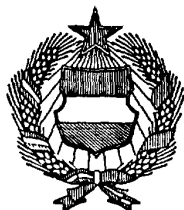


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

B

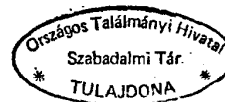
A bejelentés napja: (22) 82. 01. 08.

(21) 58/82

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
DE 81. 01. 10. (P 31 00 535.7)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 03. 28.

Megjelent: (45) 1988. 05. 31.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 295/04
211/14
401/04
209/44
471/04

Feltaláló(k): (72)

dr. GRISS Gerhart, dr. GRELL Wolfgang, dr. HURNAUS Rudolf,
dr. EISELE Bernhard, vegyészek, dr. KÄHLING Joachim zoológus,
Biberach, DE, dr. SAUTER Robert, vegyész, Laupheim, dr. RUPP-
RECHT Eckhard, biológus, Aulendorf-Tannhausen, dr. KAUBISCH
Nikolaus, vegyész, Bad Kreuznach, DE

Szabadalmaz: (73)

dr. Karl Thomae GmbH., Biberach an der Riss, DE

(54)

ELJÁRÁS ÚJ KARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új karbonsavamid-származékok, illetve az Ia általános képletű új amino-karbonsav-származékok, valamint optikailag aktív antipódjaik és addíciósóik előállítására. Az I, illetve Ia általános képletben

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 1 vagy 2,

R hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R₁ hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, trifluorometil-csoport vagy alkilcsoporttal, klór-, vagy brómatommal szubsztituált fenilcsoport,R₂ és R₃ a nitrogénatommal együtt piperidino-, 3,5-dimetil-piperidino-, oktahidro-1H-azonino-, dekahidro-azecino-, 1,3-dihidro-izoindolo- vagy oktahidro-izoindolo-csoportot, aza-

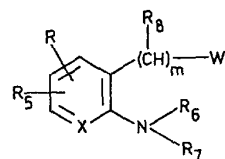
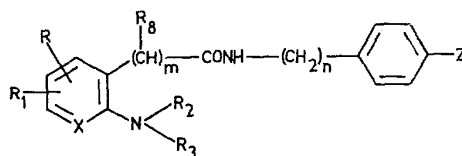
biciklo-alkil-csoportot, pirrolidino-, hexametilén-imino- vagy heptametilen-imino-csoportot jelent, és adott esetben szubsztituálva lehetnek,

X =CH— csoport vagy nitrogénatom,

Z és W adott esetben észterezett karboxilcsoport,

R₅ hidrogén- vagy halogénatom, amino-, ciano-, hidroxi-, karboxi-, acetamido-, alkil- vagy alkoxicssoport,R₆ és R₇ a nitrogénatommal együtt piperidino-, azabicyclo-alkil-, 1,3-dihidro-izoindolo-, hexahidro-izoindolo- vagy oktahidro-izoindolo-csoport ésR₈ hidrogénatom, alkil csoport.

Az új vegyületeknek értékes farmakológiai tulajdonságaik vannak, elsősorban vércukorszintet és/ vagy lipidszintet csökkentő hatásuk van.



Ia

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új karbonsav-származékok, továbbá ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány további tárgya eljárás az Ia általános képletű amino-karbonsav-származékok, valamint addíciós sóik, elsősorban szervesen vagy szerves savakkal és – W karboxilcsoport jelentése esetén – bázisokkal alkotott sóik, továbbá ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. Az Ia általános képletű vegyületek közbülső vegyületként is felhasználhatók az I általános képletű vegyületek előállításához.

Az I és Ia általános képletű vegyületeknek és ha aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, optikailag aktív antipódjaiknak értékes farmakológiai tulajdonságaik vannak, nevezetesen az anyagcsere forgalomra hatnak. Az I általános képletű vegyületeknek elsősorban vércukor-csökkentő és/vagy lipidsökkentő hatásuk, az Ia általános képletű vegyületeknek lipidsökkentő hatásuk van.

Az I általános képletben

- m értéke 0 vagy 1;
n értéke 1 vagy 2;
X —CH= csoportot vagy nitrogénatomot;
R hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot;
R₁ hidrogén-, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, 1–4 szénatomos alkilcsoportot, trifluor-metil-csoportot vagy egy 1–3 szénatomos alkilcsoporttal, egy klór- vagy brómatommal szubsztituált fenilcsoportot;
R₂ és R₃ a közöttük lévő nitrogénatommal együtt 1,3-dihidro-izoindol- vagy hexahidro-izoindol-csoportot, a 4-helyzetben 5–9 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperidinocsoportot, 2-aza-biciklo-nonan-2-il-csoportot jelent, vagy
R₂ és R₃ jelentése oktahidro-1H-azoninocsoport, ha
m értéke 1 vagy
m értéke 0,
R₁ hidrogén-, fluor- vagy jódatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és
X =CH— csoport vagy
m értéke 0,
X nitrogénatom és
R₁ hidrogénatomtól eltérő, vagy dekahidro-azecinocsoport, ha
m értéke 0, vagy
m értéke 1,
R₁ 1–4 szénatomos alkilcsoport, hidrogén-, fluor-, bróm- vagy jódatom és
X =CH— csoport vagy
m értéke 0,
X nitrogénatom és
R₁ hidrogénatomtól eltérő, vagy piperidinocsoport, ha
m értéke 1 vagy
m értéke 0,
X nitrogénatom és
R₁ hidrogénatomtól eltérő vagy
m értéke 0,
X =CH— csoport és
R₁ hidrogénatom, vagy oktahidro-izoindolocsoport, ha

- m értéke 1 vagy
m értéke 0,
R₁ hidrogén-, fluor-, bróm- vagy jódatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és
X =CH— csoport vagy
m értéke 0 és
X nitrogénatom, vagy 3,5-dimetil-piperidinocsoport, ha
m értéke 1 vagy
m értéke 0,
R₁ hidrogén-, klór- vagy brómatom,
R 1–3 szénatomos alkilcsoport és
X nitrogénatom vagy
m értéke 0,
R₁ fluor- vagy jódatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és
X =CH— csoport, vagy pirrolidino-, hexametilén-imino- vagy heptametilén-iminocsoport, ha
m értéke 1,
Z karboxilcsoportot vagy 2–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot és
R₈ hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent. Az R és R₁ helyettesítőkre megadott jelentések például a következők lehetnek:
R hidrogénatom, metil-, etil-, propil- vagy izopropilcsoport;
R₁ hidrogén-, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, trifluor-metil-, metil-fenil-, etil-fenil-, izopropil-fenil-, klór-fenil- vagy bróm-fenilcsoport.
Az Ia általános képletben
m értéke 0 vagy 1;
X =CH— csoportot vagy nitrogénatomot;
R hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent;
R₈ hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport;
W karboxilcsoport vagy összesen 2–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport;
R₅ hidrogén-, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoport, hidroxil-, amino-, ciano-, karboxil- vagy acetaminocsoport;
R₆ és R₇ a közöttük lévő nitrogénatommal együtt a 4-helyzetben 5–9 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperidinocsoportot, 2-aza-biciklo-nonan-2-il-csoportot, hexahidro-izoindolocsoportot, adott esetben klór- vagy brómatommal vagy metoxicssoporttal szubsztituált 1,3-dihidro-izoindolocsoportot jelent, vagy oktahidro-izoindolocsoportot is jelenthet, ha m értéke 1, vagy
X nitrogénatom vagy
m értéke 0,
R₅ hidrogén-, fluor-, bróm- vagy jódatomot, 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxicssoportot, hidroxil-, ciano-, karboxil- vagy acetaminocsoportot és
X =CH— csoportot jelent, továbbá, ha aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, optikailag aktív antipódjaik és sóik.

Különösen előnyös I és Ia általános képletű vegyületek azok, amelyek képletében

m értéke 0 vagy 1,
n értéke 2,
X —CH— csoport,
Z karboxilcsoport vagy összesen 2–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,
W karboxicsoport,
R hidrogénatom,
R₁ 5-helyzetű fluor-, klór-, bróm vagy jódatom vagy metilcsoport, de hidrogénatom is, ha R₂ és R₃ a közöttük lévő nitrogénatommal együtt oktahidro-1H-azoninocsoportot alkot,
R₅ 5-helyzetű hidrogén-, klór- vagy brómatom,
R₂ és R₃, illetve R₆ és R₇ a közöttük lévő nitrogénatommal együtt a 4-helyzetben 5–9 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperidincsoport, adott esetben klór- vagy brómatommal szubsztituált 1,3-dihidro-izoindolocsoport, 2-aza-biciklo-nonan-3-il- vagy hexahidro-izoindolocsoport vagy
R₂ és R₃ a közöttük lévő nitrogénatommal együtt oktahidro-1H-azoninocsoport, ha
m értéke 1 vagy
m értéke 0 és
R₁ metilcsoport, hidrogén-, fluor- vagy jódatom, vagy
R₆ és R₇ a közöttük lévő nitrogénatommal együtt oktahidro-izoindolocsoport, ha
m értéke 1 vagy
m értéke 0 és
R₅ brómatom, vagy
R₂ és R₃ a közöttük lévő nitrogénatommal együtt pirrolidino-, piperidino-, hexametilén-imino- vagy heptametilén-imino-csoport, ha
m értéke 1 és
R₈ hidrogénatom, metil- vagy fenilcsoport; továbbá ha aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, optikailag aktív antipódjaik és az Ia általános képletű vegyületek szervesen vagy szerves savakkal vagy – ha W karboxilcsoport – bázisokkal alkotott fiziológiailag elviselhető addíciós sói.

A találmány szerint az új vegyületeket a következő eljárásokkal állíthatjuk elő.

(1) Az Ia általános képletű
2-amino-karbonsav-származékok előállítása.

a) Olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében W karboxicsoportot jelent, egy II általános képletű vegyületet – ebben a képletben R, R₅–R₈, m és X a fenti jelentésű és A hidrolízissel karboxicsoporttá alakítható csoportot jelent – hidrolizálunk.

Hidrolizálható csoportként például nitrilcsoport, a karboxicsoport funkciós származékai, így szubsztituálatlan vagy szubsztituált amidjai, észterei, tioészterei, ortoészterei, iminoéterei, amidinjai vagy anhidridjei, malonészter-1-il-csoport, tetrazolil-csoport, adott esetben szubsztituált 1,3-oxazol-2-il- vagy dihidro-1,3-oxazol-2-il-csoport jöhet számításba.

A hidrolízist célszerűen sav, például sósav, kénsav, foszforsav, vagy triklórecetsav, vagy bázis, például

nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében alkalmas oldószerben, így vízben, etanolban, vizes etanolban, vizes izopropanolban vagy víz és dioxán elegyében – 10 és 120 °C között, például szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja között hajtjuk végre.

Ha a II általános képletű vegyületben B cianocsoportot jelent, akkor a reakciót célszerűen etanol és sósav jelenlétében végezzük, miközben a reakcióelegyben a megfelelő imino- és ortoészter, illetve víz hozzáadására a megfelelő észter képződik, és ezt vízzel hidrolizáljuk.

b) Olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₅ aminocsoportot jelent, egy III általános képletű nitrovegyületet – ebben a képletben R, R₆, R₇, R₈, m, W és X a fenti jelentésű – redukálunk.

A redukálást célszerűen oldószerben, így metanolban, etanolban, vízben, vizes etanolban, dioxánban, metanol és dioxán elegyében, etil-acetátban, dimetil-formamidban vagy dioxán és dimetil-formamid elegyében katalitikusan gerjesztett hidrogénnel, például hidrogénnel hidrogénező katalizátor, így palládiumszén, platina vagy Raney-nikkel jelenlétében 1-től 10 bar-ig terjedő nyomáson, hidrazinnal Raney-nikkel jelenlétében, naszcens hidrogénnel, például cinkkel és ecetsavval, ónnal és sósavval vagy vassal és sósavval, vagy fémsóval, például ón(II)-kloriddal és sósavval vagy vas(II)-szulfáttal és kénsavval 0-tól 50 °C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük.

c) Olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₅ hidroxil-, cianocsoportot, hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot jelent, egy IV általános képletű vegyületet – ebben a képletben R, R₆, R₇, R₈, m, W és X a fenti jelentésű – egy nitrittel reagáltatunk, majd az így kapott diazóniumsót adott esetben réz vagy megfelelő réz(I)-só jelenlétében melegítjük.

Az átalakítást célszerűen úgy valósítjuk meg, hogy a IV általános képletű vegyületet alkalmas oldószerben, például vizes sósavban, metanolos sósavban vagy dioxán és sósav elegyében valamilyen nitrittel, például nátrium-nitrittel vagy a salétromos-sav valamilyen észterével alacsony hőmérsékleten, például – 10 – 5 °C-on diazóniumsóvá alakítjuk.

Az így kapott megfelelő diazóniumsót ezután például fluoroborátként, hidroszulfátként kénsavban, hidrokloridként réz jelenlétében vagy megfelelő réz(I)-só, így réz(I)-klorid és sósav, réz(I)-bromid és hidrogénbromid vagy trinátrium-réz(I)-tetracianid jelenlétében 7 pH-értéken melegítéssel, például 15–90 °C-on alakítjuk át a megfelelő vegyületté.

d) Olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₅ hidrogénatomot jelent, egy V általános képletű vegyületet – ebben a képletben R, R₆, R₇, R₈, m, X és W a fenti jelentésű és Hal halogénatomot, például klór-, bróm- vagy jódatomot jelent – halogénmentesítünk.

A halogénatom eltávolítását előnyösen oldószerben, így metanolban, etanolban, ecetsav-etil-észterben vagy jégcetben katalitikusan gerjesztett hidrogénnel, például hidrogénnel platina, palládiumszén

vagy Raney-nikkel jelenlétében 0-tól 75 °C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten és 1–5 bar hidrogén nyomáson végezzük.

e) Olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében W karboxilcsoportot jelent, egy VI általános képletű szerves fémvegyületet – ebben a képletben R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, m és X a fenti jelentésű és Me alkálifém-atomot, előnyösen lítiumatomot vagy alkáliföldfém-halogenid-csoportot, előnyösen magnézium-klorid – vagy magnézium-bromid-csoportot jelent – széndioxid-dal reagáltatunk.

A reakciót előnyösen úgy hajtjuk végre, hogy a VI általános képletű vegyületet adott esetben iners oldószerben, így dietil-éterben vagy tetrahydrofuranban oldva hozzáadjuk a szilárd széndioxidhoz.

f) Olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X nitrogénatomot jelent, egy VII általános képletű vegyületet – ebben a képletben R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, W és m a fenti jelentésű és B kicserélhető csoportot, így halogénatomot vagy alkil-szulfonil-csoportot, például klór- vagy brom-atomot, metil- vagy etil-szulfonil-csoportot képvisel – egy VIII általános képletű aminnal – R₆ és R₇ a fenti jelentésű – reagáltatunk.

A reagáltatást célszerűen oldószerben, így vízben, vizes metanolban, vizes etanolban, vizes izopropanolban, dimetil-formamidban vagy az alkalmazott VIII általános képletű amin feleslegében adott esetben szervesen vagy tercier-szerves bázis jelenlétében, továbbá adott esetben reakciógyorsító, így réz jelenlétében és adott esetben nyomásálló reaktorban 20-tól 150 °C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen a reakcióelegy forráspontján, például 80–100 °C-on hajtjuk végre. Az átalakítás oldószer nélkül is megvalósítható.

g) Olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₅ 1–4 szénatomos alkoxycsoportot jelent, egy IX általános képletű hidroxil-vegyületet – ebben a képletben R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, W, X és m a fenti jelentésű – egy X általános képletű vegyülettel – ebben a képletben R₅ 1–4 szénatomos alkylcsoportot és D nukleofil kilepő csoportot vagy az R₅ csoport szomszédos hidrogénatomjával diazocsoportot jelent – alkilezünk, és szükség esetén ezt követően hidrolízist végzünk.

