg).

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.18 (2H, ddd, $J=3.8, 11.8, 11.8$ Hz), 1.37 (9H, s), 1.62 (2H, torzított d, $J=10.8$ Hz), 1.85 (1H, m), 2.38 (2H, dt, $J=2.2, 12.0$ Hz), 2.86 (2H, torzított d, $J=12.3$ Hz), 3.2 (1H, m), 6.72 (1H, br d).

MS (APCI) (m/z): 201.

3. Preparátum

40 ml diklór-metánban 4,0 g O-(terc-butil)-N-(piperidin-4-il)-karbamátot szuszpendáltunk, ezután a szuszpenzióhoz környezeti hőmérsékleten 1,94 ml piridint, 40 ml diklór-metánt, 20,8 ml ecetsavanhidridet és 0,1 g N,N-dimetil-amino-piridint adtunk, majd az elegyet 3 órán keresztül kevertettük. Az elegyet ezt követően 0,1 N sósavval, majd vízzel, és végül sóoldattal mostuk, majd magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. Diizopropil-éterrel történő mosás után 4,01 g O-(terc-butil)-N-(1-acetil-piperidin-4-il)-karbamátot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.23 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.70 (2H, torzított t, $J=11.4$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.64 (1H, br t, $J=11.1$ Hz), 3.04 (1H, dt, $J=2.8, 11.5$ Hz), 3.42 (1H, m), 3.72 (1H, br d, $J=15.0$ Hz), 4.19 (1H, br d, $J=13.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 243.

4. Preparátum

24 ml diklór-metánban 2,42 g O-(terc-butil)-N-(1-acetil-piperidin-4-il)-karbamátot oldottunk, majd az oldathoz 24 ml 4 N sósavat (az oldószer dioxán) adtunk. Az oldószereket ezután vákuumban elpárologtattuk. Diizopropil-éterrel történő mosás után 2,02 g 1-acetil-4-amino-piperidin-hidrokloridot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.41 (2H, m), 1.93 (2H, torzított t), 2.00 (3H, s), 2.60 (1H, br t, $J=10.4$ Hz), 3.06 (1H, br t, $J=11.3$ Hz), 3.12 (1H, m), 3.84 (1H, br d, $J=14.0$ Hz), 4.34 (1H, br d, $J=13.0$ Hz), 8.32 (3H, br s).

MS (APCI) (m/z): 143.

5. Preparátum

70 ml diklór-metánban 5,64 g fenil-klór-formiátot oldotunk, ezután az oldathoz jeges vízfürdön történő hűtés mellett az alábbi összetételű oldatot csepegtettük: 2,84 g 4-amino-piridin, 5,02 ml trietil-amin és 100 ml diklór-metán; majd az elegyet 1 órán keresztül kevertettük. Ezután az oldószereket vákuumban elpárologtattuk, és a maradékot 200 ml diklór-metánnal és 200 ml vízzel hígítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, majd vízzel, és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. A reakcióelegyet ezután diizopropil-éterrel hígítottuk, majd a csapadékot szűréssel összegyűjtöttük. Dietil-éterrel történő mosás után 5,07 g O-fenil-N-(4-piridil)-karbamátot kaptunk.

NMR (CDCl_3 , δ): 7.17 (2H, m), 7.27 (1H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 8.50 (2H, dd, $J=1.4, 5.0$ Hz), 8.06 (1H, s).

MS (APCI) (m/z): 215.

6. Preparátum

45 ml kloroformban 3,55 ml szulfuril-kloridot oldottunk, ezután az oldathoz jeges vízfürdön történő hűtés mellett az alábbi összetételű oldatot csepegtettük: 5,66 mg 1-acetil-piperazin, 6,16 ml trietil-amin és 15 ml kloroform; majd az elegyet 6 órán keresztül kevertettük. A csapadékot ezután szűréssel összegyűjtöttük, majd nátrium-hidroxiddal szárítottuk, és így 2,43 g 1-acetil-piperazin-4-szulfonil-kloridot kaptunk.

NMR (CDCl_3 , δ): 2.15 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.69 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.83 (2H, br s).

MS (APCI) (m/z): 227.

