



(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

213 916 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 92 01460

(22) A bejelentés napja: 1992. 04. 30.

(30) Elsőbbségi adatok:

91/05489 1991. 05. 03. FR

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 211/26

C 07 D 401/06

A 61 K 31/445

(40) A közzététel napja: 1994. 05. 30.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1997. 11. 28.

(72) Feltalálók:

van Broeck, Didier, Murviel/Montpellier (FR)
Edmonds-Alt, Xavier, Combaillaux (FR)
Grossriether, Isabelle, Uzes (FR)
Proietto, Vincenzo, Saint Georges/D'Orques (FR)

(73) Szabadalmaz:

SANOFI, Párizs (FR)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) Eljárás 4-alkilén-piperidin-származékok és e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

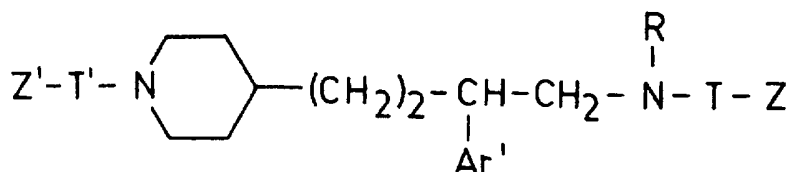
A találmány szerint előállított új vegyületek (I) általános
képletében, ahol

Ar' jelentése adott esetben egyszeresen vagy többszörösen
halogénatommal, előnyösen klór- vagy fluoratommal, vagy 1-3
szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenil-csoport, vagy
adott esetben halogénatommal, előnyösen klór- vagy fluoratommal
szubsztituált naftilcsoport;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

Z jelentése egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal,
1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-6 szénatomos alkil-csoporttal
vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-metil-csoporttal szubsztituált
fenilcsoport, alfa-hidroxi-benzil-csoport, fenil-alkil-csoport,
amelyben az alkil-rész 1-3 szénatomos, és amely az aromás gyűrűn
egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal vagy 1-4 szénatomos
alkoxicsoporttal helyettesítve van, vagy halogénatommal szubsztituált
naftilcsoport,

Z' jelentése piridilcsoport vagy adott esetben egyszeresen vagy
többszörösen halogénatommal, hidr-



(I)

oxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, ciano- vagy nitro-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,
T' jelentése vegyértékkötés, metilencsoport vagy –C(O)-csoport,

T jelentése –C(O)-csoport.

A vegyületek neurokinin-függő betegségek, így analgészia és gyulladás kezelésére használhatók.

A találmány tárgya eljárás gyógyhatású 4-alkilén-piperidin-származékok, enantiomerjeik és a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány olyan új, aromás vegyületekre vonatkozik, amelyek aminocsoporttal és különböző észter-, amin- vagy -amid-csoportot tartalmazó csoportokkal helyettesítve vannak. A találmány vonatkozik a vegyületek enantiomerjeire is. A vegyületek előállítására szolgáló eljárás enantioszelektív is lehet.

A találmány szerint előállított vegyületek gyógyászati készítményekben használhatók, amelyek különösen olyan patológiai jelenségek kezelésére alkalmasak, ahol a neurokinin rendszer érintett, ilyen például 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 rendellenességek (lásd J. Losay és munkatársai, *Substance P*, Von Euler, U.S. and Pernow ed., 287–293, Raven Press, New York), a gyomor-bélrendszeri zavarok (lásd D. Regoli és munkatársai, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1985, 6, 481–484), valamint a légzési zavarok (lásd J. Mizrahi és munkatársai, *Pharmacology*, 1982, 25, 39–50).

A neurokinin receptorokhoz kapcsolódó endogén ligandumok, például a P anyag (SP), a neurokinin A (NKA) (lásd S. J. Bailey és munkatársai, 1983, *Substance P*, P. Skrabanck ed., 16–17 Boole Press, Dublin) és a neurokinin B (NKB) (lásd S.P. Watson, *Life Sciences*, 1983, 25, 797–808) ismertek.

A neurokinin receptorokat számos készítményben felismerték, ezeket jelenleg három csoportba osztjuk, NK₁, NK₂ és NK₃. Míg az ez ideig vizsgált készítmények többsége többféle típusú receptort is tartalmaz, mint például tengerimalac ileumja (NK₁, NK₂ és NK₃), vannak olyan készítmények is, amelyek csak egy ilyen receptort tartalmaznak, mint például kutya karotisza (NK₁), az endotéliumától megfosztott nyúl tüdőartériája (NK₂) vagy a patkány májkapuere (NK₃) (lásd D. Regoli és munkatársai, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1988, 9, 290–295 és *Pharmacology*, 1989, 38, 1–15).

A különböző receptorok pontosabb jellemzése a közelmúltban vált lehetővé szelektív agonisták előállítása révén. Így például a [Sar⁹, Met-(O₂)¹¹]SP, a [Nle¹⁰]NKA_{4–10} és a [MePhe⁷]-NKB szelektivitást mutat sorrendben az NK₁, az NK₂ és az NK₃ receptorokkal szemben (lásd D. Regoli 1988-as és 1989-es fentebb már idézett cikkét).

Felismertük, hogy bizonyos aromás aminocsoportot tartalmazó vegyületek figyelemreméltó farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, pontosabban kölcsönhatásba lépnek a neurokinin receptoraival, és ezért minden olyan patológias eset kezelésére használhatók amelyek a P anyag vagy neurokinin függők, mint amilyen például az analgészia és a gyulladás.

A találmány tárgya tehát egyrészt eljárás (I) általános képletű 4-alkilén-piperidin-származékok és szerves vagy

szervetlen savakkal alkotott, valamint kvaterner ammóniumsóik előállítására, ahol

Ar' jelentése adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, előnyösen klór- vagy fluoratommal, vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, adott esetben halogénatommal, előnyösen klór vagy fluoratommal szubsztituált naftilcsoport;

15 R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
Z jelentése egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal, 1–6 szénatomos alkilcsoporttal vagy di(1–6 szénatomos alkil)-amino-metilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; alfa-hidroxibenzil-csoport, fenil-alkil-csoport, amelyben az alkilrész 1–3 szénatomos, és amely az aromás gyűrűn egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesítve van; halogénatommal szubsztituált naftilcsoport,

20 Z' jelentése piridilcsoport vagy adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, ciano- vagy nitro-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

25 T' jelentése vegyértékkötés, metilencsoport vagy –C(O)-csoport,

T jelentése –C(O)-csoport.

35 Az (I) általános képletű vegyületek kvaterner ammóniumsóit a piperidingyűrű nitrogénatomján képezzük.

Az (1) általános képletű csoport jelentése ilyenkor (2) általános képletű csoport, amelyben

Q jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport és

40 A⁻ jelentése anion, előnyösen klorid, bromid, jodid, acetát, metán-szulfonát vagy paratoluolszulfonát anion.

Leírásunkban alkil- vagy alkoxicsoporton egyenes vagy elágazó szénláncú csoportot értünk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sói magukban foglalják mind a szervetlen vagy szerves savakkal alkotott olyan sókat, amelyek az (I) általános képletű vegyületek elválasztását vagy megfelelő kristályosodását teszik lehetővé, mint például a pikrinsavval, oxálsavval, vagy egy optikailag aktív savval, így a mandulasavval vagy kámforszulfonsavval alkotott sókat, mind a gyógyászatiilag alkalmazható sókat, például a klór-hidrátot, bróm-hidrátot, szulfátot, hidrogén-szulfátot, dihidrogén-foszfátot, metánszulfonátot, metil-szulfátot, maleátot, fumarátot, 2-naftilszulfonátot, glikolátot,

50 glükonátot, citrátot, izetionátot.

55 Előnyös, ha a (I) általános képletben Z vagy Z' jelentése adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált fenil- vagy benzilcsoport.

60 Amikor Z jelentése fenil- vagy benzilcsoport, ez előnyösen mono- vagy a 2,4-helyzetben diszubsztituált, de

előnyös a 2,3-, 4,5-, 3,4- vagy 3,5-helyzetű diszubsztituáció is. A csoport lehet triszubsztituált is, előnyösen a 2,4,6 helyzetben, de ugyancsak előnyös a 2,3,4-, 2,3,5-, a 2,4,5 vagy a 3,4,5-helyzetű triszubsztituáció. Lehet a csoport tetraszubsztituált, például a 2,3,4,5-helyzetben vagy pentaszubsztituált. A fenil- vagy benzilcsoport szubsztituens közlül példaként a következőket említjük: fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkilcsoport, ezek közül legelőnyösebb a metil- vagy etilcsoport, de lehet például n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil- vagy n-pentil-, hexil- vagy n-hexil-, 1-6, előnyösen 1-4 szénatomos alkoxycsoport, előnyös a metoxi-, etoxi- vagy izopropoxycsoport, de lehet n-propoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentil-oxi-, hexil-oxi-csoport.

Z jelentése előnyösen szubsztituált fenilcsoport, benzilcsoport és naftilcsoport.

Amikor Z jelentése szubsztituált fenilcsoport, ez előnyösen halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport, különösen előnyös a 2,4-diklór-fenil-csoport. A Z csoport jelenthet szubsztituált biciklusos aromás 1- vagy 2-naftil-csoportot is, ahol a szubsztituens halogén atomot, előnyösen fluoratomot jelent.

A találmány szerinti eljárás során először előállítjuk az 1-hidroxi-2-(4-piperidinil)-etán nitrogénatomján és oxigénatomján védett származékát, ismert és szokásos eljárásokkal, jól ismert nitrogén- és oxigén-védőcsoportok felhasználásával. Az eljárást, amellyel a találmányunk szerinti eljárásban használt új intermediert, a védett amino-alkoholt állítjuk elő, az 1. reakcióvázlaton mutatjuk be. Az 1. reakcióvázlaton

- Pro jelentése nitrogén-védőcsoport,
- R' jelentése 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy toлил-, előnyösen paratolilcsoport.

A (II) általános képletű vegyületet 2-(4-piperidinil)-etanolból állítjuk elő, amely kereskedelmi forgalomban kapható.

A leírásunkban a „nitrogén-védőcsoport”, védett nitrogénatom és „nitrogén-védőcsoport eltávolítás” vagy egyszerűen „védőcsoport eltávolítás” kifejezéseket használjuk.