A kilepő csoport például klór-, bróm- vagy jód-atom, szulfonil-oxi-csoport, így metán-szulfonil-oxi-, p-toluol-szulfonil-oxi- vagy metoxi-szulfonil-oxi-csoport lehet.

A reakciót célszerűen oldószerben, így éterben, tetrahydrofuranban, etanolban, acetonban, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban adott esetben bázis, így nátrium-karbonát, kálium-karbonát, bárium-hidroxid, nátrium-etilát vagy kálium-terc-butilát jelenlétében alkilezőszerrel, így diazometánnal, diazo-etánnal, metil-jodiddal, etil-jodiddal, izopropil-bromiddal, butil-bromiddal, dimetil-szulfáttal, dietil-szulfáttal vagy p-toluol-szulfonsav-metil-észterrel 0-tól 100 °C-ig, előnyösen 15–70 °C-ig terjedő hőmérsékleten játszhatjuk le.

Ha itt W karboxilcsoportot jelent, akkor ezt az alkilezés során a diazo-alkánnal vagy erős bázis jelenlétében végzett alkilezésnél egyidejűleg észte-rezzük. Az így kapott észtert kívánt esetben sav

vagy bázis jelenlétében végzett hidrolízissel a megfelelő karbonsavvá alakíthatjuk.

Egy olyan kapott Ia általános képletű vegyületet, amelynek képletében W alkoxi-karbonil-csoportot jelent, utólag olyan megfelelő Ia általános képletű vegyületté hidrolizálhatjuk, amelynek képletében W karboxilcsoport.

Az utólagos hidrolízist előnyösen vízzel elegyedő oldószerben, így metanolban, etanolban, dioxánban, vizes etanolban vagy vizes tetrahydrofuranban sav, így sósav vagy kénsav vagy bázis, így nátrium- vagy kálium-hidroxid jelenlétében magasabb hőmérsékleten, például a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre.

(2) Az I általános képletű karbonsav-származékok előállítása.

a) Egy XI általános képletű karbonsavat – ebben a képletben R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, X és m a fenti jelentésű – vagy adott esetben a reakcióelegyben előállított reakcióképes származékát egy XII általános képletű aminnal – ebben a képletben Z és n a fenti jelentésű – vagy adott esetben a reakcióelegyben képzett N-aktivált XII általános képletű aminnal – ha XI általános képletű karbonsavat használunk és ha Z a XII általános képletű N-aktivált aminban karboxilcsoporttól eltérő – reagáltatunk.

Az eljárás egy XII általános képletű aminnak egy XI általános képletű karbonsavval a savat aktiváló vagy vízelvonó szer jelenlétében vagy funkcionális származékával való acilezésére vagy a XI általános képletű karbonsavnak egy XII általános képletű aminnal, amelyben Z karboxilcsoporttól eltérő, az aminocsoportot aktiváló szer jelenlétében, vagy reakcióképes származékával való reagáltatására vonatkozik.

A XI általános képletű karbonsavnak adott esetben a reakcióelegyben előállított funkcionális származékaként például alkil-, aril- vagy aralkil-észtere vagy -tioésztere, így metil-, etil-, fenil- vagy benzil-észtere, imidazolidja, savhalogenidje, így savkloridja vagy -bromidja, anhidridje, alifás vagy aromás karbon-, szulfén-, szulfin- vagy szulfonsavval vagy szénsav-észterrel, például ecetsavval, propionsavval, p-toluol-szulfonsavval vagy O-etil-szénsavval alkotott vegyes anhidridje, O-trifenil-foszfónium- vagy réz-komplexe, N-acil-hidroximidje, azidja vagy nitrilje vagy megfelelő amino-tiokarbonsav-származéka, és a XII általános képletű aminnak adott esetben a reakcióelegyben előállított reakcióképes származékaként, ha Z karboxilcsoporttól eltérő, foszfazo-származéka jöhet számításba.

Savaktiváló és/vagy vízelvonó szerként például klór-hangyasav-észter, így klór-hangyasav-etil-észter, tionil-klorid, foszfor-triklorid, foszfor-pentoxid, N,N'-diciklohexil-karbodiimid, N,N'-karbonil-diimidazol, N,N'-tionil-diimidazol, bór-trifluorid-éterát vagy trifenil-foszfín és széntetraklorid elegye használható.

A reagáltatást célszerűen oldószerben, így metilén-kloridban, kloroformban, széntetrakloridban, éterben, tetrahydrofuranban, dioxánban, benzolban, toluolban, acetonitrilben vagy dimetil-forma-

midban, adott esetben szerves bázis, így nátrium-karbonát vagy tercier szerves bázis, így trietilamin vagy piridin jelenlétében – amely egyidejűleg oldószerként is szolgálhat –, és adott esetben savaktiváló szer jelenlétében – 25 °C-tól 250 °C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen – 10 °C és a reakcióelegy forráspontja között végezzük.

Az adott esetben a reakcióelegyben képezett XI vagy XII általános képletű vegyület reakcióképes származékát nem kell elkülöníteni, továbbá a reakciót oldószer nélkül is végrehajthatjuk. A reakció folyamán képződött vizet azeotróp desztillációval, például toluollal való melegítéssel vízleválasztó felvét alkalmazásával, vagy szárítószer, így magnézium-szulfát vagy megfelelő molekulaszita hozzáadásával is eltávolíthatjuk.

b) Olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Z karboxilcsoportot jelent, egy XVI általános képletű vegyületet – ebben a képletben R, R₁, R₂, R₃, R₈, X, m és n a fenti jelentésű és Q karboxilcsoporttá hidrolizálható csoport – hidrolizálunk.

Megfelelő hidrolizálható csoport például a nitrilcsoport, a karboxilcsoport funkciós származékai, így szubsztituátlan vagy szubsztituált amidja, észtere, tioésztere, ortoésztere, iminoétere, amidinja vagy anhidridje, malonészter-1-il-csoport, tetrazolilcsoport, adott esetben szubsztituált 1,3-oxazol-2-il- vagy dihidro-1,3-oxazol-2-il-csoport.

A hidrolízist célszerűen sav, így sósav, kénsav, foszforsav vagy triklór-ecetsav jelenlétében vagy bázis, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében alkalmas oldószerben, így vízben, etanolban, vizes etanolban, vizes izopropanolban vagy víz és dioxán elegyében – 10 °C-tól 120 °C-ig terjedő hőmérsékleten, például szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja között végezzük.

Ha a XVI általános képletű vegyületben Q cianocsoportot jelent, akkor a reagáltatást célszerűen etanol és sósav jelenlétében hajtjuk végre, miközben a reakcióelegyben a megfelelő imino- és ortoészter képződik, illetve víz hozzáadására a megfelelő észter, amelyet vízzel hidrolizálunk.

Ha a kapott vegyületben Z karboxilcsoport, akkor ezt kívánt esetben észterezéssel olyan megfelelő I általános képletű vegyületté alakíthatjuk, amelyben Z észterezett karboxilcsoportot jelent.

Az utólagos észterezést célszerűen alkalmas oldószerben, például megfelelő alkoholban, piridinben, toluolban vagy dioxánban, savaktiváló és/vagy vízelvonó szer, így tionil-klorid, klór-hangyasav-etil-észter, N,N'-diciklo-hexil-karbodiimid vagy karbonil-diimidazol jelenlétében vagy átszterezéssel, például megfelelő szénsav-diészterrel 0-tól 50 °C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük.

Az Ia általános képletű vegyületek átalakíthatók szerves savakkal vagy bázisokkal – ha W karboxilcsoport – fiziológiailag elviselhető sóikká. Savként például sósavat, hidrogénbromidot, kénsavat, foszforsavat, tejsavat, citromsavat, borkósavat, borostyánkósavat, maleinsavat vagy fumársavat, és bázisként például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot vagy ciklohexil-amint használhatunk.

A kiindulási anyagokként használt vegyületek az irodalomból ismertek, illetve önmagában ismert módszerekkel állíthatók elő.

Például a II általános képletű vegyületet egy megfelelő nitrovegyület redukálásával és adott esetben ezt követő Sandmeyer-reakcióval és adott esetben ezt követő alkilezéssel állíthatjuk elő.

A III általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy egy megfelelő vegyületet nitrálunk, egy megfelelő szerves fémvegyületet széndioxiddal reagáltatunk vagy egy megfelelő benzilhalogenidet kálium-cianiddal reagáltatunk és adott esetben ezt követően hidrolizálunk és/vagy észterezünk.

A IV vagy XI általános képletű vegyületeket például úgy állítjuk elő, hogy egy megfelelő 2-klór- vagy 2-bróm-nitro-karbonsavat vagy származékát megfelelő aminnal reagáltatunk, egy így kapott 2-amino-vegyületben a nitrocsoportot katalitikusan gerjesztett hidrogénnel, naszcens hidrogénnel, fém- vagy fémsóval redukáljuk, és az így kialakított aminocsoportot megfelelő diazóniumsón keresztül megfelelő IV vagy XI általános képletű vegyületté alakítjuk. Olyan XI általános képletű kiindulási vegyület előállítására, amelynek képletében R₁ alkoxycsoport, egy kapott hidroxikarbonsavat alkilezünk és szükséges esetben ezt követően hidrolizálunk.

Például az V általános képletű vegyületeket megfelelő aminovegyület Sandmeyer-reakciójával, a VI általános képletű vegyületeket megfelelő halogénvegyület fémzésével, a VII általános képletű vegyületeket megfelelő piridinvegyület halogénezésével és a IX általános képletű vegyületeket megfelelő diazóniumsó elfőzésével állítjuk elő.

Olyan XI általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₁ alkil- vagy trifluor-metil-csoportot jelent, például egy megfelelő nitro-benzol-származék redukálásával, a kapott aminovegyületnek réz(I)-bromiddal való Sandmeyer-reakciójával, a kapott brómvegyületnek butillítiummal való fémzésével, majd széndioxiddal való reagáltatással kapunk.

A XII általános képletű vegyületeket például a megfelelő 4-bróm-metil-benzol-származéknak nátrium-cianiddal való reagáltatásával és az így kapott cianovegyület katalitikus hidrogénezésével állítjuk elő.

A kiindulási anyagokként használt XVI általános képletű vegyületeket a megfelelő karbonsavaknak megfelelő aminnal a savat aktiváló vagy vízelvonó szer jelenlétében való reagáltatásával nyerhetjük.

Mint már a bevezetőben említettük, az I és Ia általános képletű vegyületeknek értékes farmakológiai tulajdonságaik vannak; nevezetesen a közbülső anyagcserére hatnak. Az I általános képletű vegyületeknek elsősorban vércukrot csökkentő és/vagy lipidcsökkentő hatásuk van, az Ia általános képletű vegyületek elsősorban a lipidszintet csökkentik. Az Ia általános képletű vegyületek értékes közbülső termékként is használhatók az I általános képletű új vegyületek előállításához.

Például a következő vegyületek vércukrot csökkentő tulajdonságait vizsgáltuk:

A 4-[2-[2-(2-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-yl)-5-klór-benzil-amino]-etil]-benzoesav,

B 4-[2-[5-fluor-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzil-amino]-etil]-benzoesav,

C 4-[2-[5-klór-2-(cisz-3,5-dimetil-piperidino)-nikotinoil-amino]-etil]-benzoesav és

D 4-[2-[5-metil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzil-amino]-etil]-benzoesav, és összehasonlításul

E 4-[2-(2-etil-amino-5-klór-benzil-amino)-etil]-benzoesav (837 311 számú belga szabadalmi leírás, 5. példa). Lipidszintet csökkentő hatás szempontjából például

a következő vegyületeket vizsgáltuk:

F 5-klór-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesav,

G 5-bróm-2-(oktahidro-izoindol-2-yl)-benzoesav,

H 5-klór-2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoindol-2-yl)-benzoesav és

I 5-klór-2-(oktahidro-izoindol-2-yl)-nikotinsav.

1. Vércukorcsökkentő hatás

A vegyületek vércukorcsökkentő hatását saját tenyésztésű 180–220 g-os him patkányokon vizsgáltuk, és ezeket a kísérlet kezdete előtt 24 órával koplaltattuk. A vizsgálandó vegyületeket közvetlenül a kísérlet kezdetekor 1,5%-os metil-cellulóz oldatban szuszpendáltuk és nyelőcső szondán adtuk be.

A vérvétel közvetlenül a vegyület beadása után, valamint egy, kettő, három és négy órával azután, minden esetben a retroorbitális vénaplexusból történt. A vett vérből 50 µl 0,33 n perklórsavval fehérjementesítettünk és centrifugáltunk. A felülúszóból a glükózt hexokináz-módszerrel analitikai fotométer segítségével határoztuk meg. A statisztikus kiértékelést a Student-féle t-teszt alapján $p=0,05$ szignifikációs határral végeztük.

A kapott értékeket a következő táblázatban ismertetjük a kontroll százalékában.

I. táblázat

Vegyület	25 mg/kg				5 mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	4
	óra				óra			
A					-42	-43	-36	-32
B					-31	-36	-34	-34
C					-37	-39	-40	-38
D					-30	-34	-35	-26
E	ns.	ns.	ns.	ns.				

ns = statisztikusan nem szignifikáns

2. Lipidcsökkentő hatás

Irodalom: P. E. Schurr és munkatársai *Atherosclerosis Drug Discovery* (1976); Kiadó: C. E. Day; Plenum, New York, 215. oldal.

Átlagosan 100 g-os fiatal him patkányokat négy napos megfelelő táplálékkal (10% kókuszsír, 1,5%

koleszterin, 0,5% kólsav, 0,2% kolinklorid és 15% szacharóz) hiperlipémiássá tettünk. A táplálék fenntartása mellett az állatoknak két egymást követő napon a vizsgálandó vegyületet metil-cellulóz szuszpenzióban nyelőszondán adtuk be. Ezután az állatokat éjszakán át koplaltattuk, a vegyületek utolsó beadása után 4 és 24 órával a szérummeghatározáshoz vért vettünk.

A szérumban enzimatikusan meghatároztuk az összkoleszterint (Boehringer Mannheim, 187 313 számú teszt-kombináció) és a triglicerideket (Boehringer Mannheim, 126 039 számú teszt-kombináció). A β -lipoproteinek kalciumionokkal és heparinnal való leválasztás után autoanalizátorban nefelometrikusan határoztuk meg.

A százalékos csökkenést egy kontroll-csoport-hoz képest számítottuk ki.

A kapott eredményeket a következő táblázatban ismertetjük.

II. táblázat

Vegyület	Adag, mg/kg	Százalékos változás a kontrollhoz képest kétszeres beadásnál			
		Szérum-összkoleszterin		Szérum β -lipoproteinek	
		4 óra	24 óra	4 óra	24 óra
F	5	-18			-39
	20	-49	-54	-54	-69
	50	-54	-43	-61	-57
G	5		-28		-42
	20	-37	-51	-57	-66
	50	-40	-47	-47	-42
H	5		-34		-36
	20	-43	-61	-41	-62
	50	-50	-65	-54	-72
I	5	-43	-45		-47
	20	-48	-50	-45	-62
	50	-53	-48	-60	-67

A változások statisztikusan szignifikánsak $p=0,05$ -nél.

3. Akut toxicitás

Saját tenyésztésű 20–26 g-os him és nőstény egeren határoztuk meg a vegyületek toxikus hatását perorálisan egyszeri adagban beadva (1%-os metil-cellulóz oldatban szuszpendálva), és a megfigyelési idő legalább 7 nap volt. A kapott eredményeket a következő táblázatban ismertetjük.