7. Preparátum

10 ml diklór-metánban 1,13 g 1-benzil-4-amino-piperidint oldottunk, majd az oldathoz jeges vízfürdön történő hűtés mellett az alábbi összetételű oldatot adtuk: 0,99 g 4-fluor-benzoil-klorid, 1 ml diklór-metán és 1,09 ml diizopropil-etil-amin. Az elegyet keverés mellett lassan környezeti hőmérsékletre melegítettük. Az elegyet ezután diklór-metánnal hígítottuk, majd azt vízzel; telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal; ismét vízzel, és végül sóoldattal mostuk. Ezt követően magnézium-szulfáttal szárítottuk az elegyet, majd az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. A maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítottuk (100 ml szilikagél, diklór-metán:metanol=15:1). Diizopropil-éter és n-hexán 1:1 arányú keverékével történő mosás után 1,31 g N-(1-benzil-piperidin-4-il)-4-fluor-benzamidot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.4-1.7 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.01 (2H, br t, $J=10.7$ Hz), 2.81 (2H, br d, $J=11.6$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.73 (1H, m), 7.2-7.4 (7H, m), 7.90 (2H, dd, $J=5.6, 8.9$ Hz), 8.26 (1H, br d, $J=7.7$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 313.

8. Preparátum

Az N-(1-benzil-piperidin-4-il)-N'-(4-fluor-fenil)-ureát 4-amino-1-benzil-piperidinből kiindulva állítottuk elő, a 2. Példában leírtakhoz hasonlóan.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.25-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 3.4-3.6 (3H, m), 6.07 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.05 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.2-7.45 (2H, m), 8.35 (1H, s).

MS (APCI) (m/z): 328.

9. Preparátum

15 ml metanol és 15 ml tetrahidrofurán keverékében 3,0 g N-(1-benzil-piperidin-4-il)-N'-(4-fluor-fenil)-ureát oldottunk, ezután az oldathoz csontszénre felvitt palládium-katalizátort (10 tömeg%-os, 50 %-os nedvességtartalmú, 0,6 g) adtunk, majd az elegyet 8 órán keresztül légköri nyomású hidrogénnel hidrogéneztük. Ezután a katalizátort szűréssel eltávolítottuk, majd az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. A maradékot diizopropil-éterrel trituráltuk, és így 1,97 g N-(piperidin-4-il)-N'-(4-fluor-fenil)-ureát kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.1-1.4 (2H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 2.3-2.65 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.3-3.7 (1H, m), 6.08 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.04 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.25-7.5 (2H, m), 8.33 (1H, s)

MS (APCI) (m/z): 238.

10. Preparátum

937 mg N-(1-benzil-piperidin-4-il)-4-fluor-benzamid; 10 %-os, csontszénre felvitt palládium-katalizátor (50 %-os nedvességtartalmú, 0,2 g); és 20 ml metanol keverékét környezeti hőmérsékleten, hidrogén-atmoszféra alatt 7,5 órán keresztül kevertettük. Ezután a katalizátort üvegszűrővel eltávolítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. Diizopropil-éterrel történő mosás után 653 mg N-(piperidin-4-il)-4-fluor-benzamidot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.40 (2H, ddd, $J=4.0, 11.9, 23.8$ Hz), 1.72 (2H, br d, $J=9.5$ Hz), 2.3-2.7 (2H, m), 2.8-3.2 (2H, m), 3.80 (1H, m), 7.27 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.92 (2H, dd, $J=5.6, 8.9$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=7.7$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 223.

1. Példa

5 ml 1,2-diklór-etánban 446 mg O-fenil-N-(4-píridil)-karbamátot oldottunk, ezután az oldathoz környezeti hőmérsékleten az alábbi összetételű szuszpenziót adtuk: 1,12 g 1-acetil-piperazin és 20 ml 1,2-diklór-etán, majd az elegyet 60°C-on 9 órán keresztül kevertettük. Az elegyet ezután környezeti hőmérsékletre hűtöttük le, majd diklór-metánnal és vízzel hígítottuk. A vizes fázist elválasztottuk, majd a pH-ját nátrium-hidroxid-oldattal 11,5-ösre állítottuk. A vizes oldathoz ezután feleslegben nátrium-kloridot adtunk, majd az elegyet diklór-metán és metanol körülbelül 10:1 arányú keverékével extraháltuk, és végül a szerves fázist sóoldattal mostuk. Magnézium-szulfáttal történő szárítás után az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. A maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítottuk (100 ml szilikagél, diklór-metán:metanol:vizes ammónia=10:1:0,1). Diizopropil-éterrel történő mosás után 398 mg 1-acetil-4-(4-píridil-amino-karbonil)-piperazint kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.03 (3H, s), 3.3-3.6 (8H, m), 7.47 (2H, dd, $J=1.5, 4.8$ Hz), 8.31 (2H, dd, $J=1.5, 4.8$ Hz), 9.01 (1H, s).

MS (APCI) (m/z): 271.