A „nitrogén-védőcsoport” kifejezésen olyan aminocsoport védőcsoportot értünk, amelyet a peptid- vagy nukleotidkémiaiában használnak, ilyenek például a következők: acil-, például formil-, acetil-, propionilcsoport; alkoxi-karbonil-csoport, például t-butoxi-karbonil-(BOC)-csoport; alkoxi-alkil-karbonilcsoport, például metoxi-propionil-csoport; szubsztituált alkoxi-karbonil-csoport, például triklór-etoxi-karbonil-csoport; szubsztituált alkil-karbonil-csoport, például monoklórmetil-karbonil-monoklór-etil-karbonil-, diklór-etil-karbonil-, triklór-metil-karbonil-, triklór-propil-karbonil-csoport; aralkil-oxi-karbonil-csoport, például benzil-oxi-karbonil-csoport; szubsztituált aralkil-oxi-karbonil-csoport, például 4-nitrobenzil-oxi-karbonil-csoport vagy aroilcsoport, például benzoil-, 2,4-diklór-benzoil- vagy 4-fluor-1-naftil-karbonil-csoport. A „nitrogén-védő” kifejezés olyan aralkilcsoportokat is magában foglal, mint amilyen például a

szubsztituálatlan vagy például 1 vagy 2 halogénatommal, előnyösen klóratommal, vagy 1 vagy 2 alkoxycsoporttal, előnyösen metoxycsoporttal szubsztituált benzilcsoport; a difenil-metil- (vagy benz-hidril) csoport a szubsztituált difenil-metil-csoport, például a di-(4-metoxi)-difenil-metil-csoport (más néven dimetoxi-benz-hidril-csoport), a trifenil-metil- (más néven tritil-) csoport, a szubsztituált trifenil-metil-csoport, például a 4-metoxi-fenil-difenil-metil-csoport (más néven metoxi-tritil-csoport), vagy a di-(4-metoxi-fenil)-fenil-metil-csoport (más néven dimetoxi-tritil-csoport). A „nitrogénatomján védett” kifejezés olyan vegyületre vonatkozik, amely a fentiekben definiált nitrogén-védőcsoporttal védett aminocsoportot tartalmaz. A „nitrogén-védőcsoport eltávolítás” vagy egyszerűen „védőcsoport-eltávolítás” kifejezés a nitrogén-védőcsoport eltávolítását jelenti a szabad amin előállításával ismert eljárásokkal, például redukcióval vagy savas hidrolízissel, az eltávolítandó nitrogén-védőcsoport függvényében.

20 Az (I) általános képletű vegyületek előállítását a 2. reakcióvázlaton mutatjuk be.

A reakcióvázlaton a (VII) és (I) általános képletű vegyületeket úgy ábrázoltuk, mint amelyeket közvetlenül állítunk elő a (IV) [b] eljárás], és a (XII) [a] eljárás] általános képletű vegyületekből. Valójában, amikor R jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor ezt a szubsztituens-t a továbbiakban részletesen ismertetendő eljárásokkal visszük be a (XII) [a] eljárás], és a (IV) [b] eljárás] általános képletű aminra. Ez a megjegyzés vonatkozik a

30 3. reakcióvázlatra is.

A (III) általános képletű kiindulási vegyületeket $Ar'-CH_2-CN$ általános képletű nitrilek és (II) általános képletű vegyületek reakciójával állítjuk elő, a képletben Ar' jelentése a fenti. Ezek a nitrilek kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy ismert eljárásokkal előállíthatók. Az előállított (III) általános képletű, nitrogénatomján védett aminonitrilt az a) vagy b) eljárás szerint kezeljük, amelyek azonos reakciókat tartalmaznak, de különböző

40 Így például a b) eljárás szerint a (III) általános képletű nitrilt katalitikusan hidrogénezük, katalizátor, például Raney-nikkel jelenlétében, és így a (IV) általános képletű amint állítjuk elő, amely új intermedier. Ezt a (IV) általános képletű vegyületet azután egy (V) általános képletű savval vagy annak reakcióképes származékával reagáltatjuk, ahol Z jelentése a fenti, majd a kapott (VII) általános képletű vegyületből (ahol a szubsztituensnek jelentése a fenti és R jelentése hidrogénatom, és amely új intermedier, a védőcsoportot eltávolítjuk, majd a kapott (VIII) általános képletű vegyületet, ahol Ar' , T és Z

45 jelentése a fenti és R jelentése hidrogénatom, egy (IX) általános képletű halogénszármazékkal reagáltatjuk, ahol Z' és T' jelentése a fenti és Hal jelentése halogénatom, előnyösen klóratom vagy brómatom, majd a kapott (I) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése hidrogénatom –, kinyerjük.

60 Az a) eljárás szerint a (III) általános képletű aminonitrilből ismert eljárással a védőcsoportot eltávolítjuk, majd a kapott (X) általános képletű szabad amino-nitrilt, ahol Ar' jelentése a fenti, egy (IX) általános képletű

halogénszármazékkal reagáltatjuk, ahol Z' és T' jelentése a fenti, majd a kapott (XI) általános képletű nitrilt, ahol Z', T' és Ar' jelentése a fenti, katalizátor, például Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzük, és így (XII) általános képletű vegyületet állítunk elő, amely szintén új intermedier. Ebből a fentebb a (VII) általános képletű vegyületnél ismertetett eljárással állítjuk elő az olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R jelentése hidrogénatom, vagyis oly módon, hogy a (XII) általános képletű vegyületet

egy (V) általános képletű savval vagy savszármazékkal reagáltatjuk, a képletben Z jelentése a fenti, és így R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket kapunk.

(V) általános képletű savként vagy annak reakcióképes származékaként használhatjuk magát a savat, amelyet előnyösen például ciklohexil-karbo-diimiddel vagy benzotriazolil-N-oxi-trisz-dimetil-amino-foszfonium-hexafluor-foszfáttal (BOP) előzetesen aktiváltunk, vagy egyéb olyan reakcióképes származékokat, amelyek aminokkal reakcióba lépnek, például anhidridet, vegyes anhidridet, kloridot vagy aktivált észtert.

Amikor olyan (VII) vagy (I) általános képletű vegyületeket kívánunk előállítani, ahol R jelentése metilcsoport, úgy járunk el, hogy a (III) vagy (XI) általános képletű nitrilből hidrogénezéssel előállított (IV) vagy (XII) általános képletű szabad amint klór-hangyasav-származékkal, például a Cl-CO-OAlk általános képletű klór-hangyasav-észterrel reagáltatjuk, ahol Alk jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen etilcsoport, és így a (XIV) vagy (XV) általános képletű karbamátokat kapjuk, amelyeket ismert eljárással, például redukálószerrel, például fém-hidriddel, előnyösen nátrium-alumínium-hidriddel vagy lítium-alumíniumhidriddel vagy bór-hidriddel, például borán-dimetil-szulfiddal, reagáltatjuk. A redukciót oldószerben, például dietiléterben vagy toluolban végezzük szobahőmérsékleten és 60 °C közötti hőmérsékleten. A kapott (XVI) vagy (XVII) általános képletű metil-aminokat ismert eljárással izoláljuk.

A (XVI) és (XVII) általános képletű vegyületekből az N-szubsztituált (VII) és (I) általános képletű vegyületeket ugyanolyan módon állítjuk elő, mint amelyet a 2-3. reakcióvázlaton ismertettünk, a (IV), illetve (XIV) [b] eljárás], és a (XII), illetve (XV) [a] eljárás] általános képletű vegyületekből kiindulva.

A (VII) vagy (I) általános képletű vegyületek előállítását a 3. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Itt a Cl-CO-Z általános képletű sav-kloridot az (V) általános képletű sav reakcióképes savszármazékaként tekintjük és (V')-vel jelöljük. A sav-kloriddal való reakciót inert oldószerben, például diklór-metánban vagy benzolban végezzük, bázis, például trietil-amin jelenlétében, szobahőmérsékleten.

Használhatunk egy másik reakcióképes származékot, vagy kiindulhatunk a (V) általános képletű szabad savból, oly módon, hogy először a (IV) vagy (XII) általános képletű vegyületet a BOP-hez kapcsoljuk (benzotriazolil-N-oxi-triszdimetil-amino-foszfonium-hexafluor-foszfát), majd ezután adjuk az elegyhez a (V) általános képletű savat, szerves bázis, például trietil-amin jelenlétében, oldószerben, például diklór-metánban vagy di-

metil-formamidban, szobahőmérsékleten, majd a kapott (VII) vagy (I) általános képletű vegyületeket, ahol R jelentése hidrogénatom, ismert eljárással, például kromatográfiás eljárással vagy átkristályosítással izoláljuk és tisztítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket szabad bázis vagy só formájában ismert eljárásokkal izoláljuk.

Amikor az (I) általános képletű vegyületet szabad bázis formájában izoláljuk, a sóképzést úgy végezzük, hogy a vegyületet a megfelelő savval szerves oldószerben reagáltatjuk. A szabad bázist például alkoholban, így izopropanolban, feloldjuk, ezután hozzáadjuk az ugyanabban az oldószerben feloldott savat, és így a megfelelő sót kapjuk, amelyet ismert eljárással izolálhatunk. Így állíthatjuk elő a klór-hidrátot, a brómhidrátot, a szulfátot, a hidrogén-szulfátot, a dihidrogénfoszfátot, a metán-szulfonátot, az oxalátot, a maleátot, a fumarátot vagy a 2-naf-talin-szulfonátot.

A reakció végén a (I) általános képletű vegyületeket sójuk formájában is izolálhatjuk, például klór-hidrát vagy oxalát formájában. Ilyenkor kívánt esetben a szabad bázist úgy kapjuk meg, hogy a sót egy szerves vagy szervesetlen bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy trietil-aminnal, vagy alkálifém-hidrogén-karbonáttal, például nátrium-hidrogén-karbonáttal vagy kálium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük.

A piperidingyűrű nitrogénatomján képződő kvaterner ammóniumsókat úgy állítjuk elő, hogy a (I) általános képletű szabad bázisokat, amelyekben az adott esetben jelenlévő egyéb aminocsoportokat a nitrogénatomján nitrogén-védőcsoporttal védünk, feleslegben lévő A-Q általános képletű alkilezőszerrel reagáltatjuk, ahol A jelentése kilépőcsoport, amelyet már a (I) általános képletű vegyület sóinál definiáltunk, előnyösen klorid vagy jodidion, és Q jelentése ugyanaz, mint a (2) általános képletben. A reakcióelegyet oldószerben, például diklór-metánban, kloroformban, acetonban vagy acetonitrilben, szobahőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten melegítjük néhány órán keresztül, majd a reakcióelegyet ismert módon feldolgozzuk, adott esetben a védőcsoportokat eltávolítjuk, és így kvaterner ammóniumsók axiális és ekvatoriális konformerjének elegyét kapjuk.

A⁻ előnyös jelentése jodidion, amelyet egy másik anionra vagy egy gyógyászatiilag alkalmas anionra, például kloridra úgy cserélhetünk ki, hogy a (I) általános képletű vegyületet ioncserélő gyantán, például Amberlit IRA48 vagy Duolite A 375 típusú gyantán eluáljuk.

A konformereket ismert eljárással, például kromatográfiás eljárással vagy átkristályosítással választhatjuk el egymástól.

A (I) általános képletű vegyületek axiális vagy ekvatoriális konformere racém elegy vagy optikailag tiszta (R) vagy (S) enantiomer formában is a találmányunk körébe tartozik.

A (I) általános képletű racém elegyek ismert módon történő rezolválásával izolálhatjuk az enantiomereket, amelyek szintén találmányunk körébe tartoznak.