III. táblázat

Vegyület	Tájékoztató toxicitás
C	1000 mg/kg fölött (10 állat közül egy sem pusztult el)
F	1000 mg/kg fölött (10 állat közül egy sem pusztult el)

Farmakológiai tulajdonságaik alapján a találmány szerint előállított I általános képletű vegyü-

tek és fiziológiailag elviselhető sóik diabetes mellitus kezelésére alkalmasak. A vegyületek – adott esetben egyéb hatóanyagokkal együtt – a szokásos galenikus gyógyszerkészítményekké, így tabletták, drasztékká, kapszulákká, porokká vagy szuszpenziókká dolgozhatók fel. Felnöttek egyszeri adagja 1–50 mg, előnyösen 2,5–20 mg, naponta egy vagy két alkalommal beadva.

A találmány szerinti Ia általános képletű vegyületek farmakológiai tulajdonságai alapján alkalmasak hiperlipidémia, elsősorban IIa, IIb és IV típusú, és ezáltal kiváltott keringési rendszeri érlemezsedés elváltozások kezelésére, ezek a vegyületek gyógyászati felhasználáshoz adott esetben más hatóanyagokkal együtt a szokásos gyógyszerkészítményekké, így drasztékká, tablettákká, kapszulákká, kúpokká, szuszpenziókká vagy oldatokká dolgozhatók fel; az egyszeri adag 5–200 mg, előnyösen 5–50 mg, a napi adag 10–500 mg, előnyösen 15–150 mg.

A következő példák szemléltetik a találmány szerinti eljárást anélkül, hogy azt ezekre korlátoznák. Az A)–T) példák a kiindulási vegyületek előállítására vonatkoznak.

A) példa

2-(2-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-il)-5-nitro-benzoesav

600 ml etanolban 40 g (320 mmól) 2-azabicyclo[3.3.1]nonánt, 64,5 g (320 mmól) 2-klór-5-nitro-benzoesavat és 74,3 g nátrium-karbonátot 4 napig visszafolyatás közben forralunk. Az etanol ledesztillálása után a maradékot 800 ml vízben feloldjuk, 2 n sósavval 4 pH-értékre állítjuk, majd kloroformmal kloroformos fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és a bepárlás után kapott maradékot kovasavgél oszlopon 6 : 4 arányú toluol-ecetsav-etilészter eleggyel eluálva tisztítjuk. Kitermelés 11,6 g (12,5%). Olvadáspontja 167 °C.

B) példa

5-Nitro-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesav

Készül az A) példában leírtakkal analóg módon 2-klór-5-nitro-benzosavból és 4-(3-pentil)-piperidinnél. Kitermelés 60%. Olvadáspontja 146 °C.

C) példa

5-Nitro-2-[4-(5-nonil)-piperidino]-benzoesav

Készül az A) példában leírtakkal analóg módon 2-klór-5-nitro-benzosavból és 4-(5-nonil)-piperidinnél. Kitermelés 73%. Olvadáspontja 150–152 °C.

D) példa

5-Nitro-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül az A) példában leírtakkal analóg módon 2-klór-5-nitro-benzosavból és oktahidro-izoindolból. Kitermelés 77,5%. Olvadáspontja 188–190 °C.

E) példa

3-Bróm-4-(oktahidro-1H-azonino)-toluol

12,0 g (52 mmól) 5-metil-2-(oktahidro-1H-azonino)-anilint [készül 3-nitro-4-(oktahidro-1H-azonino)-toluol redukálásával] feloldunk 200 ml 48%-os vizes hidrogén-bromidban és 5 °C-on 3,8 g (55 mmól) nátrium-nitrit 10 ml vízzel készült oldatának hozzáadása után diazotáljuk. Az így kapott diazóniumsó oldatot gyorsan hozzáadunk 10,75 g (75 mmól) réz(I)-bromid és 4,0 g rézpor 100 ml 48%-os vizes hidrogén-bromiddal készült szuszpenziójához. Egy óra hosszat 40 °C-on keverjük, majd meglúgosítjuk, metilén-kloriddal extraháljuk, a kivonatot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Kitermelés 10,1 g (66%). Olvadáspontja 20 °C alatt van.

F) példa

3-Bróm-4-(oktahidro-izoindol-2-il)-toluol

Készül az E) példában leírtakkal analóg módon Sandmeyer-reakcióval 3-amino-4-(oktahidro-izoindol-2-il)-toluolból. Kitermelés 20%. Olvadáspontja 116 °C.

G) példa

(5-Nitro-2-piperidino-fenil)-ecetsav

55 g (260 mmól) (2-klór-5-nitro-fenil)-ecetsavat [készül (2-klór-fenil)-ecetsavnak nitráló savval való nitrálásával; olvadáspontja 127 °C] 230 ml piperidinben 48 óra hosszat visszafolyatás közben forralunk. 400 ml víz hozzáadása után sósavval 5,5 pH-értékre állítjuk. A reakciótermék kiválik, leszűrjük, majd acetonnal és éterrel mossuk. Kitermelés 64 g (93%). Olvadáspontja 119 °C.

H) példa

(2-Oktahidro-1H-azonino-5-nitro-fenil)-ecetsav

50 g (240 mmól) (2-klór-5-nitro-fenil)-ecetsavat 260 ml oktahidro-1H-azoninnal 24 óra hosszat 110–120 °C-on melegítünk. Szárazra való bepárlás után 400 ml vízben feloldjuk, sósavval 2–3 pH-értékre állítjuk és kloroformmal kloroformos fázist nátrium-hidroxid oldattal kloroformos fázist nátrium-hidroxid oldattal kirázzuk, majd a vizes fázist megsavanyítás után kloroformmal extraháljuk. Szárítás és a kloroform ledesztillálása után a képződött kristályos anyagot 5 : 1 arányú petroléter és éter eleggyel mossuk. Kitermelés 31 g (42%). Olvadáspontja 100–103 °C.

I) példa

[2-(Oktahidro-izoindol-2-il)-5-nitro-fenil]-ecetsav

Készül az H) példában leírtakkal analóg módon (2-klór-5-nitro-fenil)-ecetsavból és oktahidro-izoindolból. Kitermelés 53%. Olvadáspontja 228 °C.

K) példa

2-(2,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-1H-izoindol-2-il)-5-nitro-benzoészav

Készül az A) példában leírtakkal analóg módon 2-klór-5-nitro-benzoészavból és 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoindolból. Kitermelés 85%. Olvadáspontja 231 °C.

L) példa

2-(1,3-Dihidro-izoindol-2-il)-5-nitro-benzoészav

Készül az A) példában leírtakkal analóg módon 2-klór-5-nitro-benzoészavból és 1,3-dihidro-izoindolból. Kitermelés 52%. Olvadáspontja 185–186 °C.

M) példa

DL-2-(2-Klór-5-nitro-fenil)-propionsav

70 ml tömény kénsavban oldott 2,9 g (157 mmól) DL-2-(2-klór-fenil)-propionsavhoz 15 °C-on 23,5 ml nitráló savat (7,5 ml, 1,5 sűrűségű füstölő salétromsav és 16 ml tömény kénsav) adunk olyan ütemben, hogy hőmérséklete 0 °C alatt maradjon. A hozzáadás után egy óra hosszát szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A kivált savat leszivatjuk, kloroformban oldjuk és vízzel mossuk. A kloroformos kivonatot szárítjuk és a bepárlási maradékot petroléter és éter elegyével kristályosítjuk. Kitermelés 95%. Olvadáspontja 129–131 °C.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket: DL-2-[2-(oktahidro-izoindol-2-il)-5-nitro-fenil]-propionsav, DL-2-(2-oktahidro-1H-azonino-5-nitro-fenil)-propionsav, DL-2-(5-nitro-2-piperidino-fenil)-propionsav.

N) példa

2-(5-Klór-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-5-nitro-benzoészav

Készül az A) példában leírtakkal analóg módon 2-klór-5-nitro-benzoészavból és 5-klór-1,3-dihidro-izoindolból. Kitermelés 27%. Olvadáspontja 163 °C.

O) példa

2-(1,3-Dihidro-5-metoxi-izoindol-2-il)-5-nitro-benzoészav

Készül az A) példában leírtakkal analóg módon 2-klór-5-nitro-benzoészavból és 5-metoxi-1,3-dihidro-izoindolból. Kitermelés 57%. Olvadáspontja 152 °C.

P) példa

(5-Nitro-2-pirrolidino-fenil)-ecetsav

Készül a G) példában leírtakkal analóg módon (2-klór-5-nitro-fenil)-ecetsavból és pirrolidinből. Kitermelés 90%. Olvadáspontja 208 °C.

Q) példa

(2-Hexametilén-imino-5-nitro-fenil)-ecetsav

Készül a H) példával analóg módon (2-klór-5-nitro-fenil)-ecetsavból és hexametilén-iminből. Kitermelés 96%. Olvadáspontja 144 °C.

R) példa

(2-Heptametilén-imino-5-nitro-fenil)-ecetsav

Készül a H) példában leírtakkal analóg módon (2-klór-5-nitro-fenil)-ecetsavból és heptametilén-iminből. Kitermelés 95%. Olvadáspontja 136 °C. Számított mólcsúcs: m/e = 292, talált mólcsúcs: m/e = 292.

S) példa

2,5-Diklór-nikotinsav

a) 2,5-Diklór-nikotinsav-klorid

52,1 g (0,3 mól) 5-klór-2-hidroxi-nikotinsav és 68,7 g (0,33 mól) foszfor-pentaklorid keverékét 30 percig 140 °C-on keverjük. Ezután hozzáadunk 500 ml toluolt, az oldatlan anyagot kiszűrjük és a szüredéket vákuumban bepároljuk. A maradékot nagyvákuumban desztilláljuk. Kitermelés 40,1 g (63,5%). Forráspontja 0,05 mbar nyomáson 72–74 °C.

b) 2,5-Diklór-nikotinsav

72,2 g (0,343 mól) 2,5-diklór-nikotinsav-kloridot hűtés és erőteljes keverés közben hozzásepegtetjük 13,7 g (0,343 mól) nátrium-hidroxidnak 200 ml vízzel készült oldatához. 1,5 óra múlva a csapadékot kiszűrjük és vízzel mossuk. A kapott kristályokat acetonnal eldörzsöljük és leszivatjuk. Kitermelés 62,7 g (95,2%). Olvadáspontja 153–155 °C.

T) példa

[2-Piperidino-piridil-(3)]-acetonitril

a) [2-Klór-piridil-(3)]-acetonitril

35,8 g (0,267 mól) 3-ciano-metil-piridin-N-oxidot 360 ml foszfor-oxi-kloridban keverés közben forrásig melegítjük. Két óra múlva vákuumban bepároljuk, jeges vízbe öntjük és nátrium-hidroxid-oldattal 3 pH-értékre állítjuk. Kloroformmal való extrahálás után kovásvágyelen 10 : 1 arányú toluol és ecetsav-etil-észterrel oszlopkromatografálással tisztítjuk. Kitermelés 8,5 g (21%). Olvadáspontja 82–84 °C.

b) [2-Piperidino-piridil-(3)]-acetonitril

Készül a H) példában leírtakkal analóg módon [2-klór-piridil-(3)]-acetonitrilből és piperidinből. Kitermelés 57%. Olvadáspontja 20 °C alatt van. Számított mólcsúcs: m/e = 201, talált mólcsúcs: m/e = 201.

A következő példák szemléltetik a találmány szerinti vegyületek előállítását.

1. példa

4-{2-[2-(2-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-il)-5-klór-benzoil-amino]-etil}benzoesav-etil-észter

3,7 g (13 mmól) 2-(2-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-il)-5-klór-benzoesavnak 20 ml vízmentes piridinnel készült oldatához hozzáadunk 2,3 g (13 mmól) N,N'-karbonil-diimidazolt. Az elegyet 5 óra hosszát 80 °C-on melegítve az imidazolid kvantitatívan képződik. Ezután hozzáadjuk 3,1 g (16 mmól) 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észternek 50 ml piridinnel készült oldatát és 16 óra hosszát 90 °C-on keverjük. A piridint rotációs bepárlóban ledesztillálva az észtert kovasavgél oszlopon 9 : 1 arányú toluol és ecetsav-etil-észter eleggyel kromatografálva tisztítjuk. Kitermelés 1,8 g (30%). Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Elemi összetétel (%-ban): Tömegspektruma: számított: C 68,63, H 6,87, N 6,16% m/e = 454/60 talált: C 68,63, H 6,83, N 6,05% m/e = 454/60

2. példa

4-{2-[5-Klór-2-(4-/3-pentil)-piperidino]-benzoil-amino]-etil}benzoesav-etil-észter

Készül az 1. példában leírtakkal analóg módon 5-klór-2-(4-/3-pentil)-piperidino)-benzoesavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 62%. Olvadáspontja 95–96 °C.

3. példa

4-{2-[5-Klór-2-(4-/5-nonil)-piperidino]-benzoil-amino]-etil}benzoesav-etil-észter

Készül az 1. példában leírtakkal analóg módon 5-klór-2-(4-/5-nonil)-piperidino)-benzoesavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 79%. Olvadáspontja 49–50 °C.

4. példa

4-{2-[5-Bróm-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoil-amino]-etil}benzoesav-etil-észter

Készül az 1. példában leírtakkal analóg módon 5-bróm-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 67,7%. Olvadáspontja 178–179 °C.

5. példa

4-{2-[2-(2-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-il)-5-klór-benzoil-amino]-etil}benzoesav

1,3 g (2,9 mmól) 4-{2-[2-(2-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-il)-5-klór-benzoil-amino]-etil}benzoesav-etil-észtert feloldunk 40 ml 1 : 1 arányú metanol és dioxán elegyben. 0,65 g (12 mmól) kálium-hidroxidnak 5 ml vízzel készült oldatának hozzáadása után szobahőmérsékleten 100 ml vizet olyan lassan csepegtetünk hozzá, hogy az észter ne váljon ki. Néhány óra múlva a szerves oldószert rotációs bepárlóban ledesztilláljuk, a vizes fázist kloroformmal

kirázzuk és a vizes fázist 2 n sósavval 5,5 pH-értékre állítjuk. Kloroformmal való extrahálás, nátrium-szulfáton való szárítás, a kloroform ledesztillálása és petroléterrel való eldörzsölés után a savat kapjuk. Kitermelés 1 g (80%). Olvadáspontja 217 °C.

6. példa

4-{2-[5-Klór-2-(4-/3-pentil)-piperidino]-benzoil-amino]-etil}benzoesav

Készül az 5. példában leírtakkal analóg módon 4-{2-[5-klór-2-(4-/3-pentil)-piperidino]-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 20%. Olvadáspontja 130–132 °C.

7. példa

4-{2-[5-Klór-2-(4-/5-nonil)-piperidino]-benzoil-amino]-etil}benzoesav

Készül az 5. példában leírtakkal analóg módon 4-{2-[5-klór-2-(4-/5-nonil)-piperidino]-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 68%. Olvadáspontja 129–130 °C.

8. példa

4-{2-[5-Bróm-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoil-amino]-etil}benzoesav

Készül az 5. példában leírtakkal analóg módon 4-{2-[5-bróm-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 86,3%. Olvadáspontja 235 °C.

9. példa

4-{2-[5-Jód-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}benzoesav-etil-észter

2,9 g (7,8 mmól) 5-jód-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoesavat feloldunk 20 ml vízmentes piridinnel és 50 °C-on 1,5 g (8,5 mmól) N,N'-karbonil-diimidazollal 3 óra alatt kvantitatívan az imidazolidd aláakítjuk. 1,75 g (9 mmól) 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észter hozzáadása után a reakcióelegyet 8 óra hosszát 90 °C-on melegítjük, majd a piridint rotációs bepárlóval eltávolítjuk. Az észtert kovasavgél oszlopon 9 : 1 arányú toluol és ecetsav-etil-észter eleggyel kromatografálva tisztítjuk. Kitermelés 1,3 g (30%). Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Elemi összetétel: Tömegspektruma: számított: C 56,93, H 6,06, N 5,11% m/e = 548 talált: C 57,10, H 6,22, N 5,22%. m/e = 548

10. példa

4-{2-[5-Fluor-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}benzoesav-etil-észter

Készül a 9. példában leírtakkal analóg módon 5-fluor-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoesavból és

4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 60%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Elemi összetétel: Tömegspektruma:
számított: C 70,88 H 7,55 N 6,36% m/e = 440
talált: C 71,01 H 7,68 N 6,25%. m/e = 440

11. példa

4-{2-[5-Metil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter

Készül a 9. példával analóg módon 5-metil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoesavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 90%. Olvadáspontja: 20 °C alatt van.