2. Példa

10 ml tetrahidrofuránban 0,648 g 1-acetil-piperazint oldottunk, ezután az oldathoz környezeti hőmérsékleten, keverés mellett 0,574 g 4-fluor-fenil-izocianátot adtunk, majd az elegyet környezeti hőmérsékleten 1 órán keresztül kevertettük. Az oldószert ezután vákuumban elpárologtattuk, majd a maradékot

diizopropil-éterrel trituráltuk, és így 1,25 g 1-acetil-4-(4-fluor-fenil-karbamoil)-piperazint kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.03 (3H, s), 3.3-3.6 (8H, m), 7.07 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.46 (2H, dd, $J=5, 9$ Hz), 8.61 (1H, s).

MS (APCI) (m/z): 266.

3. Példa

Az 1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(4-fluor-fenil-karbamoil)-piperazint 1-(terc-butoxi-karbonil)-piperazinból kiindulva a 2. Példában leírtakhoz hasonló módon állítottuk elő.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.42 (9H, s), 3.25-3.5 (8H, m), 7.07 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.45 (2H, dd, $J=5, 9$ Hz), 8.60 (1H, s).

MS (LD) (m/z): 346,2.

4. Példa

20 ml toluolban 1,0 g piridin-4-karbonsavat és 1,2 ml trietil-amint oldottunk, majd az oldathoz környezeti hőmérsékleten 1,75 ml difenil-foszfóril-azidot adtunk. Az így kapott elegyet ezután 30 percig refluxáltattuk, majd 0°C-ra hűtöttük. Ezután 1,51 g 1-[(terc-butoxi)-karbonil]-piperazint adtunk a reakcióelegyhez, majd az elegyet 1 órán keresztül 90°C-on tartottuk. Az elegyet ezután környezeti hőmérsékletre hűtöttük, majd etil-acetátot adtunk hozzá. Az így kapott elegyet vízzel, majd sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül vákuumban betöményítettük. A maradékot 150 ml szilikagélen kromatografáltuk, az eluens 0-7 % metanol volt, diklór-metánban oldva. Diizopropil-éter és etanol keverékével történő triturálás után 0,66 g 1-[(terc-butoxi)-karbonil]-4-(piridin-4-il-karbamoil)-piperazint kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.42 (9H, s), 3.25-3.5 (8H, m), 7.46

(2H, d, $J=1.5$, 5 Hz), 8.30 (2H, d, $J=1.5$, 5 Hz), 9.00 (1H, s).

MS (LD) (m/z): 307.2.

5. Példa

5 ml diklór-metánban 0,4 g 1-acetil-4-amino-piperidín-hidrokloridot szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz 0°C-on egymás után 0,54 ml piridint és 0,29 ml 4-fluor-fenil-klór-formiátot adtunk. Az elegyet ezután környezeti hőmérsékletre hagytuk felmelegedni, majd 1 órán keresztül kevertettük, és végül víz és etil-acetát keverékét adtuk hozzá. A szerves fázist elválasztottuk, majd egymás után 1 N sósavval, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül vákuumban betöményítettük. A maradékot diizopropil-éterrel trituráltuk, és így 347 mg 1-acetil-4-(4-fluor-fenoxi-karbonil-amino)-piperidint kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.15-1.55 (2H, m), 1.7-1.95 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.65-2.85 (1H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.7-3.9 (1H, m), 4.15-4.3 (1H, m), 7.05-7.3 (4H, m), 7.86 (1H, d, $J=8$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 281.

6. Példa

7 ml diklór-metánban 715 mg 1-acetil-4-amino-piperidín-hidrokloridot szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz környezeti hőmérsékleten 1,83 ml diizopropil-etil-amint és az alábbi összetételű oldatot adtuk: 0,83 mg 4-fluor-benzoil-klorid és 2ml diklór-metán. A reakcióelegyet ezután 6,5 órán keresztül kevertettük, majd diklór-metánnal hígítottuk, és végül vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint sóoldattal mostuk. Az elegyet ezután magnézium-szulfáttal szárí-

tottuk, majd az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. A maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítottuk (50 ml szilikagél, diklór-metán:metanol=50:1-től 10:1-ig). Diizopropil-éterrel történő mosás után 738 mg N-(1-acetil-piperidin-4-il)-4-fluor-benzamidot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.40 (2H, m), 1.81 (2H, torzított t, $J=12.4$ Hz), 2.01 (3H, s), 2.68 (1H, br t, $J=11.4$ Hz), 3.13 (1H, br t, $J=11.6$ Hz), 3.83 (1H, br t, $J=13.9$ Hz), 4.01 (1H, m), 4.33 (1H, br d, $J=13.7$ Hz), 7.29 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.92 (2H, dd, $J=5.5, 8.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=7.7$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 265.