A találmányunk szerinti eljárásban új intermediereket is előállítunk, amelyeket a 2. reakcióvázlaton feltüntetett eljárásokban felhasználunk.

Ezek az intermedierek a (XXII) általános képletű aril-alkil-piperidin-származékok és abban az esetben, amikor bázikusak, savaddíciós sóik. A képletben

Ar' jelentése a fenti, és

Q' jelentése hidrogénatom vagy nitrogén-védőcsoport és

Q'' jelentése aminocsoport vagy egy -N(R)-T-Z általános képletű csoport, ahol R, T és Z jelentése a fenti,

vagy

Q' jelentése egy Z'-T'- általános képletű csoport, ahol

Z' és T' jelentése a fenti, és Q'' jelentése aminocsoport.

A találmány szerinti eljárásban előállítunk (XXIII) általános képletű intermediereket is, ahol G jelentése hidrogénatom, védőcsoport (Pro) vagy egy Z'-T'- általános képletű csoport, ahol Z' és T' jelentése a fenti,

Ar' jelentése ugyanaz, mint a (I) általános képletben. Ezek ugyancsak új vegyületek.

Az eljárásban felhasznált valamennyi izomer ismert eljárással, só formájában izolálható.

A találmány szerinti előállított vegyületeket biokémiai vizsgálatoknak vetettük alá.

A (I) általános képletű vegyületek és sóik specifikus kötődési tulajdonságokkal rendelkeznek a P anyag receptorához a patkány kéregmembránokon és a IM9 limfoblaszt sejteken végzett kísérletek szerint (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 találmány szerinti vegyületek gátolják a P anyag receptorához való kapcsolódását.

Így például a 3., 7. és 11. példa szerinti vegyület 23, 15, illetve 30 nanomoláris Ki-vel antagonizálja a P anyag kötését.

A találmány szerinti vegyületek nagyon kevésbé toxikusak. Toxicitásuk mértéke alkalmassá teszi ezeket gyógyszerhatóanyagként történő felhasználásukra. E gyógyszerek előnyösen fájdalom és gyulladás kezelésére használhatók.

A találmány szerinti vegyületeket általában dózisegységekben adagoljuk. Ezeket a dózisegységeket előnyösen gyógyszerkészítményekben szereljük ki, amelyekben a hatóanyagot gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal keverjük össze.

A találmányunk tehát vonatkozik azon gyógyszerkészítmények előállítására is, amelyek hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszeriatilag alkalmazható sóját tartalmazzák.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket és gyógyszeriatilag alkalmazható sóikat napi 0,01-100 mg/kg testtömeg kezelendő emlős dózisban, előnyösen napi 0,1-50 mg/kg dózisban alkalmazhatjuk. Embernél a dózis előnyösen 0,5 és 4000 mg/nap, különösen előnyösen 2,5-1000 mg/nap a kezelendő egyén életkorának és a kezelés típusának (megelőző vagy gyógyító) függvényében.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket adagolhatjuk orálisan, szublingválisan, szubkután, intra-

muszkulárisan, intravénásan, transzdermálisan, lokálisan vagy rektálisan. A hatóanyagot adagolásra alkalmas kiserelési egységben adagolhatjuk az állatoknak és embereknek, amelyben a hatóanyag ismert gyógyszerészeti hordozókkal össze van keverve. A megfelelő adagolásra alkalmas kiserelési egységek közül megemlítjük az orális úton adagolhatókat, például a tablettákat, kapszulákat, porokat, granulátumokat, valamint az oldatokat és szuszpenziókat, a szubszlingvális és bukális adagolásra alkalmas készítményeket, a szubkután, intramuszkuláris, intravénás, intranazális vagy intraokuláris adagolásra és a rektális adagolásra alkalmas készítményeket.

Amikor szilárd készítményt állítunk elő tabletták formájában, úgy járunk el, hogy a hatóanyagot gyógyszerészeti vivőanyaggal, például zselatinnal, keményítővel, laktózzal, magnézium-sztearáttal, talkummal, gumiarábikummal és hasonló anyagokkal összekeverjük. A tablettákat bevonhatjuk szacharózzal vagy más alkalmas anyaggal, vagy kezelhetjük oly módon, hogy a hatásokat nyújtva vagy késleltetve fejtsék ki és folyamatosan adják le a meghatározott mennyiségű hatóanyagot.

Kapszulát úgy állítunk elő, hogy a hatóanyagot hígítóanyaggal összekeverjük és a kapott keveréket lágy vagy kemény kapszulába töltjük.

Szirupot vagy elixírt úgy állítunk elő, hogy a hatóanyagot édesítőszerrel, előnyösen kalóriamentes édesítőszerrel, fertőtlenítőszerrel, például metil-parabennel vagy propilparabennel, és ízesítőanyaggal, valamint megfelelő színezékekkel keverjük össze.

Vízben diszpergálható porok vagy granulátumok a hatóanyagot diszpergáló vagy nedvesítőszerrel, szuszpendálást elősegítő szerrel, például polivinil-pirrolidonnal, valamint édesítő- és ízjavító szerekkel összekeverve tartalmazzák. Rektális adagolás esetén kúpokat állítunk elő, oly módon, hogy a rektális hőmérsékleten olvadó kötőanyagokat, például kakaóvaját vagy polietilén-glikolokat alkalmazunk.

Parenterális, intranazális vagy intraokuláris alkalmazásra vizes szuszpenziókat, izotóniás sóoldatokat vagy steril és injektálható oldatokat alkalmazunk, amelyek gyógyszeriatilag alkalmazható diszpergáló és/vagy nedvesítőszeret, például propilén-glikolt vagy butilén-glikolt tartalmaznak.

Inhalálással történő adagoláshoz aeroszolt készítményt használunk, amely például szorbitán-trioleátot vagy oleinsavat és triklór-fluor-metánt vagy diklór-difluor-metánt vagy diklór-tetrafluor-etánt, vagy bármely más, biológiaiilag alkalmazható hajtógázt tartalmaz.

A hatóanyagot kiserelhetjük mikrokapszulák formájában is, amelyek egy vagy több hordozó- vagy adalékanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak egyéb hatóanyagokat is, például hörgőtágítókat, köhögéscelleni szereket vagy antihisztamin szereket.

Találmányunkat a következőkben példákkal illusztráljuk, de nem kívánjuk azokra korlátozni. Az olvadáspontokat Koffler-féle fűthető padon mértük. A ¹³C mágneses magrezonancia spektrumokat 50 MHz-en vettük fel dimetil-szulfoxidban.

1. példa

N-{{[4-(1-benzil-piperidin-4-il)-2-(3,4-diklór-fenil)]-butil}-4-fluor-2-naftalin-amid-hidrogénklorid, (1. sz. vegyület)}

Az (I) általános képletben Z'-T'- jelentése benzil-csoport, Ar' jelentése (3,4-diklór-fenil)-csoport, R jelentése hidrogénatomot -T-Z jelentése (3) képletű csoport.

A vegyületet a 2. reakcióvázlat a) eljárása szerint állítjuk elő.

A) 4-(2-Mezil-oxi-1-etil)-1-terc-butoxi-karbonil-piperidin előállítás

65 g 1-hidroxi-2-(piperidin-4-il)-etánt feloldunk 250 ml dioxán és 60 ml víz elegyében. Az oldathoz 120 g di-tercierbutil-dikarbonátot csepegtetünk. Az adagolás a reakcióelegy hőmérsékletét 50–60 °C között tartja. Az adagolás befejezése után az elegyet 80 °C-ra melegítjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot dietil-éterrel felvesszük és háromszor vízzel, majd egyszer telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. Az éteres fázist dekantálással elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 110,2 g sárgás színű olajat kapunk.

52,5 g fentebb előállított olajat és 26,6 g trietil-amint 300 ml diklór-metánban feloldunk. Az oldatot jégben lehűtjük, majd cseppenként hozzáadjuk 28,32 g mezil-klorid 5 ml diklórmetánnal készített oldatát. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etilacetáttal felvesszük, majd vízzel és telített vizes nátriumklorid oldattal mossuk, a szerves fázist elválasztjuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 70 ml etil-acetát és 140 ml hexátelegyével felvesszük. A képződő kristályokat leszűrjük. 64 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 91 °C.

B) 1-(3,4-diklór-fenil)-3-(piperidin-4-il)-1-ciano-propán-hidrogénklorid

1,74 g nátrium-hidrid 55 tömeg%-os olajos szuszpenzióját 150 ml tetrahidrofuránban szuszpendáljuk, majd a kapott elegyet 5 °C-ra lehűtjük. Cseppenként hozzáadjuk 11,16 g 3,4diklór-fenil-acetonitrilt és 12,28 g A) lépésben előállított amin 150 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 30 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot pH=2 pufferrel felvesszük és dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátriumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 20,2 g 1-(3,4-diklór-fenil)-3-[(1-terc-butoxi-karbonil)-piperidin-4-il]-1-ciano-propánt kapunk olaj formájában.

A vegyületből a védőcsoportot eltávolítjuk, oly módon, hogy azt 100 ml trifluor-ecetsavban feloldjuk és 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. A savat vákuumban bepároljuk, olajat kapunk, amelyet 5 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldattal felvesszünk, dietil-éterrel extrahálunk, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmen-

tes nátrium-szulfát felett szárítunk és vákuumban bepárolunk. A kapott olajat 300 ml etil-acetátban feloldjuk és sárgás megjelenéséig sósavgázt vezetünk át rajta. A hidrogénkloridot szűrőssel választjuk el. 12,4 g cím szerinti terméket kapunk, o.p.: 182 °C.

C) 3-[(1-benzil)-piperidin-4-il]-1-(3,4-diklór-fenil)-1-ciano-propán-hidrogénklorid

16,75 g B) lépésben előállított amint és 15,15 g trietil-amint feloldunk 150 ml diklór-metánban. Az oldathoz hozzácsepegtetjük 8,98 g benzil-bromid 25 ml diklór-metánnal készített oldatát és az elegyet 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot 5 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldattal felvesszük. Az dietil-éterrel extraháljuk, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

A kapott olajat 150 ml etanolban feloldjuk és sósavgázt buborékoltatunk át rajta. A képződő hidrogénkloridot leszűrjük. 15 g cím szerinti terméket kapunk, o.p.: 233 °C.

D) 4-[(1-benzil)-piperidin-4-il]-2-(3,4-diklór-fenil)-butil-amin

13,3 g C) lépésben előállított vegyület 150 ml etanollal és 20 ml tömény ammónium-hidroxiddal készített oldatát szobahőmérsékleten atmoszferikus nyomáson 2 g Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzük. A hidrogénezés befejezése után a reakcióelegyet cellulózszűrőn leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, miután 2×100 ml abszolút etanolt hozzáadtunk. 13,5 g cím szerinti szintelen olajat kapunk.