Elemi összetétel: Tömegspektruma:
számított: C 74,28, H 8,31, N 6,42% m/e = 436
talált: C 74,25, H 8,33, N 6,33%. m/e = 436

12. példa

4-{2-[5-(2-tolil)-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter

Készül a 9. példával analóg módon 5-(2-tolil)-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoesavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 11%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Elemi összetétel: Tömegspektruma:
számított: C 77,31, H 7,86, N 5,47% m/e = 512
talált: C 77,25, H 8,16, N 5,17%. m/e = 512

13. példa

4-{2-[5-(4-Klór-fenil)-2-piperidino-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter

Készül a 9. példával analóg módon 5-(4-klór-fenil)-2-piperidino-benzoesavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 24%. Olvadáspontja 129–130 °C.

14. példa

4-{2-[5-Trifluor-metil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter

Készül a 9. példával analóg módon 5-trifluor-metil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoesavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 80%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Elemi összetétel: Tömegspektruma:
számított: C 66,10, H 6,78, N 5,71% m/e = 490
talált: C 65,80, H 6,88, N 5,62%. m/e = 490

A 9–14. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

4-{2-[5-izopropil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter,

4-{2-[5-terc-butil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter,

4-{2-[5-butil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter,

4-{2-[5-fluor-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter,

4-{2-[5-bróm-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter,

4-{2-[5-jód-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter,

4-{2-[5-ciano-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter,

4-{2-[5-metil-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter,

4-{2-[5-metoxi-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter.

15. példa

4-{2-[5-Jód-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav

1 g (1,8 mmól) 4-{2-[5-jód-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észtert 20 ml 1 : 1 arányú dioxán és metanol elegyben szobahőmérsékleten 0,4 g (7,2 mmól) káliumhidroxid 50 ml vízzel készült oldatával elszappanosítunk. A szerves oldószer ledesztillálása után kloroformmal kirázzuk, a vizes fázist 2 n sósavval 4,5 pH-értékre állítjuk és kloroformmal kirázzuk. A kloroformos kivonat száraz maradékát petroléterrel eldörzsölve a cím szerinti vegyület kikristályosodik. Kitermelés 0,45 g (48%). Olvadáspontja 73 °C-tól szintereződik.

16. példa

4-{2-[5-Fluor-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav

Készül a 15. példával analóg módon 4-{2-[5-fluor-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 85%. Olvadáspontja 166–168 °C.

17. példa

4-{2-[5-Metil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav

Készül a 15. példával analóg módon 4-{2-[5-metil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 81%. Olvadáspontja 145–147 °C.

18. példa

4-{2-[5-(4-Klór-fenil)-2-piperidino-benzoil-amino]-etil}-benzoesav

Készül a 15. példával analóg módon 4-{2-[5-(4-klór-fenil)-2-piperidino-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 73%. Olvadáspontja 249–252 °C.

19. példa

4-{2-[5-Trifluor-metil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav

Készül a 15. példával analóg módon 4-{2-[5-trifluor-metil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-

amino]-etil)-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolizisével. Kitermelés 48%. Olvadáspontja 149–150 °C.

A 15–19. példákban leírtakkal analóg módon eljárva állítjuk elő a következő vegyületeket:

4-{2-[5-izopropil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil)-benzoesav,

4-{2-[5-terc-butil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil)-benzoesav,

4-{2-[5-butil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoil-amino]-etil)-benzoesav,

4-{2-[5-(2-tolil)-2-piperidino-benzoil-amino]-etil)-benzoesav,

4-{2-[5-fluor-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil)-benzoesav,

4-{2-[5-bróm-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil)-benzoesav,

4-{2-[5-jód-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil)-benzoesav,

4-{2-[5-ciano-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil)-benzoesav,

4-{2-[5-metil-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil)-benzoesav,

4-{2-[5-metoxi-2-(dekahidro-azecino)-benzoil-amino]-etil)-benzoesav.

20. példa

4-[2-(5-Klór-6-metil-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-metil-észter

2,5 g (13,7 mmól) 5-klór-6-metil-2-piperidino-nikotinsavat, 3,0 g (13,7 mmól) 4-(2-amino-etil)-benzoesav-metil-észter-hidrokloridot és 5,0 g (19,25 mmól) trifenil-foszfint 150 ml vízmentes acetonitrilben összekeverünk és hozzáadunk 1,4 ml (14 mmól) széntetrakloridot, majd 8,3 ml (60 mmól) trietil-amint. A kapott szuszpenziót 2 napig szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk, vizet adunk hozzá és kloroformmal több ízben extraháljuk. A kloroformos kivonatot nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk és kovasavgelen toluol és etil-acetát 2 : 1 arányú elegyével, kromatografálva tisztítjuk. Kitermelés 3,35 g (58,8%). Olvadáspontja 88–90 °C.

21. példa

4-[2-(6-Metil-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-metil-észter

Készül a 20. példával analóg módon 6-metil-2-piperidino-nikotinsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-metil-észter-hidrokloridból. Kitermelés 72,4%. Olvadáspontja 92–94 °C.

22. példa

4-{2-[5-Klór-2-(oktahidro-1H-azonino)-nikotinoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon 5-klór-2-(oktahidro-1H-azonino)-nikotinsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észter-hidrokloridból. Kitermelés 31%. Olvadáspontja 20 °C alatt van. Tömegspektruma: m/e = 457/90 m/e = 457/90.

Elemi összetétel:

számított: C 65,56, H 7,04, Cl 7,74, N 9,18%
talált: C 65,40, H 6,99, Cl 7,53, N 9,02%.

23. példa

4-[2-(5-Bróm-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon 5-bróm-2-piperidino-nikotinsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észter-hidrokloridból. Kitermelés 41,8%. Olvadáspontja 93–95 °C.

24. példa

4-{2-[5-Klór-2-(cisz-3,5-dimetil-piperidino)-nikotinoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon 5-klór-2-(cisz-3,5-dimetil-piperidino)-nikotinsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észter-hidrokloridból. Kitermelés 42,4%. Olvadáspontja 94–96 °C.

25. példa

4-[2-(5-Klór-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-metil-észter

Készül a 20. példával analóg módon 5-klór-2-piperidino-nikotinsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-metil-észter-hidrokloridból. Kitermelés 49%. Olvadáspontja 113–115 °C.

26. példa

4-[2-(5-Bróm-6-metil-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észter-hidrokloridból és 5-bróm-6-metil-2-piperidino-nikotinsavból. Kitermelés 54,6%. Olvadáspontja 20 °C alatt van. Tömegspektruma: m/e = 473/50 m/e = 473/50

Elemi összetétel:

számított: C 58,23, H 5,95, Br 16,84, N 8,86%
talált: C 58,51, H 6,01, Br 16,73, N 8,53%.

27. példa

4-{2-[5-Klór-2-(3,5-cisz-dimetil-piperidino)-6-metil-nikotinoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon 5-klór-2-(3,5-cisz-dimetil-piperidino)-6-metil-nikotinsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észter-hidrokloridból. Kitermelés 51%. Olvadáspontja 20 °C alatt van. Tömegspektruma: m/e = 457/90 m/e = 457/90

Elemi összetétel:

számított: C 65,56, H 7,04, Cl 7,74, N 9,17%
talált: C 65,73, H 7,21, Cl 7,51, N 9,02%.

28. példa

4-[2-(5-Bróm-2-(3,5-cisz-dimetil-piperidino)-6-metil-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon 5-bróm-2-(3,5-cisz-dimetil-piperidino)-6-metil-nikotinsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észter-hidrokloridból. Kitermelés 43%. Olvadáspontja 20 °C alatt van. Tömegspektruma: m/e = 501/30 m/e = 501/30

Elemi összetétel:

számított: C 59,76, H 6,42, Br 15,90, N 8,37%
talált: C 59,91, H 6,62, Br 15,75, N 8,21%.

29. példa

4-[2-(5-Klór-6-metil-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav

1,65 g (3,97 mmól) 4-[2-(5-klór-6-metil-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-metil-észtert feloldunk 100 ml metanolban és 25 ml n nátrium-hidroxid oldat hozzáadása után 12 óra hosszat 40 °C-on keverjük. Ezután vákuumban bepárologjuk, a kapott maradékot vízben feloldjuk, szűrjük és a szüredéket 25 ml n sósavval elegyítjük. A képződött csapadékot leszívjuk és acetonitrilből átkristályosítjuk. Kitermelés 1,1 g (58,75%). Olvadáspontja 185–187 °C.

30. példa

4-[2-(6-Metil-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav

Készül a 29. példával analóg módon 4-[2-(6-metil-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-metil-észter lúgos elszappanosításával. Kitermelés 92%. Olvadáspontja 152–154 °C.

31. példa

4-[2-(5-Klór-2-(oktahidro-1H-azonino)-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav

Készül a 29. példával analóg módon 4-[2-(5-klór-2-oktahidro-1H-azonino)-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter lúgos elszappanosításával. Kitermelés 83,3%. Olvadáspontja 169–170 °C.

32. példa

4-[2-(5-Bróm-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav

Készül a 29. példával analóg módon 4-[2-(5-bróm-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter lúgos elszappanosításával. Kitermelés 93,5%. Olvadáspontja 175–177 °C.

33. példa

4-[2-(5-Klór-2-(cisz-3,5-dimetil-piperidino)-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav

Készül a 29. példával analóg módon 4-[2-(5-klór-2-(cisz-3,5-dimetil-piperidino)-nikotinoil-amino)-

etil]-benzoesav-etil-észter lúgos elszappanosításával. Kitermelés 76%. Olvadáspontja 191–193 °C.

34. példa

4-[2-(5-Klór-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav

Készül a 29. példával analóg módon 4-[2-(5-klór-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-metil-észter lúgos elszappanosításával. Kitermelés 82%. Olvadáspontja 164–166 °C.

35. példa

4-[2-(5-Bróm-6-metil-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav

Készül a 29. példával analóg módon 4-[2-(5-bróm-6-metil-2-piperidino-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter lúgos elszappanosításával. Kitermelés 85,5%. Olvadáspontja 199–201 °C.

36. példa

4-[2-(5-Klór-2-(3,5-cisz-dimetil-piperidino)-6-metil-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav

Készül a 29. példával analóg módon 4-[2-(5-klór-2-(3,5-cisz-dimetil-piperidino)-6-metil-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter lúgos elszappanosításával. Kitermelés 71%. Olvadáspontja 192–193 °C.

37. példa

4-[2-(5-Bróm-2-(3,5-cisz-dimetil-piperidino)-6-metil-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav

Készül a 29. példával analóg módon 4-[2-(5-bróm-2-(3,5-cisz-dimetil-piperidino)-6-metil-nikotinoil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter lúgos elszappanosításával. Kitermelés 99%. Olvadáspontja 203–204 °C.

38. példa

4-[2-(2-Piperidino-piridil-3)-acetil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon (2-piperidino-piridil-3)-ecetsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 84%. Olvadáspontja 103–104 °C.

39. példa

4-[2-(2-Piperidino-piridil-3)-acetil-amino-metil]-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon (2-piperidino-piridil-3)-ecetsavból és 4-amino-metil-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 86%. Olvadáspontja 68–71 °C.

40. példa

4-{2-[(5-Klór-2-piperidino-piridil-3)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észter

Készül a 20. példával analóg módon (5-klór-2-piperidino-piridil-3)-ecetsavból és 4-(2-amino-etyl)-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 86%. Olvadáspontja 115–117 °C.

41. példa

4-{2-[(-Piperidino-piridil-3)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav

Készül a 29. példával analóg módon 4-{2-[(2-piperidino-piridil-3)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 60%. Olvadáspontja 153–155 °C.

42. példa

4-{2-[(2-Piperidino-piridil-3)-acetyl-amino-metil]-benzoesav

Készül a 29. példával analóg módon 4-{2-[(2-piperidino-piridil-3)-acetyl-amino-metil]-benzoesav-etyl-észter lúgos elszappanosításával. Kitermelés 74%. Olvadáspontja 180–182 °C.

43. példa

4-{2-[(5-klór-2-piperidino-piridil-3)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav

Készül a 29. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-piperidino-piridil-3)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észterből, lúgos elszappanosítással. Kitermelés 85%. Olvadáspontja 182–184 °C.

44. példa

4-{2-[(5-Klór-2-piperidino-fenil)-acetyl-amino-metil]-benzoesav-etyl-észter

Készül az 1. példával analóg módon (5-klór-2-piperidino-fenil)-ecetsavból és 4-amino-metil-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 64%. Olvadáspontja 112 °C.

45. példa

4-{2-[(5-Klór-2-piperidino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észter

Készül az 1. példával analóg módon (5-klór-2-piperidino-fenil)-ecetsavból és 4-(2-amino-etyl)-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 74%. Olvadáspontja 187–189 °C.

46. példa

4-{2-[(5-Klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-acetyl-amino-metil]-benzoesav-etyl-észter

Készül az 1. példával analóg módon (5-klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-ecetsavból és 4-amino-

no-metil-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 85%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Elemi összetétel:

számított: C 68,33 H 7,28 N 6,13 m/e = 456/8
talált: C 68,15 H 7,04 N 5,99 m/e = 456/8.

47. példa

4-{2-[(5-Klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észter

Készül az 1. példával analóg módon (5-klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-ecetsavból és 4-(2-amino-etyl)-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 59%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Számított mólcsúcs: m/e = 470/2,

talált mólcsúcs: m/e = 470/2.

Elemi összetétel:

számított: C 68,84 H 7,49 N 5,95%

talált: C 68,17 H 7,14 N 5,75%.

48. példa

4-{2-[(5-Klór-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil)-acetyl-amino-metil]-benzoesav-etyl-észter

Készül az 1. példával analóg módon [5-klór-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil]-ecetsavból és 4-amino-metil-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 45%. Olvadáspontja 172 °C.

49. példa

4-{2-[(5-Klór-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észter

Készül az 1. példával analóg módon [5-klór-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil]-ecetsavból és 4-(2-amino-etyl)-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 12,5%. Olvadáspontja 102 °C.

Számított mólcsúcs: m/e = 468/2,

talált mólcsúcs: m/e = 468/2.

50. példa

DL-4-{2-[(5-Klór-2-piperidino-fenil)-propionil-amino]-metil}-benzoesav-etyl-észter

Készül a 20. példával analóg módon 2-(5-klór-2-piperidino-fenil)-propionsavból és 4-amino-metil-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 46%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Számított mólcsúcs: m/e = 428/30,

talált mólcsúcs: m/e = 428/30.

51. példa

DL-4-{2-[(5-Klór-2-piperidino-fenil)-propionil-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észter

Készül a 20. példával analóg módon 2-(5-klór-2-piperidino-fenil)-propionsavból és 4-(2-amino-etyl)-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 52%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Számított mólcsúcs: m/e = 442/44,

talált mólcús: $m/e = 442/44$.
 Elemi összetétel:
 számított: C 67,78 H 7,05 N 6,32%
 talált: C 67,82 H 7,15 N 6,46%

52. példa

DL-4-[2-(2-(5-Klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-propionil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter

Készül az 1. példával analóg módon 2-(2-oktahidro-1H-azonino-klór-fenil)-propionsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 43%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Elemi összetétel:

számított: C 69,33 H 7,68 N 5,77 $m/e = 484/86$
 talált: C 69,53 H 7,77 N 5,82 $m/e = 484/86$.