7. Példa

5 ml diklór-metánban 536 mg 1-acetil-4-amino-piperidin-hidrokloridot szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz környezeti hőmérsékleten 534 mg izonikotinoil-klorid-hidrokloridot és 1,05 ml diizopropil-etil-amint adtunk. Ezután az elegyet 8 órán keresztül kevertettük, majd azt vízbe öntöttük, és diklór-metánnal hígítottuk, és végül a pH értékét 1N nátrium-hidroxid-oldattal 8,5-re állítottuk. Az elegyhez ezután nátrium-kloridot adtunk, majd a szerves fázist elválasztottuk. A vizes fázist diklór-metánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. A maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítottuk (50 ml szilikagél, diklór-metán:metanol=10:1). Diizopropil-éter és n-hexán elegyéből történő kristályosítás után 477 mg N-(1-acetil-piperidin-4-il)-N-izonikotinamidot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.4 (2H, m), 1.83 (2H, torzított t, $J=11$ Hz), 2.01 (3H, s), 2.69 (1H, br t, $J=11$ Hz), 3.14 (1H, br t, $J=12$ Hz), 3.83 (1H, br d, $J=14.1$ Hz), 4.03 (1H, m), 4.33 (1H,

br d, $J=13.1$ Hz), 7.75 (2H, dd, $J=1.7, 4.4$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.72 (2H, dd, $J=1.6, 4.4$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 248.

8. Példa

7 ml diklór-metánban 715 mg 1-acetil-4-amino-piperidin-hidrokloridot szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz környezeti hőmérsékleten 1,83 ml diizopropil-etil-amint és az alábbi összetételű oldatot adtuk: 0,83 mg (4-fluor-benzol)-szulfonil-klorid és 2ml diklór-metán. A reakcióelegyet ezután 6,5 órán keresztül kevertettük, majd diklór-metánnal hígítottuk, és végül vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint sóoldattal mostuk. Az elegyet ezután magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. A maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítottuk (50 ml szilikagél, diklór-metán:metanol=50:1-től 20:1-ig). Diizopropil-éterrel történő mosás után 859 mg N-(1-acetil-piperidin-4-il)-4-fluor-benzol-szulfonamidot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.21 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.66 (1H, br t, $J=10.8$ Hz), 3.02 (1H, dt, $J=2.9, 12.0$ Hz), 3.22 (1H, m), 3.64 (1H, br d, $J=14.0$ Hz), 4.05 (1H, br d, $J=13.2$ Hz), 7.44 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.8-8.0 (3H, m).

MS (APCI) (m/z): 301.

9. Példa

10 ml kloroformban 0,81 g O-fenil-N-(4-piridil)-karbamátot oldottunk, ezután az oldathoz környezeti hőmérsékleten 0,68 g 1-acetil-4-amino-piperidin-hidrokloridot és 1,06 ml trietil-amint adtunk, majd az elegyet 1 napig kevertettük; a reak-

cioelegy ezalatt oldattá változott. Az oldószereket ezután vákuumban elpárologtattuk. A maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítottuk (100 ml szilikagél, diklór-metán:metanol=10:1-től 5:1-ig, és 50 ml szilikagél, diklór-metán:metanol:vizes ammónia=10:1:0,1). A kívánt frakciók oldószereit vákuumban elpárologtattuk. A maradékot 5 ml metanolban oldottuk, majd az oldathoz 5 ml diklór-metánt és 1,5 ml 4 N sósavoldatot (az oldószer dioxán) adtunk. Az oldószereket ezután vákuumban elpárologtattuk, a maradékot pedig metanollal azeotroposan elpárologtattuk. Diizopropil-éter és n-hexán elegyéből történő kristályosítás után 343 mg N-(1-acetil-piperidin-4-il)-N'-(4-piridil)-ureát kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.1-1.6 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.94 (1H, br t, $J=10.4$ Hz), 3.22 (1H, br t, $J=10.1$ Hz), 3.76 (2H, m), 4.05 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 8.52 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 11.21 (1H, s), 14.66 (1H, br s).

MS (APCI) (m/z): 263.

10. Példa

5 ml diklór-metánban 536 mg 1-acetil-4-amino-piperidin-hidrokloridot szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz környezeti hőmérsékleten 375 μ l 4-fluor-fenil-izocianátot és 575 μ l diizopropil-etil-amint adtunk. Ezután az elegyet 3 órán keresztül kevertettük, majd diklór-metánnal hígítottuk, és végül a szerves fázist elválasztottuk. A vizes fázist diklór-metánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. Diizopropil-éter és n-hexán elegyéből történő kristályosítás után 448 mg N-(1-acetil-piperidin-4-il)-N'-(4-fluor-fe-

nil)-ureát kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.1-1.5 (2H, m), 1.80 (2H, torzított t, $J=10$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.77 (1H, br d, $J=10.8$ Hz), 3.14 (1H, br d, $J=11.1$ Hz), 3.5-3.9 (2H, m), 4.16 (1H, br d, $J=13.2$ Hz), 6.15 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.05 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J=5.0, 9.2$ Hz), 8.37 (1H, s).