E) 1. sz. vegyület

1,95 g D) lépésben előállított amint, 0,95 g 4-fluor-naftalin-karbonsavat és 1,01 g trietil-amint 40 ml diklór-metánban feloldunk. Az oldathoz 2,21 g BOP-t (benzotriazolil-N-oxitrisz-dimetil-amino-foszfonium-hexafluor-foszfát) adunk és a reakcióelegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot dietil-éterrel felvesszük, majd 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. Az éteres fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/etanol 93 : 7 térfogatarányú elegyét használjuk.

A tiszta vegyületet tartalmazó frakciókat bepároljuk és a kapott maradékból etil-acetátos oldatban cím szerinti olajat állítunk elő. 1,31 g vegyületet kapunk, o.p.: 174–176 °C.

2. példa

N-{{[2-(3,4-diklór-fenil)-4-(1/4-fluor-benzil)-piperidin-4-il]-butil}-2,4-diklór-benzamid-hidrogénklorid}

Az (I) általános képletben Z'-T'- jelentése 4-fluor-benzilcsoport, Ar' jelentése (3,4-diklór-fenil)-csoport, R jelentése hidrogénatom, -T-Z jelentése (4) általános képletű csoport.

A vegyületet a 2. reakcióvázlat b) eljárása szerint állítjuk elő.

A) 1-(3,4-diklór-fenil)-3-[(1-terc-butoxi-karbonil)-piperidin-4-il]-1-ciano-propán

A vegyületet az 1. példa B) lépése szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a védőcsoportot nem távolítjuk el.

B) 2-(3,4-diklór-fenil)-4-[1-(t-butoxi-karbonil)-piperidin-4-il]-butil-amin

17,4 g A) lépés szerint előállított ciano-származékot 300 ml 95 tömeg%-os etanol, 20 ml víz és 70 ml koncentrált ammónium-hidroxid elegyében feloldunk és hozzáadunk 2 g Raney-nikkelt. Az elegyet szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson hidrogénezzük. A hidrogénezés befejezése után a reakcióelegyet cellitszűrőn leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot acetonnal felvesszük, a képződő csapadékot leszűrjük, majd dietil-éterben feloldjuk, 10 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. Az éteres fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 16,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

C) N-{{2-(3,4-diklór-fenil)-4-(1-terc-butoxi-karbonil)-piperidin-4-il}-butil}-2,4-diklór-benzamid

16,2 g B) lépésben előállított amint és 8,16 g trietilamint 200 ml diklór-metánban feloldunk. Az oldathoz hozzácsépegtetünk 9,31 g 2,4-diklór-benzoil-kloridot. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 60 °C-ra melegítjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot vízzel felvesszük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 10 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldattal, majd kétszer vízzel, majd egyszer telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfias eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat bepároljuk és a maradékot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő védőcsoport eltávolító lépéshez.

D) N-{{2-(3,4-diklór-fenil)-4-(piperidin-4-il)-butil}-2,4-diklór-benzamid

A C) lépésben kapott maradékot nátrium-hidroxid oldattal felvesszük, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttól kristályosítjuk. 11,6 g vegyületet kapunk, o.p.: 118 °C.

E) 2. sz. vegyület

1 g D) lépésben előállított vegyület és 0,81 g kálium-karbonát elegyét 15 ml dimetil-formamidban 60 °C-ra melegítjük. Ekkor 0,32 g 4-fluor-benzil-bromidot adunk az elegyhez és azt egy órán keresztül 60 °C-on keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük és etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist 10 tömeg%-os nátriumhidroxid oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfias eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol

98 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük és az oldatból sósavgáz átbuborékolatásával előállítjuk a vegyületet. 0,6 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 110 °C.

5 Az 1. vagy 2. példa szerint állítjuk elő a következő, az 1., 2., 3. és 4. táblázatban feltüntetett vegyületeket is.

1. táblázat
(I/I) általános képletű vegyületek

Példa-szám	Z'	T'	O.p. °C	Só	Eljárás
3		-CH ₂ -	116	HCl	a
4		-CH ₂ -	130	HCl	b
5		-CH ₂ -	114	HCl	b
6		-CH ₂ -	114	HCl	b
7		-CH ₂ -	124	HCl, H ₂ O	b
8		-CH ₂ -	128	HCl	b
9		-CH ₂ -	146	2HCl, 0,5 H ₂ O	b
10		-CH ₂ -	87	0,5 H ₂ O	b
11		-CH ₂ -	82	(bázis)	b

2. táblázat
(I/2) általános képletű vegyületek

Példa-szám	Z'	O.p. °C	Só	Eljárás
12		146	2HCl, 0,8H ₂ O	a
13		179	HCl	a

3. táblázat
(I/3) általános képletű vegyület

Példa-szám	Z'	T	O.p. °C	Só	Eljárás
14		-CH ₂ -	125	HCl	a
15		O -C-	115	HCl	a

4. táblázat
(I/4) általános képletű vegyületek

Példa-szám	Z'	O.p. °C	Só	Eljárás
16		105	HCl	b
17		134	HCl	b

18. példa

N-Metil-*N*-{[-(1-benzil-piperidin-4-il)-2-(3,4-diklór-fenil)]-butil}-3-izopropoxi-fenil-acetamid

Az (I) általános képletben Z'-T'- jelentése benzil-csoport, Ar' jelentése (3,4-diklór-fenil)-csoport, R je-

lentése -CH₃-csoport, -T-Z jelentése (5) képletű csoport.

5 A) Etil-*N*-{[4-(/1-benzil/-piperidin-4-il)-2-(3,4-diklór-fenil)]-butil}-karbamát

2,13 g 1. példa D) lépésében előállított amint 10 ml diklór-metánban feloldunk és az oldathoz -20 °C-on nitrogénatmoszférában hozzáadunk 0,6 ml klór-hangyasav-etil-észter és 1 ml trietil-amint. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletűre felmelegedni és 5 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, végül vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk. 2,25 g cím szerinti szintelen olajat kapunk.

15 B) *N*-Metil-4-[1 benzil-piperidin-4-il]-2-(3,4-diklór-fenil)-butil-amin-hidrogénklorid

Az A) lépésben előállított karbamátot 20 ml tetrahidrofuránban feloldjuk és az oldatot hozzáadjuk 0,50 g lítium-alumínium-hidrid 20 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához. Az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralva reagáltatjuk, majd 0 °C-on hozzáadunk 2,5 ml vizet, majd leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó olajat diklór-metánban újra feloldjuk és az oldatból éterrel készített sósavoldatot hozzáadásával előállítjuk a hidrogénkloridot. 2,45 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 185 °C.

30 C) 18. sz. vegyület

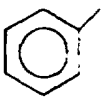
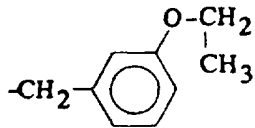
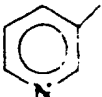
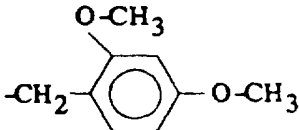
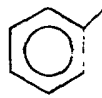
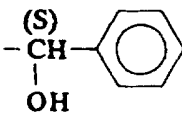
1 g C) lépésben előállított vegyületet 15 ml metilén-kloridban feloldunk, majd hozzáadunk i ml trietil-amint, 400 ml 3-izopropoxi-fenil-ecetsavat és 1,06 g BOP-t (benzotriazolilN-oxi-trisz-dimetil-amino-foszfonium-hexa-fluor-foszfát), és a reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük és 5 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid/metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat bepároljuk és a maradékot diklór-metánnal felvesszük, majd a vegyületből klór-hidrátot készítünk. 0,60 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 106 °C.

45 A 18. példa szerint állítjuk elő az 5. táblázatban feltüntetett 19-22. sz. vegyületeket is.

5. táblázat
(I/5) általános képletű vegyületek

Példa-szám	Z'	T	O.p. °C	Só	Z	Eljárás
19		-CH ₂ -	110	HCl		a

5. táblázat folytatása

Példa-szám	Z'	T	O.p. °C	Só	Z	Eljárás
20		-CH ₂ -	119	HCl		a
21		O -C-	90	HCl		a
22		-CH ₂ -	105	HCl		a

23. példa

N-Metil-N-{{4-(1-/4-metoxi-benzil/-piperidin-4-il)-2-(diklór-fenil)-butil}-3-klór-fenil-acetamid-hidrogénklorid

Az (I) általános képletben Z'-T' jelentése 4-metoxi-benzil-csoport, Ar jelentése (3,4-diklór-fenil)-csoport, R jelentése metilcsoport, -T-Z jelentése (6) képletű csoport.

A vegyületet a 2. reakcióvázlat b) eljárása szerint állítjuk elő.

A) 1-(3,4-Diklór-fenil)-3-[(1-tritil)-piperidin-4-il]-ciano-propán

25 g 1. példa B) lépése szerint előállított 3-(3,4-diklór-fenil)-1-(4-piperidinil)-3-ciano-propán-klór-hidrátot 400 ml metilén-kloridban feloldunk és az oldathoz hozzácepegtetünk 22 g tritil-kloridot és 21 ml trietil-amint. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük, majd vízzel, pH=2-es vizes pufferral és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként heptán/etil-acetát 9 : 1 térfogatarányú elegyét használjuk. 39 g cím szerinti olajat kapunk.

B) 2-(3,4-diklór-fenil)-4-[(1-tritil)-piperidin-4-il]-butil-amin

Az A) lépésben előállított olajat 500 ml glikol-monometil-éterben feloldjuk, hozzáadunk 50 ml ammónium-hidroxidot és az oldatot szobahőmérsékleten atmoszferikus nyomáson Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezük. A hidrogénezés befejezése után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, 39 g cím szerinti olajat kapunk.

C) N-metil-4-[(i-tritil)-piperidin-4-il]-2-(3,4-diklór-fenil)-butil-amin

A B) lépésben előállított olajat 250 ml diklór-metánban nitrogénáramban 15 °C-on feloldjuk és hozzáadunk 8 g klór-hangyasav-etil-észtert és 10 ml trietil-amint. A szerves fázist 5 tömeg%-os nátrium-hidroxiddal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd megszáritjuk és bepároljuk. A kapott olajat 200 ml tetrahydrofuran-

ban feloldjuk és cseppenként hozzáadjuk 5,2 g litium-alumínium-hidrid 200 ml tetrahydrofuranal készített szuszpenziójához. A reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük és 27 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid/metil-alkohol 100 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk. 24 g olajat kapunk.

D) N-Metil-N-{{4-(1-tritil)-piperidin-4-il)-2-(3,4-diklór-fenil)-butil}-3-klór-fenil-acetamid


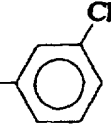

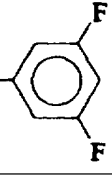
11,53 g C) lépésben előállított amint, 3,8 g 3-klór-fenil-ecetsavat, 3 ml trietil-amint és 9,73 g BOP-t egymás után feloldunk 200 ml metilén-kloridban. Az elegyet 30 percig állni hagyjuk, majd 5 tömeg%-os nátrium-hidroxiddal és vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként pentán/etil-acetát 80 : 20 térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt frakciókat bepároljuk és így 8 g habot kapunk.