53. példa

DL-4-[2-(2-Piperidino-difenil)-acetil-amino]-etil]-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon (2-piperidino-difenil)-ecetsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 36%. Olvadáspontja 84–85 °C.

54. példa

DL-4-[2-(2-Piperidino-difenil)-acetil-amino-metil]-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon (2-piperidino-difenil)-ecetsavból és 4-amino-metil-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 43%. Olvadáspontja 137–139 °C.

55. példa

4-[2-(2-(Klór-2-pirrolidino-fenil)-acetil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter

Készül az 1. példával analóg módon (5-klór-2-pirrolidino-fenil)-ecetsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 75%. Olvadáspontja 126–127 °C.

56. példa

4-[2-(2-(5-Klór-2-hexametilén-imino-fenil)-acetil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter

Készül az 1. példával analóg módon (5-klór-2-hexametilén-imino-fenil)-ecetsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 51%. Olvadáspontja 102–104 °C.

57. példa

4-[2-(2-(5-Klór-2-heptametilén-imino-fenil)-acetil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észter

Készül az 1. példával analóg módon (5-klór-2-heptametilén-imino-fenil)-ecetsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 51%. Olvadáspontja 102–104 °C.

no-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 57%. Olvadáspontja 95–96 °C.

5

58. példa

4-[2-(2-(2-oktahidro-1H-azonino-benzoil-amino)-etil)-benzoesav-etil-észter

Készül az 1. példával analóg módon 2-oktahidro-1H-azonino-benzoesavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 53%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Számított mólcús: $m/e = 422$,

talált mólcús: $m/e = 422$.

15

Elemi összetétel:

számított: C 73,90 H 8,11 N 6,62%,

talált: C 73,80 H 8,05 N 6,52%.

20

59. példa

4-[2-(2-(5-Klór-2-[2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoidol-2-il]-benzoil-amino)-etil)-benzoesav-etil-észter

Készül az 1. példával analóg módon 5-klór-2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoidol-2-il)-benzoesavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 57%. Olvadáspontja 172 °C.

30

60. példa

4-[2-(2-(5-Klór-2-(1,3-dihidro-izoidol-2-il)-benzoil-amino)-etil)-benzoesav-etil-észter

Készül az 1. példával analóg módon 5-klór-2-(1,3-dihidro-izoidol-2-il)-benzoesavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 40%. Olvadáspontja 158 °C.

40

61. példa

4-[2-(2-(5-Klór-2-piperidino-fenil)-acetil-amino-metil)-benzoesav

Készül az 5. példával analóg módon 4-[(5-klór-2-piperidino-fenil)-acetil-amino-metil]-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 92%. Olvadáspontja 187–189 °C.

50

62. példa

4-[2-(2-Piperidino-fenil)-acetil-amino-metil]-benzoesav

1 g (2,6 mmól) 4-[(5-klór-2-piperidino-fenil)-acetil-amino-metil]-benzoesavat feloldunk 100 ml metanolban és 5 bar hidrogéngáz nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezünk. Katalizátorként 10%-os palládiumszenet használunk. A hidrogénfelvétel befejeződése után a katalizátort elválasztjuk, az oldószert rotációs bepárlón ledesztilláljuk és a száraz maradékot vízben oldjuk. 6 pH-értéken kloroformmal extraháljuk és a kloroformos réteg bepárlása után kapott maradékot szárítás után éter és petroléter elegyével kezeljük. Kitermelés 0,5 g (55%). Olvadáspontja 180 °C.

63. példa

4-{2-[(5-Klór-2-piperidino-fenil)-acetil-amino]-etil}-benzoesav

Készül az 5. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-piperidino-fenil)-acetil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észterből lúgos hidrolízissel. Kitermelés 95%. Olvadáspontja 169–170 °C.

64. példa

4-{2-[(2-Piperidino-fenil)-acetil-amino]-etil}-benzoesav

Készül a 62. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-piperidino-fenil)-acetil-amino]-etil}-benzoesav katalitikus halogéntelenítésével. Kitermelés 55%. Olvadáspontja 154 °C.

65. példa

4-[(5-Klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-acetil-amino-metil]-benzoesav

Készül az 5. példával analóg módon 4-[(5-klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-acetil-amino-metil]-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízissel. Kitermelés 91%. Olvadáspontja 191 °C.

66. példa

4-[(2-Oktahidro-1H-azonino-fenil)-acetil-amino-metil]-benzoesav

Készül a 62. példával analóg módon 4-[(5-klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-acetil-amino-metil]-benzoesav katalitikus halogéntelenítésével. Kitermelés 55%. Olvadáspontja 150 °C.

67. példa

4-{2-[(5-Klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-acetil-amino]-etil}-benzoesav

Készül az 5. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-acetil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízissel. Kitermelés 88%. Olvadáspontja 179 °C.

68. példa

4-{2-[(2-Oktahidro-1H-azonino-fenil)-acetil-amino]-etil}-benzoesav

Készül a 62. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-acetil-amino]-etil}-benzoesav katalitikus halogéntelenítésével. Kitermelés 55%. Olvadáspontja 154 °C.

69. példa

4-[(5-Klór-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil)-acetil-amino-metil]-benzoesav

Készül az 5. példával analóg módon 4-[(5-klór-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil)-acetil-amino-

metil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízissel. Kitermelés 78%. Olvadáspontja 200 °C.

70. példa

DL-4-{2-[(5-Klór-2-piperidino-fenil)-propionil-amino]-metil}-benzoesav

Készül az 5. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-piperidino-fenil)-propionil-amino]-metil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízissel. Kitermelés 65%. Olvadáspontja 170 °C.

71. példa

DL-4-{2-[(2-Piperidino-fenil)-propionil-amino]-metil}-benzoesav

Készül a 62. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-piperidino-fenil)-propionil-amino]-metil}-benzoesav katalitikus hidrogénezéssel. Kitermelés 60%. Olvadáspontja 125 °C.

72. példa

DL-4-{2-[(5-Klór-2-piperidino-fenil)-propionil-amino]-etil}-benzoesav

Készül az 5. példával analóg módon DL-4-{2-[(5-klór-2-piperidino-fenil)-propionil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízissel. Kitermelés 73%. Olvadáspontja 174 °C.

73. példa

DL-4-{2-[(2-Piperidino-fenil)-propionil-amino]-etil}-benzoesav

Készül a 62. példával analóg módon DL-4-{2-[(5-klór-2-piperidino-fenil)-propionil-amino]-etil}-benzoesav katalitikus halogéntelenítésével. Kitermelés 70%. Olvadáspontja 151 °C.

74. példa

DL-4-{2-[(5-Klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-propionil-amino]-etil}-benzoesav

Készül az 5. példával analóg módon DL-4-{2-[(5-klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-propionil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízissel. Kitermelés 65%. Olvadáspontja 168–170 °C.

75. példa

DL-4-{2-[(2-Oktahidro-1H-azonino-fenil)-propionil-amino]-etil}-benzoesav

Készül a 62. példával analóg módon DL-4-{2-[(5-klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-propionil-amino]-etil}-benzoesav katalitikus halogéntelenítésével. Kitermelés 64%. Olvadáspontja 152–154 °C.

76. példa
DL-4-{2-[(2-Piperidino-difenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav
- Készül a 29. példával analóg módon 4-{2-[(2-piperidino-difenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észter lúgos elszappanosításával. Kitermelés 64%. Olvadáspontja 166–168 °C.
77. példa
DL-4-{(2-Piperidino-difenil)-acetyl-amino-metil}-benzoesav
- Készül a 29. példával analóg módon 4-{(2-piperidino-difenil)-acetyl-amino-metil}-benzoesav-etyl-észter lúgos elszappanosításával. Kitermelés 75%. Olvadáspontja 220–222 °C.
78. példa
4-{2-[(5-Klór-2-hexametilén-imino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav
- Készül az 5. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-hexametilén-imino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 42%. Olvadáspontja 168 °C.
79. példa
4-{2-[(2-Hexametilén-imino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav
- Készül a 62. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-hexametilén-imino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav katalitikus halogéntelenítésével. Kitermelés 70%. Olvadáspontja 144 °C.
80. példa
4-{2-[(5-Klór-2-pirrolidino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav
- Készül az 5. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-pirrolidino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 86%. Olvadáspontja 174–176 °C.
81. példa
4-{2-[(2-Pirrolidino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav
- Készül a 62. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-pirrolidino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav katalitikus halogéntelenítésével. Kitermelés 37%. Olvadáspontja 150–152 °C.
82. példa
4-{2-[(5-Klór-2-heptametilen-imino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav
- Készül az 5. példával analóg módon 4-{[(5-klór-2-heptametilen-imino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-
- benzoesav-etyl-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 43%. Olvadáspontja 188 °C.
83. példa
4-{2-[(2-Heptametilen-imino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav
- Készül a 62. példával analóg módon 4-{2-[(5-klór-2-heptametilen-imino-fenil)-acetyl-amino]-etil}-benzoesav katalitikus halogéntelenítésével. Kitermelés 73%. Olvadáspontja 152–154 °C.
84. példa
DL-4-{2-[(2-Pirrolidino-fenil)-propionil-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észter
- Készül az 1. példával analóg módon DL-2-(2-pirrolidino-fenil)-propionsavból és 4-(2-amino-etyl)-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 64%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.
Számított mólcsúcs: m/e = 394
talált mólcsúcs: m/e = 394.
Elemi összetétel:
számított: C 73,07 H 7,66 N 7,10%
talált: C 73,30 H 7,81 N 6,95%.
85. példa
DL-4-{[2-(2-Pirrolidino-fenil)-propionil-amino]-metil}-benzoesav-etyl-észter
- Készül az 1. példával analóg módon DL-2-(2-pirrolidino-fenil)-propionsavból és 4-amino-metil-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 58%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.
Számított mólcsúcs: m/e = 380
talált mólcsúcs: m/e = 380.
Elemi összetétel:
számított: C 72,60 H 7,41 N 7,36%
talált: C 72,52 H 7,55 N 7,40%
86. példa
DL-4-{2-[(2-Hexametilén-imino-fenil)-propionil-amino]-etil}-benzoesav-etyl-észter
- Készül az 1. példával analóg módon DL-2-(2-hexametilén-imino-fenil)-propionsavból és 4-(2-amino-etyl)-benzoesav-etyl-észterből. Kitermelés 72%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.
Számított mólcsúcs: m/e = 422
talált mólcsúcs: m/e = 422.
Elemi összetétel:
számított: C 73,90 H 8,11 N 6,63%
talált: C 73,80 H 8,05 N 6,75%
87. példa
DL-4-{[2-(2-Hexametilén-imino-fenil)-propionil-amino]-metil}-benzoesav-etyl-észter
- Készül az 1. példával analóg módon DL-2-(2-hexametilén-imino-fenil)-propionsavból és 4-(ami-

no-metil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 69%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Számított mólcsoús: $m/e = 408$,

talált mólcsoús: $m/e = 408$.

Elemi összetétel:

számított: C 73,49 H 7,89 N 6,85%

talált: C 73,62 H 7,92 N 6,78%.

88. példa

DL-4-{2-[(2-Pirrolidino-difenil)-acetil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon (2-pirrolidino-difenil)-ecetsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 51%. Olvadáspontja 89–92 °C.

89. példa

DL-4-{2-[(2-Hexametilén-imino-difenil)-acetil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter

Készül a 20. példával analóg módon (2-hexametilén-imino-difenil)-ecetsavból és 4-(2-amino-etil)-benzoesav-etil-észterből. Kitermelés 49%. Olvadáspontja 80–83 °C.

90. példa

4-[2-(2-Oktahidro-1H-azonino-benzoil-amino)-etil]-benzoesav

Készül az 5. példával analóg módon 4-[2-(2-oktahidro-1H-azonino-benzoil-amino)-etil]-benzoesav-etil-észterből, lúgos hidrolízissel. Kitermelés 71%. Olvadáspontja 154–156 °C.

91. példa

4-{2-[5-Klór-2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoidol-2-il)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-szemihidrárt

Készül az 5. példával analóg módon 4-{2-[5-klór-2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoidol-2-il)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 86%. Olvadáspontja 90 °C-tól bomlik.

92. példa

4-{2-[5-Klór-2-(1,3-dihidro-izoidol-2-il)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav

Készül az 5. példával analóg módon 4-{2-[5-klór-2-(1,3-dihidro-izoidol-2-il)-benzoil-amino]-etil}-benzoesav-etil-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 74%. Olvadáspontja 224–226 °C.

93. példa

5-Amino-2-(2-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-il)-benzoesav

100 ml dimetil-formamidban feloldunk 11 g 2-(2-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-il)-5-nitro-benzoesavat és

5

5 bar hidrogéngáz nyomáson 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten hidrogénezünk. A hidrogénfelvétel befejeződése után a katalizátort kiszűrjük, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot etanol és petroléter elegyből kristályosítjuk. Kitermelés 7,5 g (76%). Olvadáspontja 215–217 °C.

10

94. példa

5-Amino-2-[4-(3-pentil)-piperidinol-benzoesav

Készül a 93. példával analóg módon 5-nitro-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 94,1%. Olvadáspontja 218 °C.

15

95. példa

5-Amino-2-[4-(5-nonil)-piperidino]-benzoesav

Készül a 93. példával analóg módon 5-nitro-2-[4-(5-nonil)-piperidino]-benzoesav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 85%. Olvadáspontja 130 °C.

20

25

96. példa

5-Amino-2-(oktahidro-izoidol-2-il)-benzoesav

Készül a 93. példával analóg módon 5-nitro-2-(oktahidro-izoidol-2-il)-benzoesav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 78,7%. Olvadáspontja 244–245 °C.

30

35

97. példa

5-Amino-2-(1,3-dihidro-izoidol-2-il)-benzoesav

Készül a 93. példával analóg módon 2-(1,3-dihidro-izoidol-2-il)-5-nitro-benzoesav-katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 54%. Olvadáspontja 260 °C.

40

45

98. példa

5-Amino-2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoidol-2-il)-benzoesav

3,4 g (11,8 mmól) 2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoidol-2-il)-5-nitro-benzoesavat 32 ml, 1 : 1 arányú tömény sósav és metanol elegyben szuszpendálunk és 0 °C-on részletekben 15,6 g (69 mmól) ón(II)-klorid-dihidráttal redukáljuk. A hozzáadás után 4 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, 300 ml vízzel hígítjuk, nátrium-hidroxid oldattal a pH-értékét 4-re állítjuk és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos kivonatokat szárítjuk és a kloroform ledesztillálása után a maradékot acetone és éter elegyből kristályosítjuk. Kitermelés 2,3 g (75%). Olvadáspontja 287 °C.

50

55

60

Számított mólcsoús: $m/e = 258$,
talált mólcsoús: $m/e = 258$.

65

99. példa

(5-Amino-2-pirrolidino-fenil)-ecetsav

Készül a 93. példával analóg módon (5-nitro-2-pirrolidino-fenil)-ecetsav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés: 72%. Olvadáspontja 158 °C.

100. példa

(5-Amino-2-heptametilén-imino-fenil)-ecetsav

Készül a 93. példával analóg módon (5-nitro-2-hepta-metilén-imino-fenil)-ecetsav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 42%. Olvadáspontja 152–154 °C.

101. példa

[5-Amino-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil]-ecetsav

Készül a 93. példával analóg módon [2-(oktahidro-izoindol-2-il)-5-nitro-fenil]-ecetsav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 92%. Olvadáspontja 202–203 °C.