MS (APCI) (m/z): 280.

11. Példa

5 ml diklór-metánban 0,25 g 4-((4-fluor-benzoil)-amino)-piperidint oldottunk, majd az oldathoz 0°C-on egymás után 0,14 ml piridint és 87 μ l metil-klór-formiátot adtunk. Ezután az elegyet környezeti hőmérsékletre hagytuk felmelegedni, majd 1 órán keresztül kevertettük. Ezután 0,13 g N,N-dimetil-amino-piridint adtunk az elegyhez, majd azt újabb 1 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyhez ezután víz és etil-acetát keverékét adtuk. A szerves fázist elválasztottuk, majd egymás után 1 N sósavval, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül vákuumban betöményítettük. A maradékot diizopropil-éterrel trituráltuk, és így 0,265 g 4-((4-fluor-benzoil)-amino)-1-(metoxi-karbonil)-piperidint kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.3-1.6 (2H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 2.8-3.05 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.85-4.1 (2H, m), 7.29 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.90 (2H, dd, $J=6, 9$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=8$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 281.

12. Példa

5 ml piridinben 0,25 g 4-((4-fluor-benzoil)-amino)-piperidint oldottunk, majd az oldathoz 0°C-on egymás után 0,219 g 4-

-trifluor-benzol-szulfonil-kloridot és katalitikus mennyiségű N,N-dimetil-amino-piridint adtunk. Ezután az elegyet környezeti hőmérsékletre hagytuk felmelegedni, majd 1 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyhez ezután víz és diklór-metán keverékét adtuk. A szerves fázist elválasztottuk, majd egymás után 1 N sósavval, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül vákuumban betöményítettük. A maradékot diizopropil-éterrel trituráltuk, és így 0,38 g 4-((4-fluor-benzoil)-amino)-1-((4-trifluor-fenil-szulfonil)-piperidint kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.45-1.7 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 3.5-3.85 (3H, m), 7.28 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.50 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.75-7.95 (4H, m), 8.31 (1H, d, $J=8$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 381.

13. Példa

5 ml diklór-metánban 0,15 g 4-((4-fluor-benzoil)-amino)-piperidint oldottunk, majd az oldathoz 0°C-on egymás után 82 μ l piridint és 106 μ l 4-(trifluor-metoxi)-benzoil-kloridot adtunk. Ezután az elegyet környezeti hőmérsékletre hagytuk felmelegedni, majd 4 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyhez ezután víz és diklór-metán elegyét adtuk. A szerves fázist elválasztottuk, és egymás után 1 N sósavval, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint sóoldattal mostuk, majd magnézium-szulfáttal szárítottuk. Ezután vákuumban elpárologtattuk az oldószert, és így 205 mg 4-((4-fluor-benzoil)-amino)-1-((4-(trifluor-metoxi)-benzoil)-piperidint kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.3-1.7 (2H, m), 1.7-2.0 (2H, m), 2.7-3.4 (2H, m), 3.4-3.8 (1H, m), 3.9-4.2 (1H, m), 4.2-4.6 (1H, m), 7.30 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.35-7.6 (4H, m), 7.91 (2H, dd, $J=6, 9$

Hz), 8.35 (1H, d, $J=8$ Hz).

MS (LD) (m/z): 433.2.

14. Példa

5 ml diklór-metánban 0,15 g 4-((4-fluor-benzoil)-amino)-piperidint oldottunk, majd az oldathoz 0°C-on egymás után 0,14 ml piridint és 96 μ l metán-szulfonil-kloridot adtunk. Ezután az elegyet környezeti hőmérsékletre hagytuk felmelegedni, majd 1 órán keresztül kevertettük. Ezután 0,13 g N,N-dimetil-amino-piridint adtunk az elegyhez, majd azt újabb 1 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyhez ezután víz és diklór-metán keverékét adtuk. A szerves fázist elválasztottuk, majd egymás után 1 N sósavval, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül vákuumban betöményítettük. A maradékot diizopropil-éterrel trituráltuk, és így 0,30 g 4-((4-fluor-benzoil)-amino)-1-(metil-szulfonil)-piperidint kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.45-1.7 (2H, m), 1.8-2.05 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.5-3.65 (2H, m), 3.8-4.05 (1H, m), 7.30 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.91 (2H, dd, $J=6, 9$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=8$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 301.