E) 23. sz. vegyület

8,0 g D) lépésben előállított amint 50 ml hangyasavban feloldunk és hozzácepegtetünk 50 ml vizet. Az elegyet 30 percig 60 °C-on reagáltatjuk, majd leszűrjük, bepároljuk, a maradékot 100 ml vízzel felvesszük, 30 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldattal pH=10 eléréséig lúgosítjuk, majd 2×150 ml dietiléterrel extraháljuk, az éteres oldatot vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 6 g olajat kapunk, amelyből 2,2 grammot 15 ml dimetil-formamidban feloldunk. Ehhez az oldathoz 5 g kálium-karbonátot és 0,75 g paralimetoxi-benzil-kloridot adunk. Az elegyet 65 °C-on 2 órán keresztül reagáltatjuk, majd 250 ml vízre öntjük. A kapott oldatot 2×200 ml dietil-éterrel extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid/metil-alkohol 98 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat bepároljuk, a maradékból diklór-metános oldatból hidrogénkloridot állítunk elő. 2 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 100 °C.

A 23. példa szerinti eljárással állítjuk elő a 6. táblázatban szereplő vegyületeket is.

6. táblázat
(I/6) általános képletű vegyületek

Példa-szám	Z'	Z	O.p. °C	Sel	Eljárás
24			124	HCl	b
25			120	HCl	b

26. példa

N-Metil-*N*-{[4-(1-/4-hidroxi-benzil/-piperidin-4-il)-2-(3,4-diklór-fenil)]-butil}-3-izopropoxi-fenil-acetamid-hidrogénklorid

Az (I) általános képletben Z'-T' jelentése 4-hidroxi-benzil-csoport, Ar' jelentése (3,4-diklór-fenil)-csoport, R jelentése metilcsoport, -T-Z jelentése (5) képletű csoport.

A) 4-(Metoxi-metil-éter)-benzoesav-metil-észter

A Synthesis, 1976, 244. irodalmi helyen ismertett eljárás szerint járunk el.

15,3 g metil-paraben-(4-hidroxi-metil)-benzoátot 500 ml diklór-metánban feloldunk, majd hozzáadunk 50 ml dimetoximetán és egy spatulahegynyi paratoluolszulfonsavat. Az elegyet 3 Angströmös molekulaszűrővel bélelt Soxhlet készülék alatt forraljuk, majd 24 óra reakció után a terméket leszűrjük, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, és a szerves fázist bepároljuk. 17 g cím szerinti sárga színű folyadékot kapunk.

B) 4-(Metoxi-metil-éter)-benzil-alkohol

5 g lítium-alumínium-hidrid 75 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához hozzáadjuk 17 g A) lépés szerinti előállított vegyület 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként heptán/etil-acetát 8:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 15 g szintelen olajat kapunk.

C) 4-(Metoxi-metil)-benzil-éter-klorid

10 g B) lépésben előállított olajat feloldunk 20 ml acetónitrilben, majd 0 °C-on hozzáadunk 15 trifenil-foszfint és 8 g N-klor-szukcinimidet. Egy óra múlva a reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel felvesszük, leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként heptán/etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 4,3 kívánt vegyületet kapunk.

D) *N*-Metil-*N*-{[4-(1-tritil-piperidin-4-il)-2-(3,4-diklór-fenil)]-butil}-3-izopropoxi-fenil-acetamid

3 g 23. példa C) lépésében előállított amint, 1,05 g izopropoxi-fenil-ecetsavat, 0,70 g trietil-amint és 2,4 g BOP-t feloldunk 50 ml metilén-kloridban. 30 perc múlva az elegyet 5 tömeg%-os nátrium-hidroxiddal, majd vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 3,8 g olajat kapunk.

E) *N*-Metil-*N*-{[4-(1-/4-metoxi-metil/-benzil-éter-piperidin-4-il)-2-(3,4-diklór-fenil)]-butil}-3-izopropoxi-fenil-acetamid

A D) lépésben előállított olajat 35 ml hangyasavban feloldjuk. Az oldathoz hozzáadunk 25 ml vizet és az elegyet 30 percig 60 °C-on reagáltatjuk. Ezután leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a kapott olajat 50 ml vízben feloldjuk. Az oldatot pH = 10 eléréséig lúgosítjuk, dietil-éterrel extraháljuk és vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk. 20 Az oldatot bepároljuk, 2,8 g olajat kapunk, amelyet 20 ml dimetil-formamidban feloldunk. Hozzáadunk 5 g kálium-karbonátot és 1,2 g C) lépésben előállított 4-metoxi-metil-benzil-éter-kloridot. Az elegyet 2 órán keresztül 65 °C-on reagáltatjuk, majd 200 ml vízre öntjük, dietil-éterrel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 3,5 g olajat kapunk.

F) 26. sz. vegyület

Az előző lépés szerint előállított olajat 25 ml tetrahidrofurán, 25 ml 2-propanol és 15 ml 4 n dietil-éteres sósavoldat elegyében feloldjuk. Az elegyet 2 órán keresztül keverjük, majd bepároljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid/metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk. 2,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 125 °C.

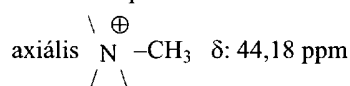
27. példa

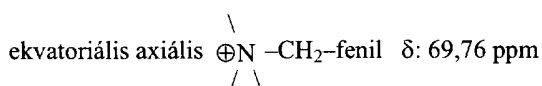
N-benzil-*N*-metil-4-{{3-(3,4-diklór-fenil)-4-(*N*'-metil-3-izopropoxi-fenil-acetamido)}}-butil}-piperidinium-jodid

Az (I) általános képletű vegyület sójában, a (2) általános képletű csoport jelentése (7) képletű csoport, Ar' jelentése (3,4-diklór-fenil)-csoport, -T-Z jelentése (5) képletű csoport és R jelentése metilcsoport.

1,5 g 18. példa szerint előállított vegyületet 50 ml metilén-kloridban feloldunk és az elegyet 10 ml 10 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldattal keverjük. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajat 50 ml metil-jodidban feloldjuk és 1 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, a maradékot H szilikagélén kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként metilén-klorid/metanol 97 : 3 térfogatarányú elegyét kívül használjuk. A tiszta frakciókat bepároljuk. 1,3 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 108 °C. A piperidingyűrű 1-es helyzetében lévő metilcsoport axiális konfigurációjú.

¹³C NMR spektrum:





28. példa

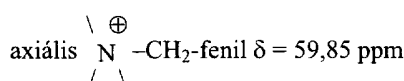
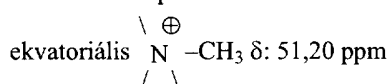
N-benzil-*N*-metil-4-[[3-(3,4-diklór-fenil)-4-[*N*'-metil-(3-izopropoxi-fenil)-acetamido]]-butil]-piperidinium – jodid

Az (I) általános képletű vegyület sójában, a (2) általános képletű csoport jelentése (7) képletű csoport, Ar jelentése (3,4-diklór-fenil)-csoport, -T-Z jelentése (5) képletű csoport és R jelentése metilcsoport.

Az előző példa szerinti kromatográfias oszlopot metilénklorid/metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyével eluáljuk és így 0,20 g olyan terméket kapunk, amelyben a piperidinyűrű 1-s helyzetében lévő metilcsoport konfigurációja ekvatoriális.

O.p.: 105 °C.

¹³C NMR spektrum:



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 4-alkilén-piperidin-származékok és szerves vagy szervesetlen savakkal alkotott valamint kvaterner ammónium-sóik előállítására, ahol

Ar' jelentése adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, előnyösen klór- vagy fluoratommal, vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy adott esetben halogénatommal, előnyösen klór- vagy fluoratommal szubsztituált naftilcsoport;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

Z jelentése egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal, 1–6 szénatomos alkilcsoporttal vagy di(1–6 szénatomos alkil)-amino-metil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport; α-hidroxi-benzil-csoport; fenil-alkil-csoport, amelyben az alkilrész 1–3 szénatomos, és amely az aromás gyűrűn egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesítve van, vagy halogénatommal szubsztituált naftilcsoport;

Z' jelentése piridilcsoport vagy adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, ciano- vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

T' jelentése vegyértékkötés, metilén-csoport vagy -C(O)-csoport;

T jelentése -C(O)-csoport; *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (III) általános képletű nitrilből, ahol Ar' jelentése a tárgyi kör szerinti, és Pro jelentése nitrogén védőcsoport, például tritil- vagy tercier-butoxi-karbonil-csoport, a védőcsoportot eltávolítjuk, majd a kapott (X)

általános képletű szabad amino-nitrilt, ahol Ar' jelentése a fenti, egy (IX) általános képletű halogénszármazékkal reagáltatjuk, ahol Z' és T' jelentése a tárgyi kör szerinti, majd a kapott (XI) általános képletű nitrilt, ahol Z', T' és Ar' jelentése a tárgyi kör szerinti, katalizátor, így Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzük, majd kapott megfelelő (XII) általános képletű aminszármazékot – adott esetben az R helyén hidrogénatomtól eltérő csoport bevitele után – egy (V) általános képletű savval vagy annak reakcióképes származékával, ahol Z jelentése a tárgyi kör szerinti, reagáltatjuk, vagy

b) egy (III) általános képletű nitrilt, ahol Ar' jelentése a tárgyi kör szerinti és Pro jelentése nitrogén védőcsoport, katalitikusan hidrogénezzük katalizátor, így Raney-nikkel jelenlétében, majd a kapott (IV) általános képletű amint, adott esetben az R helyén hidrogénatomtól eltérő csoport bevitele után egy (V) általános képletű savval vagy annak reakcióképes származékával reagáltatjuk, a képletben Z jelentése a tárgyi kör szerinti, majd a kapott (VII) általános képletű vegyületből a védőcsoportot eltávolítjuk, majd a kapott (VIII) általános képletű szabad amint, ahol Ar', T, R és Z jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (IX) általános képletű halogénszármazékkal reagáltatjuk, ahol Z' és T' jelentése tárgyi kör szerinti, és Hal jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, és kívánt esetben egy bármely fenti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületet szerves vagy szervesetlen savval alkotott vagy kvaterner ammóniumsójává alakítunk.