102. példa

[5-Amino-2-(oktahidro-1H-azonino)-fenil]-ecetsav

Készül a 93. példával analóg módon [2-(oktahidro-1H-azonino)-5-nitro-fenil]-ecetsav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 74%. Olvadáspontja 187–189 °C.

103. példa

(5-Amino-2-hexametilén-imino-fenil)-ecetsav

Készül a 93. példával analóg módon (2-hexametilén-imino-5-nitro-fenil)-ecetsav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés: 48%. Olvadáspontja 156 °C.

104. példa

(5-Amino-2-piperidino-fenil)-ecetsav

Készül a 93. példával analóg módon (5-nitro-2-piperidino-fenil)-ecetsav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 65%. Olvadáspontja 179–181 °C.

105. példa

DL-2-(5-Amino-2-piperidino-fenil)-propionsav

Készül a 93. példával analóg módon DL-2-(5-nitro-2-piperidino-fenil)-propionsav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 40%. Olvadáspontja 207 °C.

106. példa

DL-2-(5-Amino-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-propionsav

Készül a 93. példával analóg módon DL-2-(5-nitro-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-propionsav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 19%. Olvadáspontja 218 °C.

107. példa

DL-2-[5-Amino-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil]-propionsav

Készül a 93. példával analóg módon DL-2-[5-nitro-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil]-propionsav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 21%. Olvadáspontja 243 °C.

108. példa

5-Klór-2-(2-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-il)-benzoesav

6,5 g (25 mmól) 5-amino-2-(2-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-il)-benzoesavat feloldunk 90 ml fél-tömény sósavban és 0 °C-on 1,5 g (27 mmól) nátrium-nitrit 18 ml vízzel készült oldatával diazotáljuk. A diazóniumsó oldatot keverés közben hozzácsepegtetjük 3 g (30 mmól) réz(I)-klorid 45 ml tömény sósavval készült oldatához. A nitrogéngáz fejlődés befejeződése után 2–3 óra hosszat keverjük. A klórvegyületet kloroformmal kirázzuk és kovasavgel oszlopon etil-acetáttal tisztítjuk. Kitermelés 5,2 g (75%). Olvadáspontja 85–87 °C.

109. példa

5-Klór-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 5-amino-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesavból kiindulva. Kitermelés 60,6%. Olvadáspontja 150 °C.

110. példa

5-Klór-2-[4-(5-nonil)-piperidino]-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 5-amino-2-[4-(5-nonil)-piperidino]-benzoesavból kiindulva. Kitermelés 58%. Olvadáspontja 148–150 °C.

111. példa

5-Bróm-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 5-amino-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesavból kiindulva. Kitermelés 21%. Olvadáspontja 176 °C.

112. példa

5-Jód-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 5-amino-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesavból kiindulva. Kitermelés 19%. Olvadáspontja 174 °C.

113. példa

5-Cián-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 5-amino-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesavból kiindulva. Kitermelés 33%. Olvadáspontja 190 °C.

114. példa

5-Fluor-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül 5-amino-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesavból kiindulva a [5-diazónium-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesav]-tetrafluoroboráton keresztül (kitermelés 73%, olvadáspontja bomlás közben 173 °C), majd ezt követő termikus bontással. Kitermelés 2%.

Számított mólcsúcs: $m/e = 263$,
talált mólcsúcs: $m/e = 263$.

115. példa

5-Hidroxi-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül 5-amino-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesavból diazotálással, majd a diazóniumsó-
nak 50%-os kénsavban 80–90 °C-on való elfőzésével. Kitermelés 61%. Olvadáspontja 222–223 °C.

116. példa

5-Metoxi-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesav-
metil-észter

1 g (3,8 mmól) 5-hidroxi-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesavat 10 ml vízmentes dimetil-formamidban 0,19 g (8 mmól) 50%-os nátrium-hidrid-diszperzióval a dinátriumsóvá alakítunk, majd 1,66 g (11,7 mmól) metil-jodiddal alkilezzük. Kitermelés 0,9 g (82%). Olvadáspontja 66–68 °C.

117. példa

5-Metoxi-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül az 5. példával analóg módon 5-metoxi-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesav-metil-észter lúgos hidrolízisével. Kitermelés 91%. Olvadáspontja 132–134 °C.

118. példa

5-Metil-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 135. példával analóg módon 3-bróm-4-(oktahidro-izoindol-2-il)-toluolból (olvadáspontja 65

110–112 °C) butil-lítiummal és ezt követő karboxilezéssel. Kitermelés 46%. Olvadáspontja 157–159 °C.

119. példa

5-Klór-2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 5-amino-2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoindol-2-il)-benzoesavból kiindulva. Kitermelés 12%. Olvadáspontja 201 °C.

120. példa

2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül 5-amino-2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoindol-2-il)-benzoesavból diazotálással nátrium-nitrit segítségével, majd ezt követően rézzel és sóssavval való redukálással. Kitermelés 5%. Olvadáspontja 156 °C.

121. példa

5-Acetamido-2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül 5-amino-2-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-izoindol-2-il)-benzoesavból piridinben acetilkloriddal való acilezéssel. Kitermelés 76%. Olvadáspontja 226–227 °C.

122. példa

5-Klór-2-(1,3-dihidro-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 5-amino-2-(1,3-dihidro-izoindol-2-il)-benzoesavból kiindulva. Kitermelés 37%. Olvadáspontja 162 °C.

123. példa

5-Bróm-2-(1,3-dihidro-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon 5-amino-2-(1,3-dihidro-izoindol-2-il)-benzoesavból kiindulva, Sandmeyer-reakcióval. Kitermelés 63%. Olvadáspontja 178 °C.

124. példa

2-(1,3-Dihidro-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 62. példával analóg módon 5-klór-2-(1,3-dihidro-izoindol-2-il)-benzoesav katalitikus halogéntelenítésével. Kitermelés 68%. Olvadáspontja 146–148 °C.

125. példa

5-Amino-2-(1,3-dihidro-5-klór-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 93. példával analóg módon 2-(1,3-dihidro-5-klór-izoindol-2-il)-5-nitro-benzoesavnak (II)-kloriddal való redukálásával. Kitermelés 23%. Olvadáspontja 235 °C.

126. példa

5-Klór-2-(1,3-dihidro-5-klór-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon 5-amino-2-(1,3-dihidro-5-klór-izoindol-2-il)-benzoesav Sandmeyer-reakciójával. Kitermelés 18%. Olvadáspontja 157 °C.

127. példa

5-Amino-2-(1,3-dihidro-5-metoxi-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 93. példával analóg módon 2-(1,3-dihidro-5-metoxi-izoindol-2-il)-5-nitro-benzoesav katalitikus hidrogénezésével. Kitermelés 75%. Olvadáspontja 202 °C.

128. példa

5-Klór-2-(1,3-dihidro-5-metoxi-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 5-amino-2-(1,3-dihidro-5-metoxi-izoindol-2-il)-benzoesavból kiindulva. Kitermelés 34%. Olvadáspontja 148 °C.

129. példa

2-(1,3-Dihidro-5-metoxi-izoindol-2-il)-benzoesav

Készül a 62. példával analóg módon 5-klór-2-(1,3-dihidro-5-metoxi-izoindol-2-il)-benzoesav katalitikus halogéntelenítésével. Kitermelés 64%. Olvadáspontja 140 °C.

130. példa

2-[4-(3-Pentil)-piperidino]-benzoesav

Készül a 62. példával analóg módon 5-klór-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesav katalitikus halogéntelenítésével. Kitermelés 31%. Olvadáspontja 134–136 °C.

131. példa

5-Bróm-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 5-amino-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesavból kiindulva. Kitermelés 21%. Olvadáspontja 157–158 °C.

132. példa

5-Ciano-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 5-amino-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesavból kiindulva. Kitermelés 19%. Olvadáspontja 171 °C.

133. példa

4-[4-(3-Pentil)-piperidino]-izoftálsav

Készül az 5. példával analóg módon 5-ciano-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesav lúgos elszappanosításával. Kitermelés 27%. Olvadáspontja 265 °C.

134. példa

5-Acetamido-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesav

Készül 5-amino-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesavnak ecetsav-anhidriddel való acetilezésével. Kitermelés 23%. Olvadáspontja 260–263 °C.

135. példa

5-Metil-2-(oktahidro-1H-azonino)-benzoesav

3,1 g (10,5 mmól) 3-bróm-4-(oktahidro-1H-azonino)-toluolt feloldunk 100 ml vízmentes éterben és nitrogéngáz alatt – 50 °C-on hozzácsépegtünk 20 ml 15%-os hexános butil-lítium oldatot. Ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakcióelegyet gyorsan hozzáöntjük szilárd széndioxid vízmentes éterrel készült szuszpenziójához és éjszakán át keverjük. Ezután vízzel elbontjuk és híg sósavval 4–5 pH-értékre állítjuk. Kloroformmal való extrahálás után kovasavgélen toluol és etil-acetát 1 : 1 arányú elegyével oszlopkromatografálással tisztítjuk. Kitermelés 1,35 g (49,3%). Olvadáspontja 87 °C.

136. példa

DL-2-(5-Klór-2-piperidino-fenil)-propionsav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval DL-2-(5-amino-2-piperidino-fenil)-propionsavból kiindulva. Kitermelés 45%. Olvadáspontja 134–135 °C.

137. példa

DL-2-(5-Klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-propionsav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval DL-2-(5-amino-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-propionsavból kiindulva. Kitermelés 17%. Olvadáspontja 139–140 °C.

138. példa

DL-2-[5-Klór-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil]-propionsav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval DL-2-[5-amino-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil]-propionsavból. Kitermelés 27%. Olvadáspontja 151–152 °C.

139. példa

(5-Klór-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-ecetsav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval (5-amino-2-oktahidro-1H-azonino-fenil)-ecetsavból. Kitermelés 58%. Olvadáspontja 63–65 °C.

140. példa

(5-Klór-2-heptametilén-imino-fenil)-ecetsav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval (5-amino-2-heptametilén-imino-fenil)-ecetsavból. Kitermelés 43%. Olvadáspontja 78 °C.

Számított mólcsúcs: $m/e = 280/2$,
talált mólcsúcs: $m/e = 280/2$.

141. példa

(5-Klór-2-hexametilén-imino-fenil)-ecetsav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval (5-amino-2-hexametilén-imino-fenil)-ecetsavból. Kitermelés 77%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Elemi összetétel:

számított: C 62,80, H 6,77, N 5,23%

talált: C 62,85, H 6,58, N 5,40%.

Tömegspektruma:

$m/e = 253/50$

$m/e = 253/50$

142. példa

(5-Klór-2-piperidino-fenil)-ecetsav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval (5-amino-2-piperidino-fenil)-ecetsavból. Kitermelés 63%. Olvadáspontja 105 °C.

143. példa

(5-Klór-2-pirrolidino-fenil)-ecetsav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval (5-amino-2-pirrolidino-fenil)-ecetsavból. Kitermelés 54%. Olvadáspontja 105–107 °C.

144. példa

[5-Klór-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil]-ecetsav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval [5-amino-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-

fenil]-ecetsavból. Kitermelés 40%. Olvadáspontja 156–157 °C.

145. példa

[2-(Oktahidro-izoindol-2-il)-fenil]-ecetsav

Készül a 120. példával analóg módon [5-amino-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-fenil]-ecetsavból. Kitermelés 15%. Olvadáspontja 135–136 °C.

146. példa

[5-Klór-2-(4-[3-pentil]-piperidino)-fenil]-ecetsav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval [5-amino-2-(4-[3-pentil]-piperidino)-fenil]-ecetsavból. Kitermelés 17%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.

Elemi összetétel:

számított: C 66,76 H 8,09 N 4,33 Cl 10,95%

talált: C 66,80 H 8,24 N 4,21 Cl 11,23%.

Tömegspektruma:

$m/e = 323/50$

$m/e = 323/50$

147. példa

(2-Piperidino-difenil)-ecetsav-hidroklorid

a) *(2-Piperidino-difenil)-acetonitril*

17,0 g (52,8 mmól) 2-piperidino-benzhidril-klorid-hidrokloridhoz (készül 2-piperidino-benzhidril-alkoholból tionilkloriddal) 200 ml dimetilszulfoxidban 8,5 g (0,17 mól) nátrium-cianidot adunk és 2 óra hosszat 60–70 °C-on keverjük. Ezután hozzáadjuk híg hideg nátrium-hidroxid oldathoz és metilén-kloriddal extraháljuk. A bepárolt kivonatot kevés aktívszén hozzáadása után petroléterrel (fp. 90–110 °C) forrón extraháljuk. A petroléteres kivonat bepárlása után sárga olajat kapunk. Kitermelés 12,7 g (87%).

b) *(2-Piperidino-difenil)-ecetsav-hidroklorid*

1,5 g (5,4 mmól) (2-piperidino-difenil)-acetonitrilt 50 ml tömény sósavval 3 óra hosszat visszafolytatás közben forralunk. Ezután szárazra bepároljuk és 2 n sósavból átkristályosítjuk. Kitermelés 1,2 g (75,2%). Olvadáspontja bomlás közben 195–200 °C).

148. példa

2-(Oktahidro-izoindol-2-il)-nikotinsav

3,15 g (20 mmól) 2-klór-nikotinsavat és 2,5 g (20 mmól) oktahidro-izoindolt 50 ml etanolban 5,2 g (40 mmól) N-etil-diizopropil-aminnal 18 óra hosszat visszafolytatás közben forralunk. Ezután az elegyet bepároljuk, vízben felvesszük és hozzáadunk 20 mmól jéget, majd kloroformmal extraháljuk. A szárított kloroformos kivonatot bepároljuk és a kapott kristályos maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. Kitermelés 1,8 g (37%). Olvadáspontja 217–218 °C.