15. Példa

4 ml tetrahidrofuranban 0,3 g N-(piperidin-4-il)-N'-(4-fluor-fenil)-ureát oldottunk, majd az oldathoz 0°C-on egymás után 0,28 ml piridint, 98 μ l metil-klór-formiátot és katalitikus mennyiségű N,N-dimetil-amino-piridint adtunk. Ezután az elegyet környezeti hőmérsékletre hagytuk felmelegedni, majd 2 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyhez ezután víz és

etil-acetát keverékét adtuk. A szerves fázist elválasztottuk, majd egymás után 1 N sósavval, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül vákuumban betöményítettük. A maradékot diizopropil-éterrel trituráltuk, és így 0,312 g N-(1-(metoxi-karbonil)-piperidin-4-il)-N'-(4-fluor-fenil)-ureát kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.1-1.4 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.8-3.1 (2H, m), 3.5-3.75 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.75-3.95 (2H, m), 6.15 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.05 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J=5, 9$ Hz), 8.37 (1H, s).

MS (APCI) (m/z): 296.

16. Példa

4 ml tetrahydrofuranban 0,3 g N-(piperidin-4-il)-N'-(4-fluor-fenil)-ureát oldottunk, majd az oldathoz 0°C-on egymás után 0,23 g N,N-dimetil-amino-piridint és 0,25 g (4-fluor-benzol)-szulfonil-kloridot adtunk. Ezután az elegyet környezeti hőmérsékletre hagytuk felmelegedni, majd 1 órán keresztül kevertük. A reakcióelegyhez ezután víz és diklór-metán keverékét adtuk. A szerves fázist elválasztottuk, majd egymás után 1 N sósavval, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül vákuumban betöményítettük. A maradékot diizopropil-éterrel trituráltuk, és így 0,468 g N-(1-((4-fluor-fenil)-szulfonil)-piperidin-4-il)-N'-(4-fluor-fenil)-ureát kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.3-1.6 (2H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.45-2.7 (2H, m), 3.35-3.6 (3H, m), 6.14 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.03 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J=5, 9$ Hz), 7.50 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.75-7.95 (2H, m), 8.31 (1H, s).

MS (APCI) (m/z): 396.

17. Példa

5 ml diklór-metánban 0,5 g N-(piperidin-4-il)-4-fluor-benzamidot szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz környezeti hőmérsékleten 218 μ l piridint, 5 ml diklór-metánt és 290 μ l benzoil-kloridot adtunk. Ezután a reakcióelegyet 3,5 órán keresztül kevertettük, majd az elegybe 5 ml vizet öntöttünk. A szerves fázist elválasztottuk, majd vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. A maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, toluol:etil-acetát=1:1-től tiszta etil-acetátig). Diizopropil-éterrel történő mosás után 515 mg N-(1-benzoil-piperidin-4-il)-4-fluor-benzamidot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.50 (2H, br s), 1.85 (2H, br s), 2.8-3.3 (2H, m), 3.61 (1H, m), 4.1 (1H, m), 4.35 (1H, m), 7.29 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 7.92 (2H, dd, $J=5.6, 8.9$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.9$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 327.

18. Példa

5 ml diklór-metánban 556 mg N-(piperidin-4-il)-4-fluor-benzamidot szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz környezeti hőmérsékleten 0,37 ml pivaloil-kloridot, 0,24 ml piridint és 25 mg N,N-dimetil-amino-piridint adtunk. Ezután a reakcióelegyet 1 napig kevertettük, majd az elegyet diklór-metánnal hígítottuk, vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. Diizopropil-éterrel történő tritúrálás után 305 mg N-(1-pivaloil-piperidin-4-il)-4-fluor-benzamidot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20 (9H, s), 1.41 (2H, m), 1.7-1.9

(2H, m), 2.91 (2H, br t, $J=11.9$ Hz), 4.07 (1H, m), 4.27 (2H, br d, $J=13.3$ Hz), 7.29 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.92 (2H, dd, $J=5.5, 8.9$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 329.

19. Példa

6 ml diklór-metánban 556 mg N-(piperidin-4-il)-4-fluor-benzamidot szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz környezeti hőmérsékleten 0,20 ml ciklopropán-karbonsavat, 338 mg 1-hidroxi-benzotriazolt és 480 mg 1-etil-3-(3-(dimetil-amino)-propil)-karbodiimid-hidrokloridot adtunk. Ezután a reakcióelegyet 21 órán keresztül kevertettük, majd az elegyet diklór-metánnal hígítottuk, vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. Diizopropil-éterből történő kristályosítás után 627 mg N-(1-(ciklopropil-karbonil)-piperidin-4-il)-4-fluor-benzamidot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.6-0.8 (4H, m), 1.2-1.6 (2H, m), 1.7-2.0 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.21 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.30 (2H, m), 7.29 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.92 (2H, dd, $J=5.6, 8.9$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=7.7$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 313.