(Elsőbbsége: 1992. 04. 30.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek piperidiniumsói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (I) általános képletű szabad bázis, amelyben adott esetben az egyéb aminocsoport nitrogénvédőcsoporttal védve van, feleslegben lévő A-Q általános képletű alkilezőszerrel, ahol A jelentése kilépőcsoport, előnyösen klóratom, brómatom, jódatom, acetil-, metánszulfonil- vagy paratoluolszulfonilcsoport, Q jelentése 1–6 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport, reagáltatjuk, a reakciót úgy végezzük, hogy a reakcióelegyet oldószerben, előnyösen diklór-metánban, kloroformban, acetonban vagy acetonnitrilben melegítjük szobahőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, egy-néhány órán keresztül, majd szokásos feldolgozás és a védőcsoport adott esetben történő eltávolítása után a kapott elegyet, amely az (I) általános képletű vegyület piperidiniumsójának axiális és ekvatoriális komformereit tartalmazza ahol az (I) általános képletben az (1) általános képletű csoport jelentése (2) általános képletű csoport, ahol Q és A jelentése a fenti, kinyerjük.

(Elsőbbsége: 1992. 04. 30.)

3. Eljárás (I) általános képletű 4-alkilén-piperidin-származékok és szerves vagy szervesetlen savakkal alkotott sóik előállítására, ahol

Ar' jelentése adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, előnyösen klór- vagy fluoratommal, vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy adott esetben halogénatommal, előnyösen klór- vagy fluoratommal szubsztituált naftilcsoport;

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

Z jelentése egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal, 1–6 szénatomos alkilcsoporttal vagy di(1–6 szénatomos alkil)-amino-metil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport; α -hidroxil-benzil-csoport; fenilalkil-csoport, amelyben az alkilrész 1–3 szénatomos, és amely az aromás gyűrűn egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesítve van, vagy halogénatommal szubsztituált naftilcsoport;

Z' jelentése piridilcsoport vagy adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, ciano- vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

T' jelentése vegyértékkötés, metiléncsoport vagy –C(O)-csoport;

T jelentése –C(O)-csoport; *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (III) általános képletű nitrilből, ahol Ar' jelentése a tárgyi kör szerinti, és Pro jelentése nitrogén-védőcsoport, például tritil- vagy tercier-butoxi-karbonil-csoport, a védőcsoportot eltávolítjuk, majd a kapott (X) általános képletű szabad amino-nitrilt, ahol Ar' jelentése a fenti, egy (IX) általános képletű halogénszármazékkal reagáltatjuk, ahol Z' és T' jelentése a tárgyi kör szerinti, majd a kapott (XI) általános képletű nitrilt, ahol Z', T' és Ar' jelentése a tárgyi kör szerinti, katalizátor, így Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzük, majd a kapott megfelelő (XII) általános képletű aminszármazékot – adott esetben az R helyén hidrogénatomtól eltérő csoport bevitel után – egy (V) általános képletű savval vagy annak reakcióképes származékával, ahol Z jelentése a tárgyi kör szerinti, reagáltatjuk, vagy

b) egy (III) általános képletű nitrilt, ahol Ar' jelentése a tárgyi kör szerinti és Pro jelentése nitrogén-védőcsoport, katalitikusan hidrogénezzük katalizátor, így Raney-nikkel jelenlétében, majd a kapott (IV) általános képletű amint, adott esetben az R helyén hidrogénatomtól eltérő csoport bevitel után egy (V) általános képletű savval vagy annak reakcióképes származékával reagáltatjuk, a

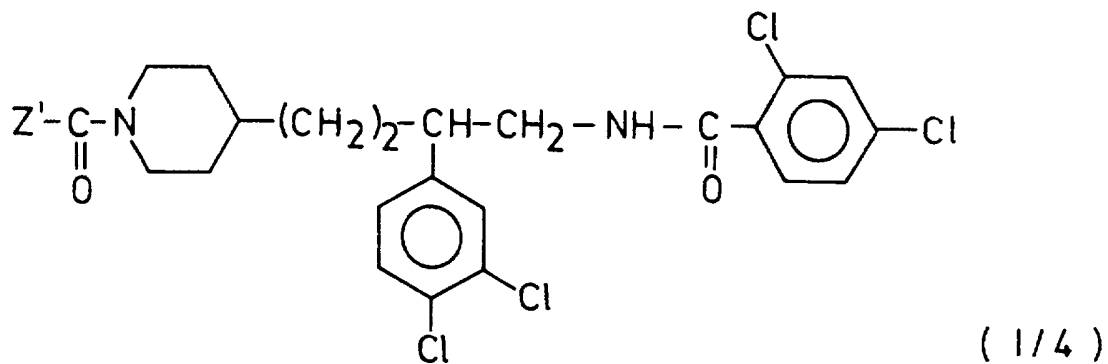
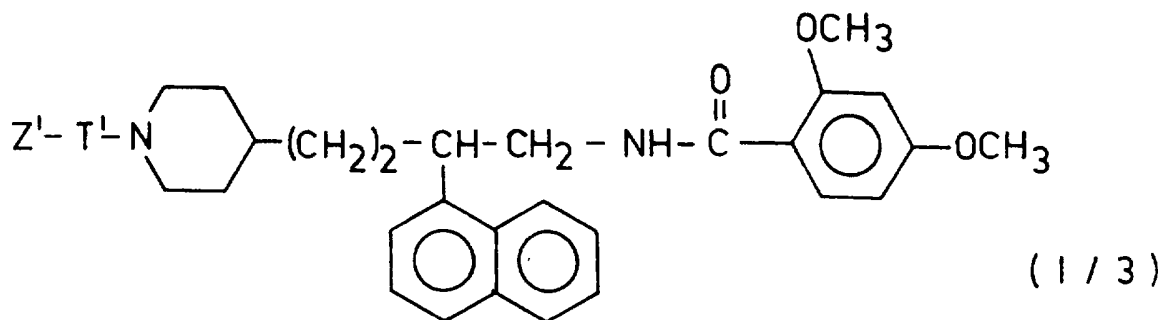
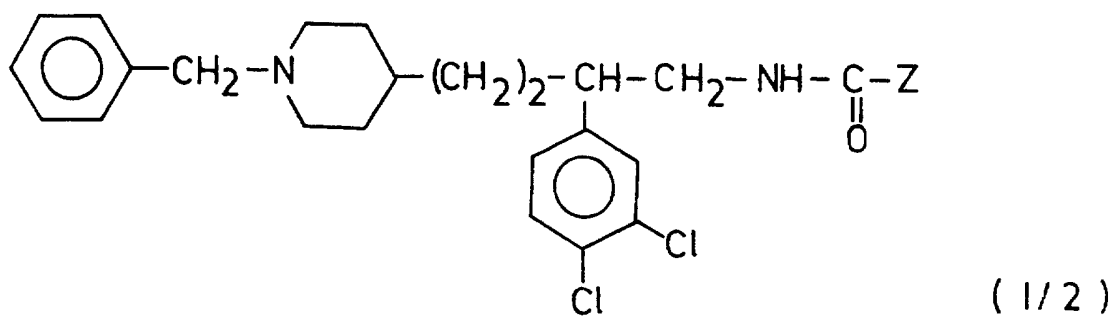
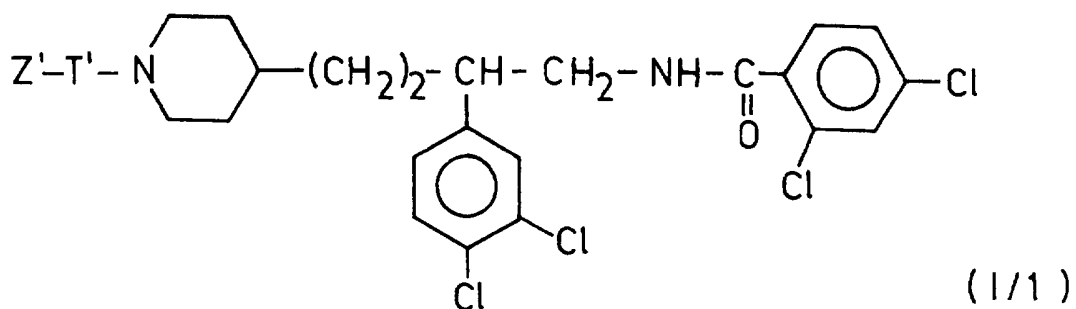
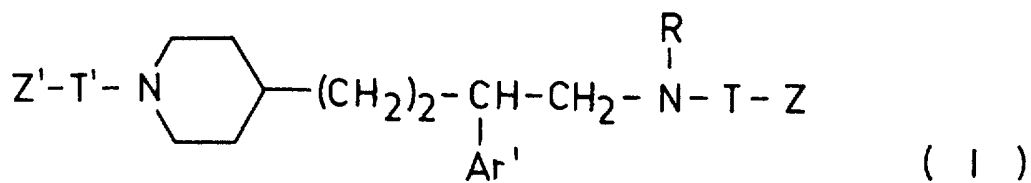
képletben Z jelentése a tárgyi kör szerinti, majd a kapott (VII) általános képletű vegyületből a védőcsoportot eltávolítjuk, majd a kapott (VIII) általános képletű szabad amint, ahol Ar', T, R és Z jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (IX) általános képletű halogénszármazékkal reagáltatjuk, ahol Z' és T' jelentése a tárgyi kör szerinti, és Hal jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, és kívánt esetben egy bármely fenti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületet szerves vagy szervetlen savval alkotott sójává alakítunk. (Elsőbbsége: 1991. 05. 03.)