- 149. példa**
5-Klór-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-nikotinsav
- Készül a 148. példával analóg módon 2,5-diklór-nikotinsavból és oktahidro-izoindolból. Kitermelés 36%. Olvadáspontja 233–235 °C.
- 150. példa**
6-Metil-2-piperidino-nikotinsav
- Készül a 148. példával analóg módon 2-klór-6-metil-nikotinsavból és piperidinből. Kitermelés 68%. Olvadáspontja 120–122 °C.
- 151. példa**
5-Klór-6-metil-2-piperidino-nikotinsav
- Készül a 148. példával analóg módon 2,5-diklór-6-metil-nikotinsavból és piperidinből. Kitermelés 56%. Olvadáspontja 130–132 °C.
- 152. példa**
5-Klór-2-oktahidro-1H-azonino-nikotinsav
- Készül a 148. példával analóg módon 2,5-diklór-nikotinsavból és oktahidro-1H-azoninból. Kitermelés 57%. Olvadáspontja 154–156 °C.
- 153. példa**
5-Klór-2-(cisz-3,5-dimetil-piperidino)-nikotinsav
- Készül a 148. példával analóg módon 2,5-diklór-nikotinsavból és cisz-3,5-dimetil-piperidinből. Kitermelés 40%. Olvadáspontja 78–80 °C.
- 154. példa**
5-Klór-2-piperidino-nikotinsav
- Készül a 148. példával analóg módon 2,5-diklór-nikotinsavból és piperidinből. Kitermelés 63%. Olvadáspontja 149–152 °C.
- 155. példa**
5-Bróm-6-metil-2-piperidino-nikotinsav
- Készül a 148. példával analóg módon 5-bróm-2-klór-6-metil-nikotinsavból és piperidinből. Kitermelés 35%. Olvadáspontja 108–111 °C.
- 156. példa**
5-Bróm-2-piperidino-nikotinsav
- Készül a 148. példával analóg módon 5-bróm-2-klór-nikotinsavból és piperidinből. Kitermelés 43%. Olvadáspontja 172–174 °C.
- 157. példa**
[2-Piperidino-piridil-(3)]-ecetsav
- Készül az 5. példával analóg módon [2-piperidino-piridil-(3)]-ecetsav-etil-észterből [olvadáspontja 20 °C alatt van, készül [2-piperidino-piridil-(3)]-acetonitrilnek etanolos sósavval való forralásával] lúgos elszappanosítással. Kitermelés 81%. Olvadáspontja 112–115 °C.
- 158. példa**
[5-Klór-2-piperidino-piridil-(3)]-ecetsav
- Készül az 5. példával analóg módon [5-klór-2-piperidino-piridil-(3)]-ecetsav-etil-észterből [olvadáspontja 20 °C alatt van, készül [5-klór-2-piperidino-piridil-(3)]-acetonitrilnek etanolos sósavval való forralásával] lúgos elszappanosítással. Kitermelés 89%. Olvadáspontja 124–126 °C.
- 159. példa**
5-Klór-6-metil-2-(cisz-3,5-dimetil-piperidino)-nikotinsav
- Készül a 148. példával analóg módon 2,5-diklór-6-metil-nikotinsavból és cisz-3,5-dimetil-piperidinből. Kitermelés 18%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.
- Elemi összetétel:
számított: C 59,46 H 6,77 N 9,91 Cl 12,54%
talált: C 59,31 H 6,68 N 9,75 Cl 12,31%.
- Tömegspektruma:
m/e = 282/40
m/e = 282/40.
- 160. példa**
5-Bróm-6-metil-2-(cisz-3,5-dimetil-piperidino)-nikotinsav
- Készül a 148. példával analóg módon 5-bróm-2-klór-6-metil-nikotinsavból és cisz-3,5-dimetil-piperidinből. Kitermelés 28%. Olvadáspontja 20 °C alatt van.
- Elemi összetétel:
számított: C 51,39 H 5,85 N 8,56 Br 24,42%
talált: C 51,12 H 5,76 N 8,47 Br 24,31%.
- Tömegspektruma:
m/e = 326/80
m/e = 326/80.
- 161. példa**
3-Metil-2-piperidino-benzoészav
- Készül a 135. példával analóg módon 3-bróm-2-piperidino-toluolnak butil-lítiummal való reagáltatásával, majd széndioxiddal való karboxilezéssel. Kitermelés 64%. Olvadáspontja 126–128 °C.
- Számított mólcsúcs: m/e = 219,
talált mólcsúcs: m/e = 219.

162. példa

3-Klór-2-piperidino-benzoészav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 3-amino-2-piperidino-benzoészavból. Kitermelés 54%.

Számított mólcsúcs: $m/e = 239/241$ (1 Cl)
talált mólcsúcs: $m/e = 239/241$ (1 Cl).

163. példa

3-Metil-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoészav

Készül a 135. példával analóg módon 3-bróm-2-oktahidro-izoindol-2-il)-toluolnak butillitiummal való reagáltatásával, majd széndioxiddal való karboxilezéssel. Kitermelés 53%.

Számított mólcsúcs: $m/e = 259$,

talált mólcsúcs: $m/e = 259$.

Elemi összetétel:

számított: C 74,10 H 8,16 N 5,40%

talált: C 74,27 H 8,29 N 5,53%.

164. példa

3-Klór-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoészav

Készül a 108. példával analóg módon Sandmeyer-reakcióval 3-amino-2-(oktahidro-izoindol-2-il)-benzoészavból. Kitermelés 59%.

Elemi összetétel:

számított: C 64,40 H 6,48 Cl 12,67 N 5,00%

talált: C 64,27 H 6,40 Cl 12,49 N 5,12%.

Számított mólcsúcs: $m/e = 279/281$ (1 Cl),

talált mólcsúcs: $m/e = 279/281$ (1 Cl).

I. példa

Tabletták 5 mg

4-{2-[2-(2-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-il)-5-klór-benzoil-amino]-etil}-benzoészav tartalommal

Összetétel:

Egy tablettá tartalma:

hatóanyag	5,0 mg	45
kukoricakeményítő	62,0 mg	
tejcukor	48,0 mg	
polivinilpirrolidon	4,0 mg	
magnézium-sztearát	1,0 mg	
	120,0 mg	50

Előállítás:

A hatóanyagot, a kukoricakeményítőt, a tejcukrot és a polivinilpirrolidont összekeverjük és vízzel megnedvesítjük. Nedves keveréket 1,5 mm lyukbőségű szitán átréseljük és körülbelül 45 °C-on szárítjuk. A száraz granulátumot átréseljük 1,0 mm lyukbőségű szitán és a magnézium-sztearáttal összekeverjük. A kész keveréket tablettaprésszel 7 mm átmérőjű, osztórovátkával ellátott bélyeggel tablettákká préseljük.

Egy tablettá súlya: 120 mg.

II. példa

Drazsék 2,5 mg

4-{2-[2-(2-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-il)-5-klór-benzoil-amino]-etil}-benzoészav tartalommal

Egy drazsémag tartalma:

hatóanyag	2,5 mg
burgonyakeményítő	44,0 mg
tejcukor	30,0 mg
polivinil-pirrolidon	3,0 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg
	80,0 mg

Előállítás:

A hatóanyagot, a burgonyakeményítőt, a tejcukrot és a polivinil-pirrolidont alaposan összekeverjük és vízzel megnedvesítjük. A nedves masszát 1 mm lyukbőségű szitán átréseljük, körülbelül 45 °C-on szárítjuk és az előbbi szitán ismét átréseljük. A magnézium-sztearát hozzákeverése után tablettázó gépen 6 mm átmérőjű domború drazsémagokká préseljük. Az így kapott drazsémagokat ismert módon főként cukorból és talkumból álló bevonattal látjuk el. A kész drazsékát viasszal fényesítjük.

Drazsésúly: 120 mg.

III. példa

Kúpok 30 mg

5-klór-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoészav tartalommal

Összetétel:

Egy kúp tartalma:

hatóanyag	0,030 g
kúpalapanyag (pl. Witepsol W 45 és Witepsol E 75)	1,336 g
	0,334 g
	1,700 g

Előállítás:

Az őrölt hatóanyagot keverés közben hozzáadjuk a 40 °C-on tartott, megolvasztott kúpalapanyaghoz és az olvadékot hűtött formákba kiöntjük. A teljes megdermedés után a kúpokat a formákból kivesszük és alkalmas módon csomagoljuk.

IV. példa

Zselatin-kapszulák 5 mg

5-klór-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoészav tartalommal

Egy kapszula tartalma:

hatóanyag	5,0 mg
száraz kukoricakeményítő	100,0 mg
porított kukoricakeményítő	93,0 mg
magnézium-sztearát	2,0 mg
	200,0 mg

Előállítás:

A hatóanyagot és a segédanyagokat összekeverjük, 0,75 mm lyukbőségű szitán szitáljuk és alkalmas keverőben homogénre keverjük. A port kapszulátöltő- és -záráutomatán kemény zselatin-kapszulákba (hármás méret, Parke Davis) töltjük.

V. példa
Tabletták 25 mg
5-klór-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesav
tartalommal

Egy tabletta tartalma:	
hatóanyag	25,0 mg
tejcukor	35,0 mg
kukoricakeményítő	15,0 mg
polivinil-pirrolidon	4,5 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg
	80,0 mg

Előállítás:

A hatóanyagot a tejcukorral és a keményítővel összekeverjük, majd vizes polivinil-pirrolidon oldattal egyenletesen megnedvesítjük. A nedves granulálást 1,5 mm lyukbőségű szitán végezzük, 45 °C-on keringő levegőjű szárítószekrényben szárítjuk, szárazon 1,0 mm lyukbőségű szitán granuláljuk és a száraz granulátumot a csúsztatószer hozzáadása után tablettákká préseljük.

A tabletták átmérője: 6 mm, kétoldalú bélyeg, egyoldalú osztórovátka, biplán.

VI. példa
Drazsék 25 mg
5-klór-2-[4-(3-pentil)-piperidino]-benzoesav
tartalommal

A préseléshez alkalmas keveréket a IV. példával analóg módon állítjuk elő. Ezután 80,0 mg súlyú, 5 mm átmérőjű és 5 mm hajlasi sugarú bikonvex drazsémagokkal préseljük.

A magokat egy szokásos cukordrazsírozó szuszpenzióval drázsírozó üstben 110 mg súlyúra drázsírozzuk, majd fényesítő szuszpenzióval fényesítjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű karbonsavamidok – ebben a képletben

m	értéke 0 vagy 1,	
n	értéke 1 vagy 2,	
X	=CH— csoportot vagy nitrogénatomot,	
R	hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot,	
R ₁	hidrogén-, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, 1–4 szénatomos alkilcsoportot vagy trifluor-metil-csoportot vagy egy 1–3 szénatomos alkilcsoporttal, egy klór- vagy brómmatommal szubsztituált fenilcsoportot jelent,	
R ₂ és R ₃	jelentése a közöttük lévő nitrogénatommal együtt 1,3-dihidro-izoindol- vagy hexahidro-izoindol- csoport, a 4-helyzetben 5–9 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperidinocsoport, 2-aza-biciklo-nonan-2-il-csoport; vagy R ₂ és R ₃ jelentése oktahidro-1H-azoninocsoport, ha	
m	értéke 1 vagy	
m	értéke 0,	
R ₁	hidrogén-, fluor- vagy jódatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és	
X	=CH— csoport vagy	

m	értéke 0,	
X	nitrogénatom és	
R ₁	hidrogénatomtól eltérő, vagy dekahidro-azecincsoport, ha	
m	értéke 0, vagy	
m	értéke 1,	
R ₁	1–4 szénatomos alkilcsoport, hidrogén-, fluor-, bróm- vagy jódatom és	
X	=CH— csoport vagy	
m	értéke 0,	
X	nitrogénatom és	
R ₁	hidrogénatomtól eltérő, vagy piperidinocsoport, ha	
m	értéke 1 vagy	
m	értéke 0,	
X	nitrogénatom és	
R ₁	hidrogénatomtól eltérő vagy	
m	értéke 0,	
X	=CH— csoport és	
R ₁	hidrogénatom, vagy oktahidro-izoindolocsoport, ha	
m	értéke 1 vagy	
m	értéke 0,	
R ₁	hidrogén-, fluor-, bróm- vagy jódatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és	
X	=CH— csoport vagy	
m	értéke 0 és	
X	nitrogénatom, vagy	
	3,5-dimetil-piperidinocsoport, ha	
m	értéke 1 vagy	
m	értéke 0,	
R ₁	hidrogén-, klór- vagy brómatom,	
R	1–3 szénatomos alkilcsoport és	
X	nitrogénatom vagy	
m	értéke 0,	
R ₁	fluor- vagy jódatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és	
X	=CH— csoport, vagy	
	pirrolidino-, hexametilen-imino- vagy heptametilen-iminocsoport, ha	
m	értéke 1,	
R ₈	hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot, és	
Z	karboxilcsoportot vagy összesen 2–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot jelent –,	

valamint optikailag aktív antipódjaik – ha aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak – előállítására azzal jellemezve, hogy

a) egy XI általános képletű karbonsavat – R, R₁, R₂, R₃, R₈, X és m a tárgyi körben megadott jelentésű – vagy adott esetben a reakcióelegyben előállított reakcióképes származékát egy XII általános képletű aminnal – Z és n a tárgyi körben megadott – vagy adott esetben a reakcióelegyben képzett XII általános képletű N-aktivált aminnal, ha XI általános képletű karbonsavat használunk és a XII általános képletű N-aktivált aminban Z karboxilcsoporttól eltérő, reagáltatunk; vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Z karboxilcsoportot jelent, a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy XVI általános képletű vegyületet – R, R₁, R₂, R₃, R₈, X, m és n a tárgyi körben megadott és Q karboxilcsoporttá hidrolizálható csoport, előnyösen alkoxi-karbonil-csoportot jelent – hidroliz-

zálunk; és kívánt esetben egy így kapott olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z karboxilcsoport, olyan I általános képletű vegyületté észterezünk, amelynek képletében Z 2-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

2. Eljárás az Ib általános képletű karbonsavamidok – ebben a képletben

R hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot,

X =CH— csoportot vagy nitrogénatomot,

Z karboxilcsoportot vagy 2-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoportot,

R_{1a} fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot, trifluor-metilcsoportot vagy egy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal, egy klór- vagy brómatommal szubsztituált fenilcsoportot jelent,

R_{2a} és R_{3a} jelentése a közöttük lévő nitrogénatommal együtt a 4-helyzetben 5-9 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperidinocsoport vagy 2-aza-biciklo-nonan-2-il-csoport; vagy R_{2a} és R_{3a} jelentése oktahidro-1H-azoninocsoport, ha

R_{1a} fluor- vagy jódatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és

X =CH— csoport vagy

X nitrogénatom és

R_{1a} a fenti jelentésű, vagy

R_{1a} dekahidro-azecinocsoport, ha

R_{1a} 1-4 szénatomos alkilcsoport, fluor-,

klór-, bróm- vagy jódatom, és

X =CH— csoport vagy

X nitrogénatom és

R_{1a} a fenti jelentésű, vagy

piperidinocsoport, ha

X nitrogénatom, vagy

oktahidro-izoindolocsoport, ha

R_{1a} fluor-, bróm- vagy jódatom vagy 1-4

szénatomos alkilcsoport és

X =CH— csoport, vagy

X nitrogénatom, vagy

3,5-dimetil-piperidinocsoport, ha

R_{1a} klór- vagy brómatom,

R 1-3 szénatomos alkilcsoport és

X nitrogénatom, vagy

R_{1a} fluor- vagy jódatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és

X =CH— csoport –

azzal jellemezve, hogy

a) egy XIa általános képletű karbonsavat – R és X a tárgyi körben megadott, R_{1a}, R_{2a} és R_{3a} a tárgyi körben megadott – vagy adott esetben a reakcióelegyben előállított reakcióképes származékát egy XIIa általános képletű aminnal – Z a tárgyi körben megadott – vagy adott esetben a reakcióelegyben képezett XIIa általános képletű N-aktivált aminnal, ha XIa általános képletű karbonsavat használunk és Z a XIIa általános képletű N-aktivált aminban karboxilcsoporttól eltérő, reagáltatunk; vagy

b) olyan Ib általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Z karboxilcsoport és a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy XVIa általános képletű vegyületet – ebben a képlet-

ben R, R_{1a}, R_{2a}, R_{3a}, X a tárgyi körben megadott, és Q hidrolízissel karboxilcsoporttá alakítható csoportot, előnyösen alkoxi-karbonil-csoportot jelent – hidrolizálunk; és kívánt esetben egy kapott olyan Ib általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z karboxilcsoport, olyan Ib általános képletű vegyületté észterezünk, amelynek képletében Z 2-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoportot jelent. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

3. Eljárás az Ia általános képletű 2-amino-karbonsav-származékok – ebben a képletben

m értéke 0 vagy 1,

W karboxilcsoportot vagy 2-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot,

X nitrogénatomot vagy =CH— csoportot,

R hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot,

R₅ hidrogén-, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, amino-, ciano-, hidroxil-, karboxil- vagy acetaminocsoportot, 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxics csoportot,

R₆ és R₇ a közöttük lévő nitrogénatommal együtt a 4-helyzetben 5-9 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperidinocsoportot, 2-aza-biciklo-nonan-2-il-csoportot, hexahidro-izoindolo-csoportot vagy adott esetben klór- vagy brómatommal vagy metoxics csoporttal szubsztituált 1,3-dihidro-izoindolo-csoportot jelent, de

oktahidro-izoindolo-csoportot is jelenthet, ha

m értéke 1 vagy

X nitrogénatom vagy

m értéke 0,

R₅ hidrogén-, fluor-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxics csoport, hidroxil-, ciano-, karboxil- vagy acetaminocsoport és