20. Példa

2 ml 4 N sósavban (az oldószer etil-acetát) 0,30 g 1-((terc-butoxi)-karbonil)-4-((4-fluor-fenil)-karbamoil)-piperazint oldottunk, majd az oldatot környezeti hőmérsékleten 1 órán keresztül kevertettük. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és így fehér színű por formájában 1-((4-fluor-fe-

nil)-karbamoil)-piperazint kaptunk, amelyhez 3 ml diklór-metánt adtunk, majd az elegyhez egymás után 0,25 ml piridint, 0,146 ml 4-(trifluor-metoxi)-benzoi-kloridot és katalitikus mennyiségű N,N-dimetil-amino-piridint adtunk. Az elegyet ezután 12 órán keresztül kevertettük környezeti hőmérsékleten, majd egymás után 0,5 N sósavval, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül vákuumban betöményítettük. A maradékot 50 ml szilikagélen kromatografáltuk, eluensként diklór-metánban oldott 0-3 % metanolt használva, így 0,19 g 1-((4-fluor-fenil)-karbamoil)-4-(4-(trifluor-metoxi)-benzoi)-piperazint kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.2-3.8 (8H, m), 7.08 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.35-7.5 (4H, m), 7.5-7.65 (2H, m).

MS (LD) (m/z): 434.1

21. Példa

Az 1-(metoxi-karbonil)-4-((4-fluor-fenil)-karbamoil)-piperazint a 20. Példában leírtak szerint állítottuk elő, reaktív származékként metil-klór-formiátot használva a karboxi-csoporton.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.3-3.5 (8H, m), 3.62 (3H, s), 7.07 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.44 (2H, dd, $J=5, 9$ Hz), 8.62 (1H, s).

MS (APCI) (m/z): 282.

22. Példa

514 mg N-acetil-piperidin-4-karbonsav, 405 mg 1-hidroxi-benzotriazol, 575 mg 1-etil-3-(3-(dimetil-amino)-propil)-karbodiimid-hidroklorid, 284,2 ml 4-fluor-anilin és 5 ml diklór-metán elegyét 18 órán keresztül kevertettük környezeti hő-

mérsékleten. Az elegyet ezután diklór-metánnal hígítottuk, majd egymás után vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, valamint sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. A maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítottuk (40 ml szilikagél, diklór-metán:metanol=15:1). Diizopropil-éterrel történő triturálás után 532 mg 1-acetil-4-((4-fluor-fenil)-karbamoil)-piperidint kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.3-1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.5 (2H, m), 3.05 (1H, br t, $J=10.6$ Hz), 3.87 (1H, br d, $J=14.1$ Hz), 4.40 (1H, br d, $J=13.1$ Hz), 7.12 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.61 (2H, dd, $J=5.1, 9.1$ Hz), 9.96 (1H, s).

MS (APCI) (m/z): 265.

23. Példa

10 ml kloroformban 0,91 g 1-acetil-pipererazin-4-szulfonil-kloridot oldottunk, ezután az oldathoz környezeti hőmérsékleten 0,38 ml 4-fluor-anilint és 0,56 ml trietil-amint adtunk, majd az elegyet 6 napig kevertettük. Az oldószereket ezután vákuumban elpárologtattuk, majd a maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítottuk (100 ml szilikagél, diklór-metán:metanol=19:1). Diizopropil-éterrel történő mosás után 716 mg 1-acetil-4-(4-fluor-fenil)-szulfamoil-piperazint kaptunk.

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.97 (3H, s), 3.09 (4H, m), 3.37 (4H, m), 7.20 (4H, m), 10.00 (1H, s).

MS (APCI) (m/z): 302.

24. Példa

10 ml N,N-dimetil-formamidban 0,97 g O-(terc-butil)-(1-acetil-piperidin-4-il)-karbamátot oldottunk, ezután az oldathoz

környezeti hőmérsékleten 0,18 g 60 %-os nátrium-hidridet adtunk, majd az elegyet 40 percig kevertettük. A reakcióelegyhez ezután 0,6 g 4-fluor-benzil-bromidot adtunk, majd az elegyet további 4 órán keresztül kevertettük. Ezután az elegyet 50 ml etil-acetát és 10 ml víz keverékébe öntöttük. A szerves fázist elválasztottuk, vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül vákuumban elpárologtattuk az oldószerket. A maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítottuk (100 ml szilikagél, toluol:etil-acetát=1:1-től 1:2-ig). Diizopropil-éterből és n-hexánból történő kristályosítás után 922 mg O-(terc-butil)-N-(4-fluor-benzil)-N-(1-acetil-piperidin-4-il)-karbamátot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.35 (9H, br s), 1.3-1.8 (4H, m), 1.95 (3H, s), 2.3-2.6 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.80 (1H, br d, $J=15.2$ Hz), 4.0 (1H, m), 4.32 (2H, s), 4.2-4.6 (1H, m), 7.0-7.4 (4H, m).