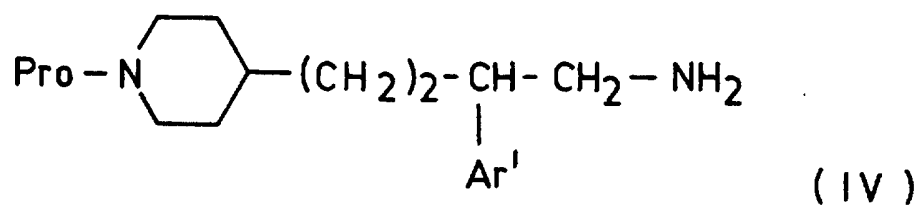
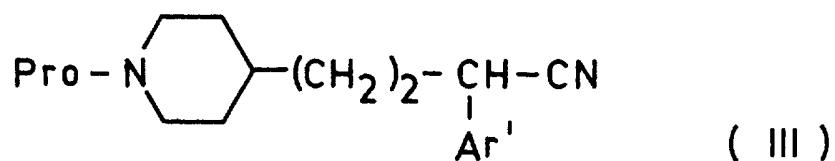
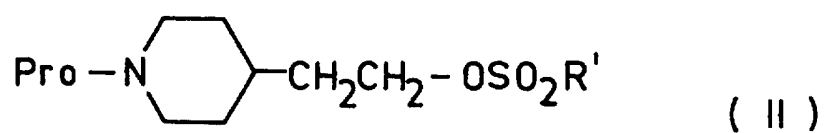
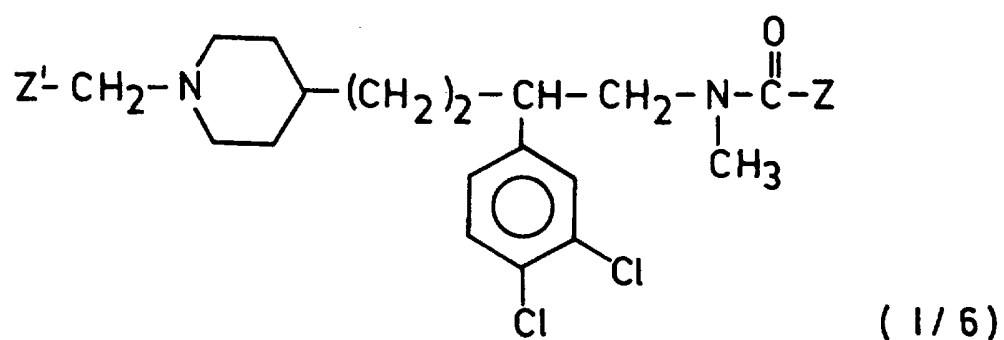
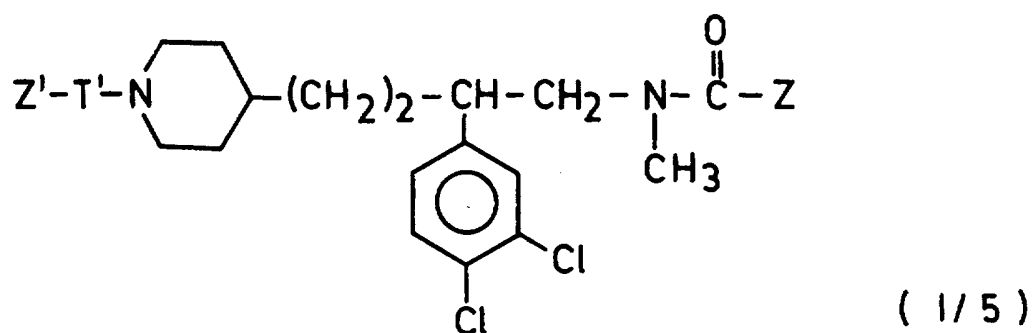
4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (V) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol Z jelentése halogénatommal, 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal, dibutil-amino-metil-csoporttal egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált fenilcsoport, vagy halogénatommal szubsztituált naftilcsoport. (Elsőbbsége: 1991. 05. 03.)

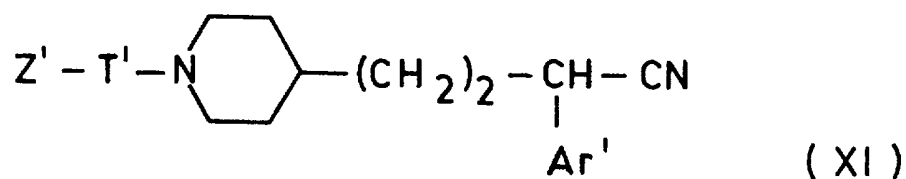
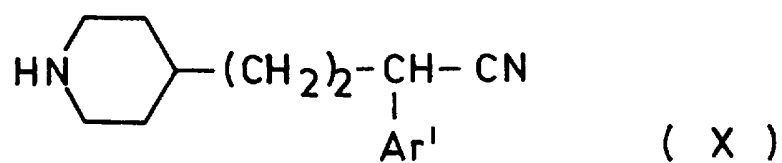
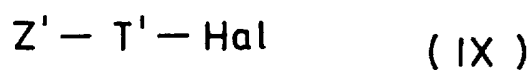
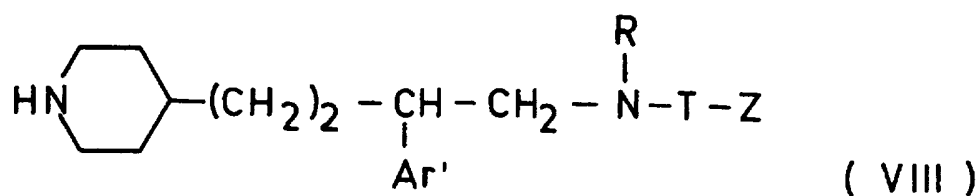
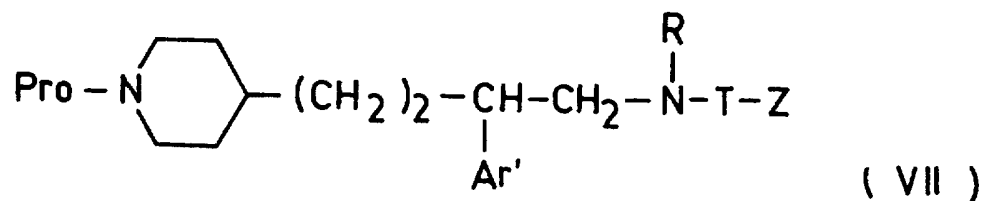
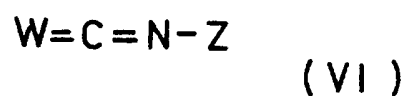
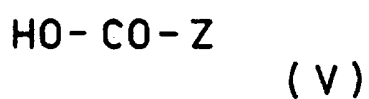
5. A 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (III) illetve (X) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol Ar' jelentése halogénatommal adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált fenilcsoport. (Elsőbbsége: 1991. 05. 03.)

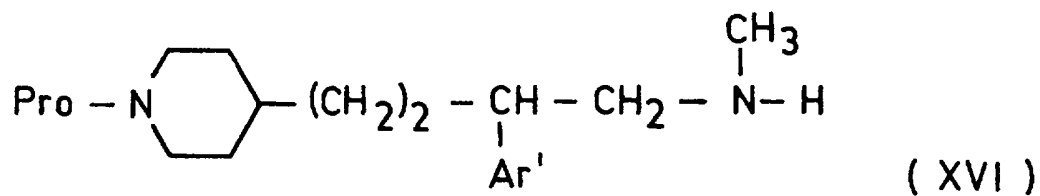
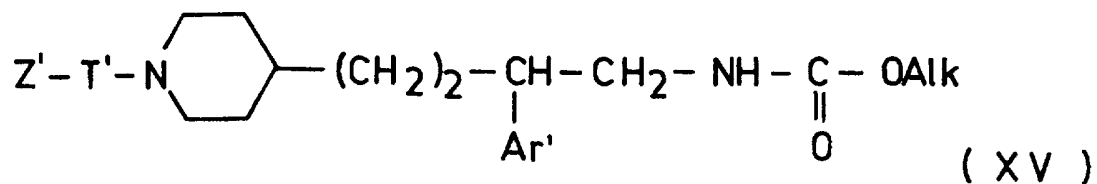
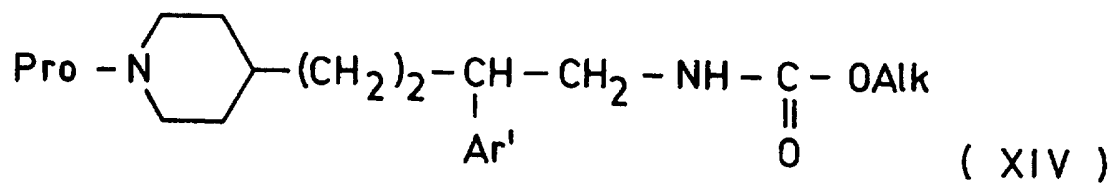
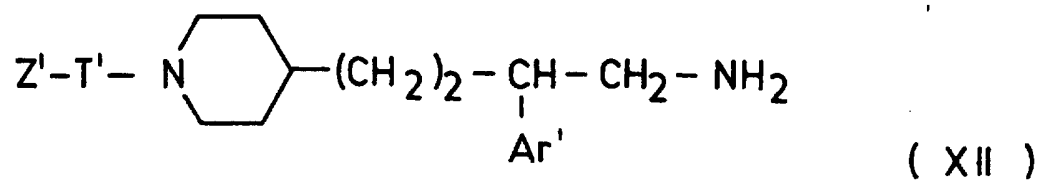
6. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, ahol Z', T', Ar', R, T és Z jelentése az 1. igénypont szerinti, gyógyszerészeti vivőanyagokkal és adott esetben egyéb segédanyagokkal összekeverjük, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé kiszerezzük. (Elsőbbsége: 1992. 04. 30.)

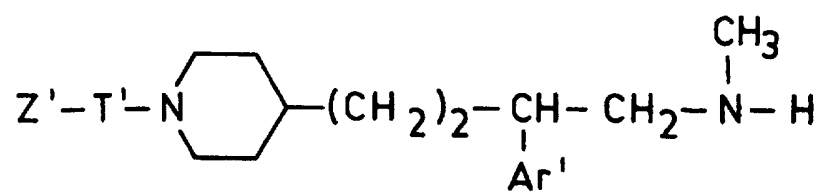
7. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több a 3. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, ahol Z', T', Ar', R, T és Z jelentése a 3. igénypont szerinti, gyógyszerészeti vivőanyagokkal és adott esetben egyéb segédanyagokkal összekeverjük, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé kiszerezzük. (Elsőbbsége: 1991. 05. 03.)



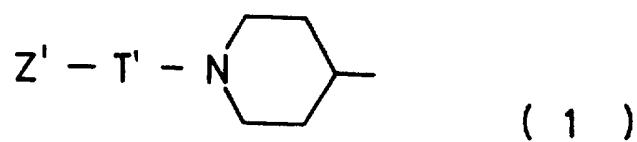
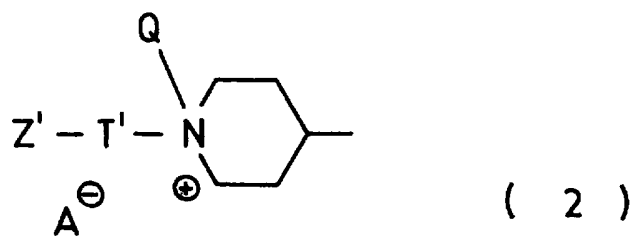
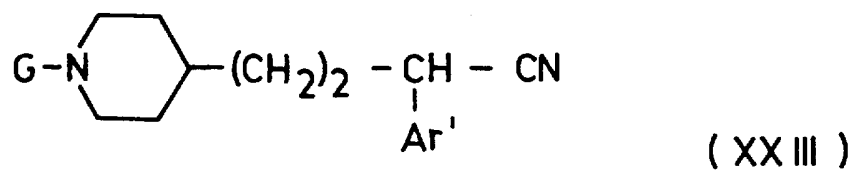
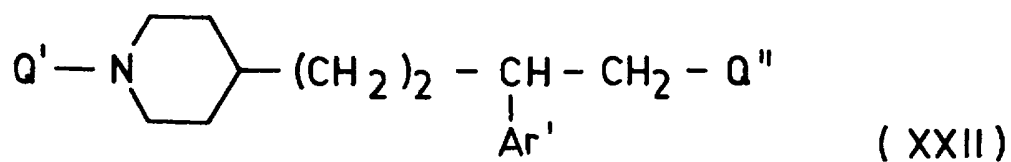