X =CH— csoport, és

R₈ hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent – optikailag aktív antipódjaik – amennyiben aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, és szerves savakkal vagy bázisokkal is – ha W karboxilcsoportot jelent – alkotott addíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében W karboxilcsoport és a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy II általános képletű vegyületet – R, R₅, R₆, R₇, R₈, m és X a tárgyi körben megadott és A karboxilcsoporttá hidrolizálható csoportot jelent – hidrolizálunk; vagy

b) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₅ aminocsoport és a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy III általános képletű nitrovegyületet – R, R₆, R₇, R₈, W, m és X a tárgyi körben megadott – redukálunk; vagy

c) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₅ hidroxil- vagy cianocsoportot, hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot jelent, a többi jel a tárgyi körben megadott, egy IV általános képletű vegyületet – R, R₆, R₇, R₈, m, W és X a tárgyi körben megadott – valamilyen nitrittel diazóniumsóvá alakítunk, és a kapott diazóniumsót kénsav vagy réz vagy megfelelő réz(I)-só

jelenlétében melegítéssel a megfelelő terméké alakítjuk; vagy

d) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_5 hidrogénatom és a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy V általános képletű vegyületről – R , R_6 , R_7 , R_8 , m , X és W a fenti jelentésű és $Ha1$ halogénatom – a halogénatomot eltávolítjuk; vagy

e) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében W karboxilcsoport és a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy VI általános képletű vegyületet – ebben a képletben R , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , m és X a tárgyi körben megadott és Me alkálifématom vagy alkáliföldfémhalogénid-csoport – széndioxiddal reagáltatunk; vagy

f) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X nitrogénatom és a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy VII általános képletű vegyületet – ebben a képletben R , R_5 , R_8 , W és m a tárgyi körben megadott és B kicserélhető csoport – egy VIII általános képletű aminnal – R_6 és R_7 a tárgyi körben megadott – reagáltatunk; vagy

g) olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_5 1–4 szénatomos alkoxicsoporthoz egy IX általános képletű vegyületet – R , R_6 , R_7 , R_8 , X , W és m a tárgyi körben megadott – egy X általános képletű vegyülettel – R_5' 1–4 szénatomos alkilcsoport és D nukleofil kilépő csoport vagy az R_5' csoport szomszédos hidrogénatomjával diazocsoportot jelent – reagáltatunk és a kapott vegyületet kívánt esetben hidrolizáljuk; és

kívánt esetben egy így kapott olyan Ia általános képletű vegyületet, amelynek képletében W észterezett karboxilcsoport, olyan Ia általános képletű vegyületté hidrolizálunk, amelynek képletében W karboxilcsoport és/vagy

kívánt esetben egy kapott Ia általános képletű vegyületet szerves savval és bázissal is – ha W karboxilcsoport – alkotott addíciós sójává alakítunk. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

4. A 3. igénypont szerinti b) vagy c) eljárás fogantatási módja olyan Ic általános képletű 2-amino-benzoészter-származékok, valamint szerves savakkal és bázisokkal – ha W karboxilcsoport – alkotott addíciós sók előállítására, amelyek képletében

W a 3. igénypontban megadott jelentésű,

R_{5a} aminocsoportot, fluor-, klór- vagy bróm-atomot,

R_{6a} és R_{7a} a közöttük lévő nitrogénatommal együtt a 4-helyzetben 5–9 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperidinocsoportot, 2-aza-biciklo-nonan-2-il-csoportot vagy oktahidro-izindolo-csoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy

b) olyan Ic általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_{5a} aminocsoport és a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott, egy IIIa általános képletű vegyületet – W a 3. igénypontban megadott jelentésű, R_{6a} és R_{7a} a tárgyi körben megadott jelentésű – redukálunk; vagy

c) olyan Ic általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_{5a} fluor-, klór- vagy bróm-atom, egy IVa általános képletű vegyületet –

W a 3. igénypontban megadott, R_{6a} és R_{7a} a tárgyi körben megadott – valamilyen nitríttal diazoniumsóvá alakítunk, és a kapott diazoniumsót kénsav vagy réz vagy megfelelő réz(I)-só jelenlétében melegítéssel a megfelelő vegyületté alakítjuk; és

kívánt esetben egy kapott olyan Ic általános képletű vegyületet, amelynek képletében W észterezett karboxilcsoport, olyan Ic általános képletű vegyületté hidrolizálunk, amelynek képletében W karboxilcsoport és/vagy

egy kapott Ic általános képletű vegyületet kívánt esetben szerves savval vagy – ha W karboxilcsoport – bázissal addíciós sójává alakítunk. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reakciót oldószer jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti a) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást a savat aktiváló vagy vízelvonó szer jelenlétében és adott esetben szerves vagy tercier szerves bázis jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti a) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást az aminoszték aktiváló szer jelenlétében és adott esetben szerves vagy tercier szerves bázis jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

8. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti a) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reakcióban képződő vizet azeotróp desztillálással vagy szárítószer hozzáadásával távolítjuk el. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti a) eljárás vagy az 5–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reakciót – 25 és +250 °C között, előnyösen – 10 °C és a reakcióelegy forráspontja között végezzük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti b) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a hidrolízist sav vagy bázis jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

11. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti b) eljárás vagy az 5. vagy 10. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reakciót a reakcióelegy forráspontján végezzük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

12. A 3. igénypont szerinti a) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a hidrolízist sav vagy bázis jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

13. A 12. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reakciót – 10 és 120 °C között, előnyösen szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja között végezzük. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

14. A 3. vagy 4. igénypont szerinti b) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a redukálást 0 és 50 °C között végezzük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

15. A 3. vagy 4. igénypont szerinti b) eljárás vagy az 5. vagy 14. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a redukálást katalitikusan gerjesztett hidrogénnel, hidrazinnal Raney-nikkel jelenlétében, naszcens hidrogénnel vagy fémsóval végezzük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

16. A 3. vagy 4. igénypont szerinti *c*) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a diazóniumsó előállítását hűtés közben, előnyösen -10 és 5°C között végezzük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

17. A 3. vagy 4. igénypont szerinti *c*) eljárás vagy az 5. vagy 16. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a diazóniumsót, előnyösen a fluoroborátot, a hidrogén-szulfátot kénsav jelenlétében vagy a hidrokloridot réz vagy megfelelő réz(I)-só, előnyösen réz(I)-klorid és sósav, réz(I)-bromid és hidrogén-bromid jelenlétében melegítjük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

18. A 17. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a diazóniumsót $15-90^{\circ}\text{C}$ -ra melegítjük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

19. A 3. igénypont szerinti *d*) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a halogén lehasítását katalitikusan gerjesztett hidrogénnel végezzük. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

20. A 3. igénypont szerinti *d*) eljárás vagy az 5. vagy 19. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást 0 és 75°C között, előnyösen szobahőmérsékleten és $1-5$ bar nyomáson végezzük. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

21. A 3. igénypont szerinti *e*) eljárás *azzal jellemezve*, hogy a VI általános képletű vegyületet hozzáadjuk a szilárd szén-dioxidhoz. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

22. A 3. igénypont szerinti *f*) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást $20-150^{\circ}\text{C}$ -on, előnyösen $80-100^{\circ}\text{C}$ -on végezzük. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

23. A 3. igénypont szerinti *f*) eljárás vagy az 5. vagy 22. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást reakciógyorsító, előnyösen réz jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

24. A 3. igénypont szerinti *g*) eljárás vagy az 5.

igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy az alkilezést bázis jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

25. A 3. igénypont szerinti *g*) eljárás vagy az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást $0-100^{\circ}\text{C}$ -on, előnyösen $15-70^{\circ}\text{C}$ -on végezzük. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

26. Eljárás hatóanyagként I általános képletű karbonsav-amidot vagy optikailag aktív antipódját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására – ebben a képletben a helyettesítők az 1. igénypont tárgyi körében megadott jelentésűek – *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti bármely eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

27. Eljárás hatóanyagként Ib általános képletű karbonsav-amidot tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására – ebben a képletben a helyettesítők a 2. igénypontban megadott jelentésűek – *azzal jellemezve*, hogy a 2. igénypont szerinti bármely eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük. (Elsőbbsége: 1981. 01. 10.)

28. Eljárás hatóanyagként Ia általános képletű amino-karbonsav-származékot vagy optikailag aktív antipódját szabad bázis vagy fiziológiailag elviselhető addíciós só alakjában tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására – a képletben a helyettesítők a 3. igénypontban megadottak – *azzal jellemezve*, hogy a 3. igénypont szerinti bármely eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük. (Elsőbbsége: 1982. 01. 08.)

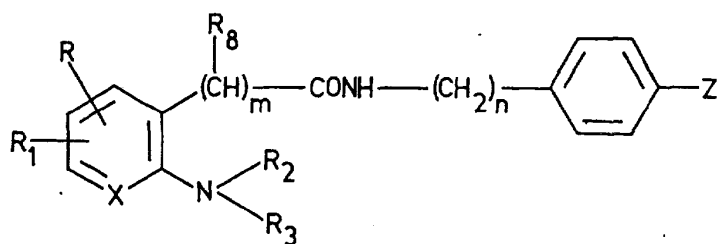
NSZO₄: C 07 D 295/04

211/14

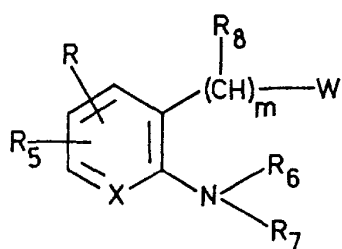
401/04

209/44

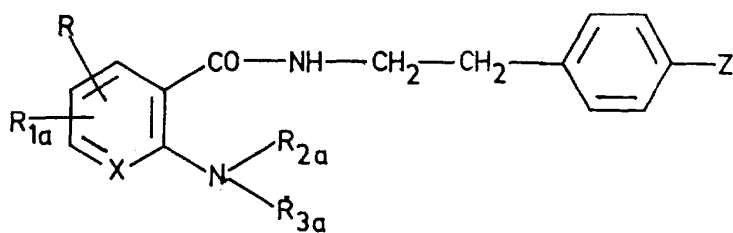
471/04



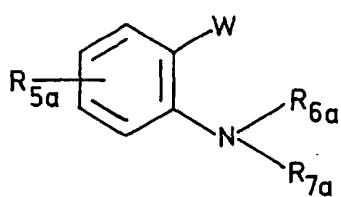
I



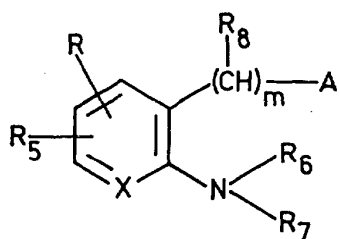
Ia



Ib



Ic



II

187 561

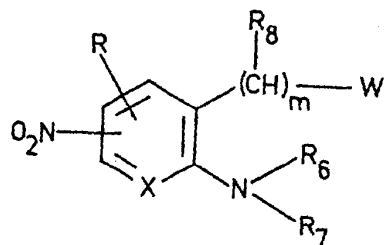
NSZO₄: C 07 D 295/04

211/14

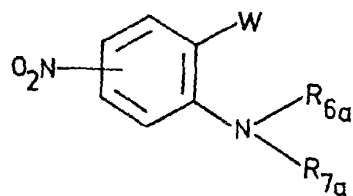
401/04

209/44

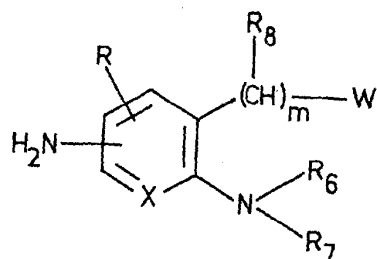
471/04



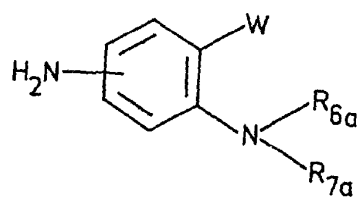
III



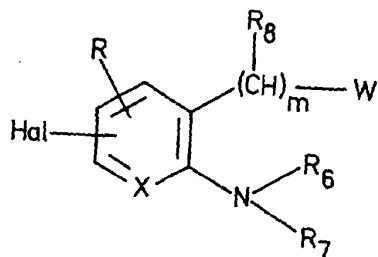
III a



IV



IV a



V

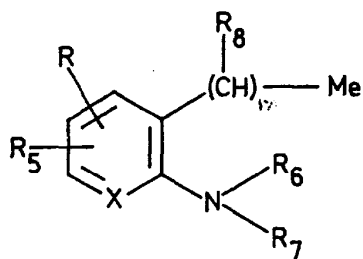
NSZO₄: C 07 D 295/04

211/14

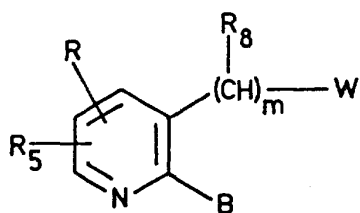
401/04

209/44

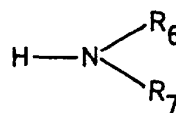
471/04



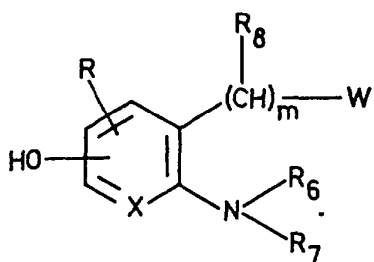
VI



VII



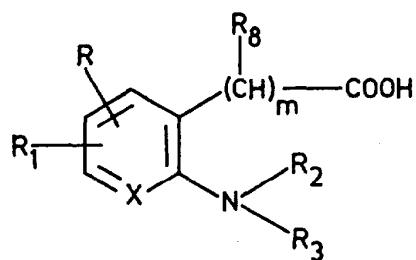
VIII



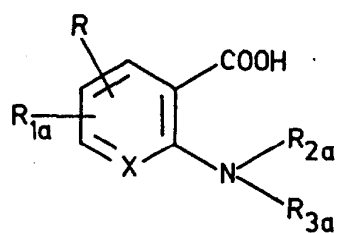
IX



X



XI



XIa

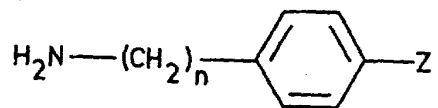
NSZO₄: C 07 D 295/04

211/14

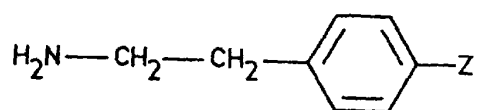
401/04

209/44

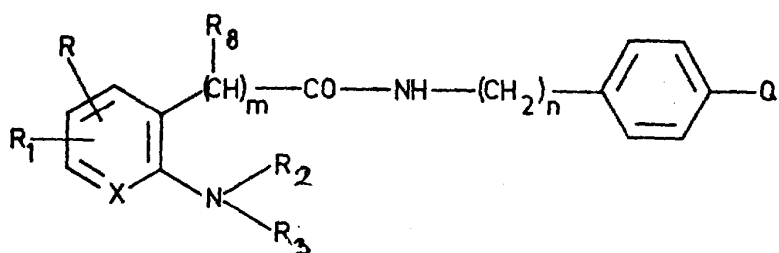
471/04



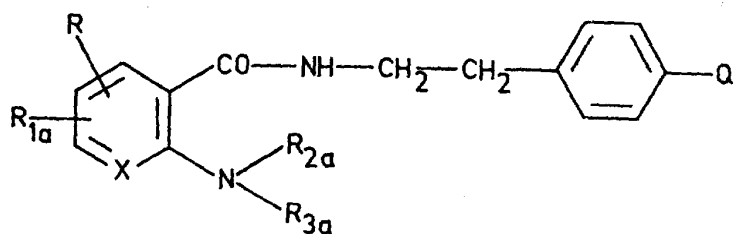
XII



XII a



XVI



XVI a