MS (APCI) (m/z): 295.

25. Példa

5 ml diklór-metánban 0,5 g O-(terc-butil)-N-(4-fluor-benzil)-N-(1-acetil-piperidin-4-il)-karbamátot oldottunk, majd az oldathoz 5 ml 4 N sósavat adtunk (az oldószer dioxán). A reakcióelegyet ezután diizopropil-éterrel hígítottuk, a csapadékot szűréssel összegyűjtöttük, majd vákuumban szárítottuk, és így 409 mg 1-acetil-4-(4-fluor-benzil)-amino-piperidin-hidrokloridot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O, δ): 1.54 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.0-2.3 (2H, m), 2.4-2.7 (1H, m), 3.04 (1H, br t, $J=12.1$ Hz), 3.29 (1H, m), 3.9 (1H, m), 4.17 (2H, s), 4.44 (1H, br d, $J=13.6$ Hz), 7.27 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.66 (2H, br t, $J=6.8$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 251.

26. Példa

5 ml N,N-dimetil-formamidban 529 mg N-(1-acetil-piperidin-4-il)-4-fluor-benzamidot oldottunk, ezután az oldathoz 0,1 g nátrium-hidridet adtunk, majd az elegyet 45 percig kevertettük. Ezután 623 ml metil-jodidot adtunk a reakcióelegyhez, majd az elegyet újabb 45 percig kevertettük. A reakcióelegyet ezután 100 ml etil-acetáttal és 50 ml vízzel hígítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül vákuumban elpárologtattuk az oldószereket. Diizopropil-éterrel történő triturálás után 248 mg N-(1-acetil-piperidin-4-il)-N-metil-4-fluor-benzamidot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.65 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.8 (1H, m), 4.4 (1H, m), 2.0-4.6 (3H, br m), 7.26 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.46 (2H, dd, $J=5.6, 8.7$ Hz).

MS (APCI) (m/z): 301.

27. Példa

12 ml acetonitrilben 0,627 g 1-acetil-piperazint, 0,844 g 2-klór-4'-fluor-acetofenont és 0,735 g kálium-hidrogén-karbonátot szuszpendáltunk, majd a szuszpenziót környezeti hőmérsékleten 3 napig kevertettük. Ezután a szilárd anyagot szűréssel eltávolítottuk, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot 100 ml szilikagélén kromatografáltuk, eluensként diklór-metánban oldott 0-5 % metanolt használva. Az előállítandó vegyület szabad formáját 2 ml etil-acetátban oldottuk, majd az oldathoz 2 ml 4 N sósavat adtunk (az oldószer etil-acetát). A keletkezett csapadékot szűréssel összegyűjtöttük, diizopropil-

-éterrel mostuk, majd vákuumban szárítottuk, és így 1,47 g 1-acetil-4-((4-fluor-fenil)-karbonil-metil)-piperazin-hidrokloridot kaptunk.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.06 (3H, s), 2.95-3.8 (6H, m), 3.9-4.15 (1H, m), 4.2-4.45 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.48 (2H, t, $J=9$ Hz), 8.09 (2H, dd, $J=5, 9$ Hz).

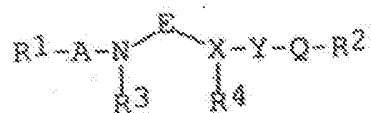
MS (APCI) (m/z): 265.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluor-benzamid.
2. Gyógyszerészeti készítmény, amely hatóanyagként az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazza, egy gyógyszerészetileg elfogadható, lényegében nem mérgező hordozó- vagy segédanyaggal együtt.

A meghatalmazott

Szentpéteri Zoltán
ügyvivő
SBCK Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1052 Budapest, Aranyasszony út 113.
Telefon: 461-1009 Fax: 461-1009
Email: szentpeteri.zoltan@sbck.hu



(I)

1. Reakcióvázlat



(V)

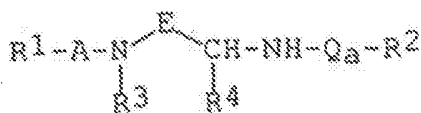
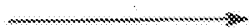
vagy annak sója

+



(III)

vagy annak karboxi-,
illetve szulfo- csoportjának
átalakításával kapott
reaktív származék ;
vagy ezek sója



(Ic)

vagy annak sója