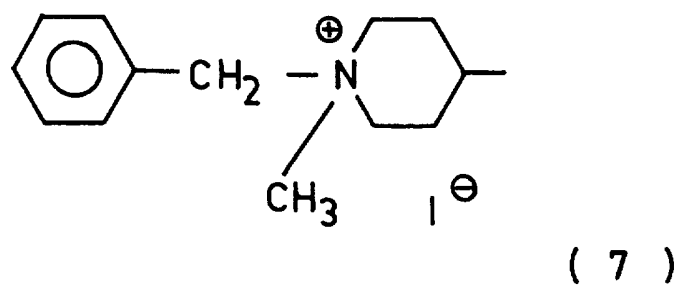
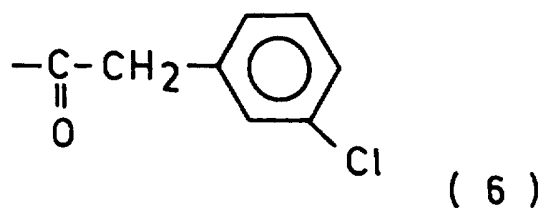
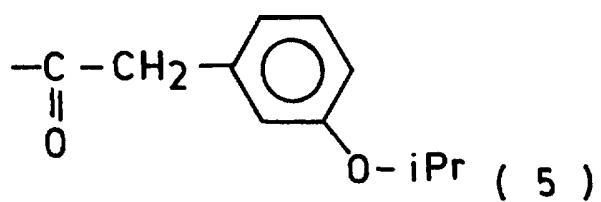
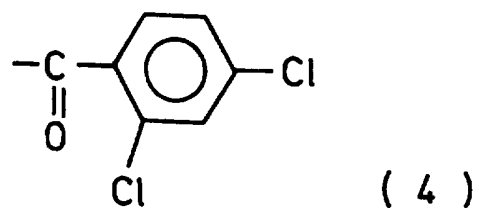
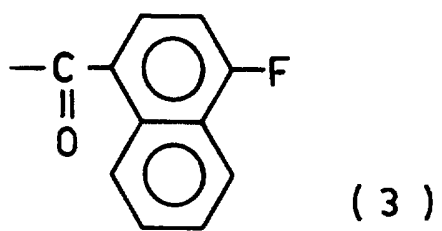




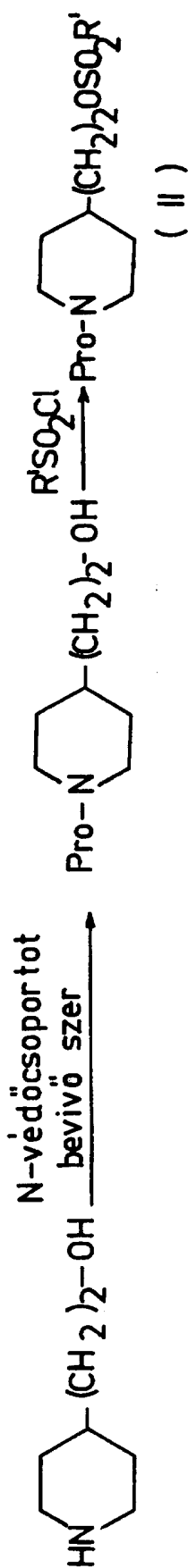


(XVII)

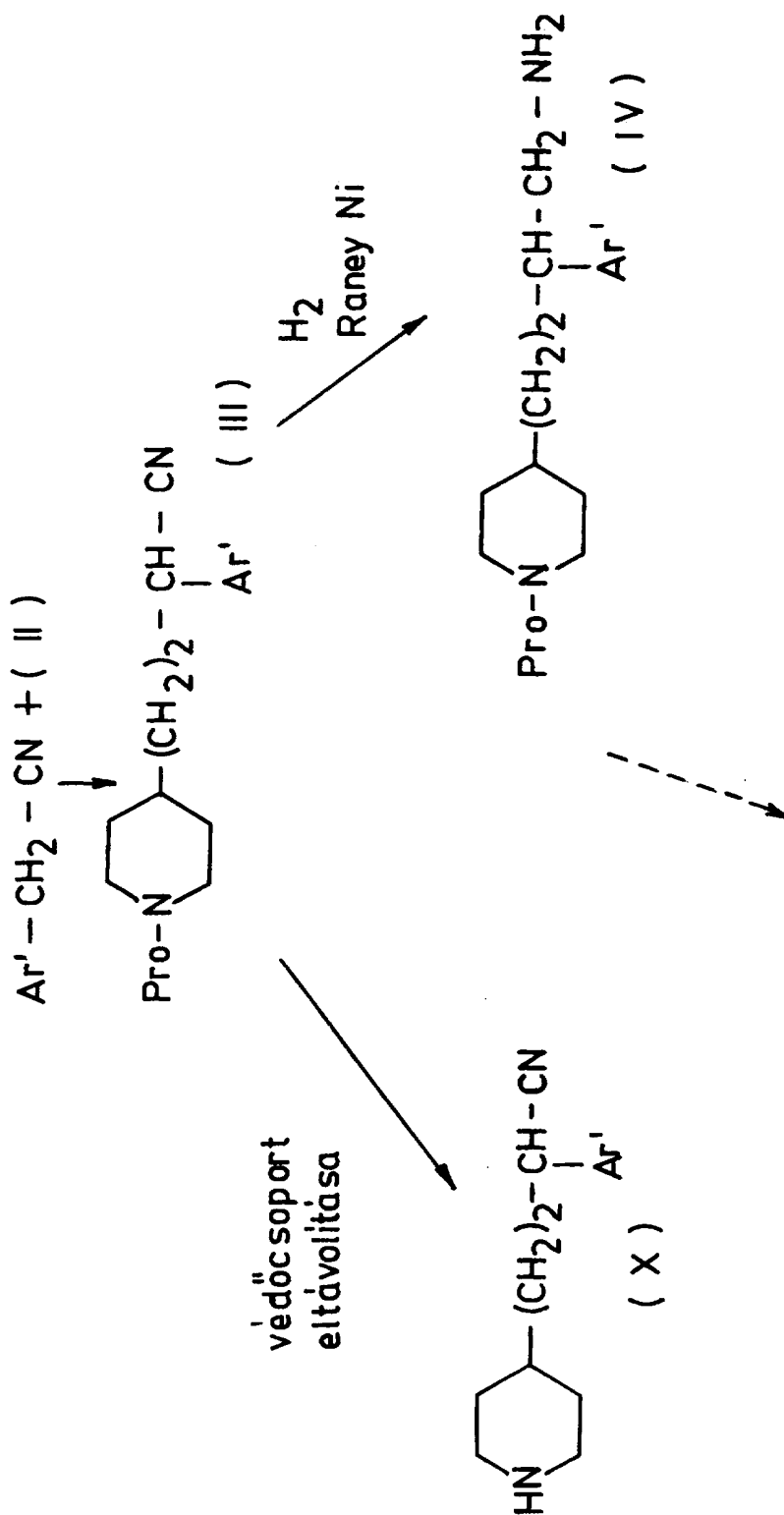




1) reakcióvázlat

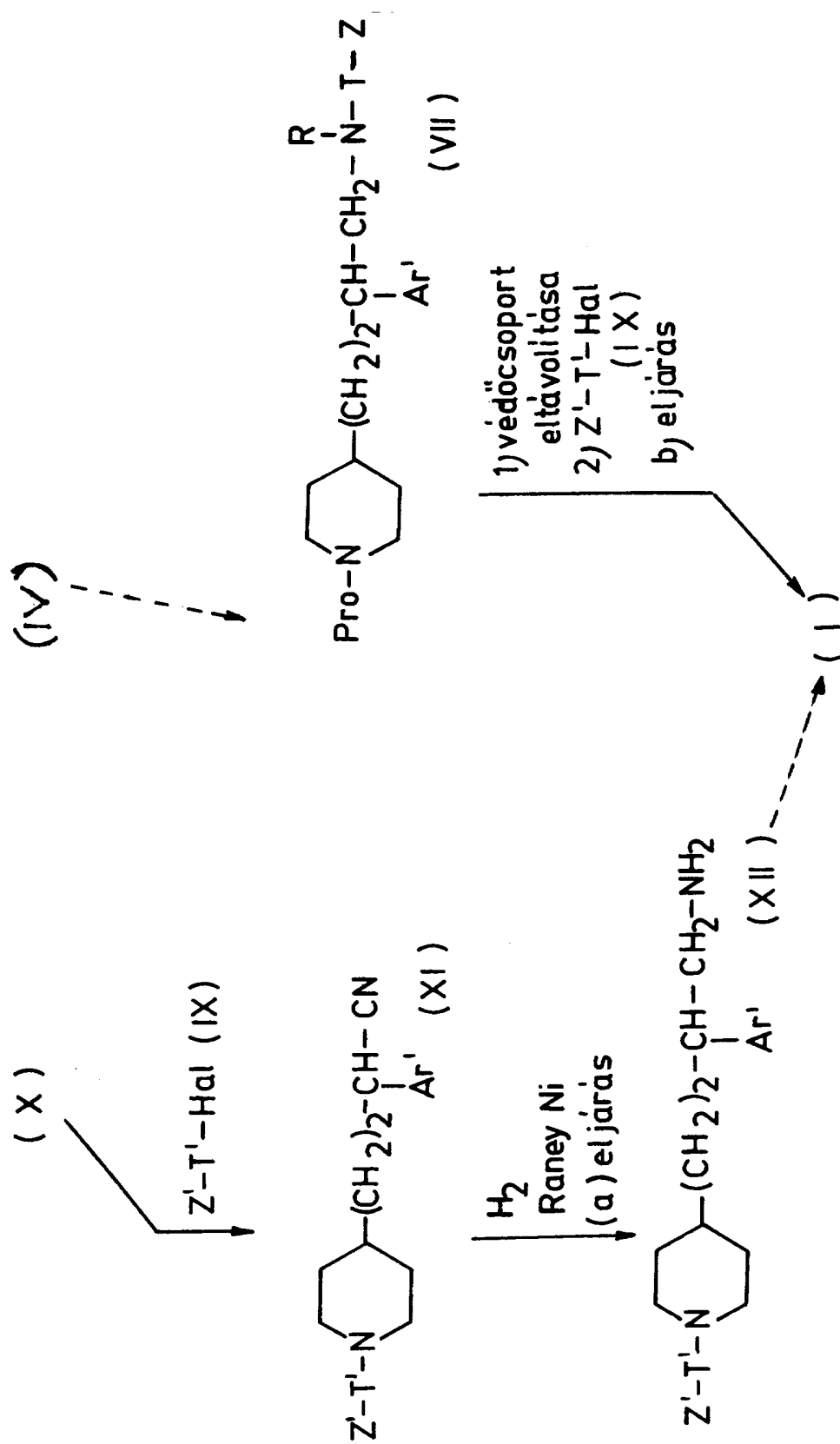


2) reakcióvázlat



védőcsoport eltávolítása

2) reakcióvázlat folytatása



3) reakcióvázlat

(XII) vagy (IV)

