

3010/94

1317

Ciklikus amin-származékok, *cyklicus amin-származékok*
MERCK PATENT GmbH, Darmstadt, DE

72294

A bejelentés napja: 1994. 10. 19.

Elsőbbsége: 1993. 10. 20. (P 43 35 718.0) DE

Kivonat

A találmány szerinti ciklikus amin-származékok (I)
általános képletében

- Ar és Ar' jelentése egymástól függetlenül szubsztituálatlan vagy -NO₂, -NH₂, -Hal, -CF₃, -A, -NHSO₂A vagy -NHAc képletű csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenilcsoport,
- X és Y jelentése egymástól függetlenül oxigénatom vagy közvetlen kötés,
- m értéke 0 vagy 1,
- n értéke 0, 1 vagy 2,
- p értéke 0, 1, 2 vagy 3,
- q értéke 2 vagy 3,
- A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom
- Ac jelentése 1-8 szénatomos alkanoilcsoport, 8-10 szénatomos aralkanoilcsoport vagy 7-11 szénatomos aroilcsoport.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek előállítására, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek előállítására. *A vegyületek autotranszformációs hatásaik.*

Jel. szám: ~~11~~ I. Gy.

3010/94

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

1317

A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

Budapest

Ciklikus amin-származékok

MERCK PATENT GmbH, Darmstadt, DE

Feltalálók:

Dr. BAUMGARTH Manfred, Darmstadt, DE

Dr. LUES Inge, Darmstadt, DE

Dr. MINCK Klaus-Otto, Ober Ramstadt, DE

A bejelentés napja: 1994. 10. 19.

Elsőbbsége: 1993. 10. 20. (P 43 35 718.0) DE

A találmány új, ciklikus amin-származékokra, ezek előállítására, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek előállítására vonatkozik.

A találmány szerinti ciklikus amin-származékok (I) általános képletében

Ar és Ar'	jelentése egymástól függetlenül szubsztituálatlan vagy -NO ₂ , -NH ₂ , -Hal, -CF ₃ , -A, -NHSO ₂ A vagy -NHAc képletű csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenilcsoport,
X és Y	jelentése egymástól függetlenül oxigénatom vagy közvetlen kötés,
m	értéke 0 vagy 1,
n	értéke 0, 1 vagy 2,
p	értéke 0, 1, 2 vagy 3,
q	értéke 2 vagy 3,
A	jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,
Hal	jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom
Ac	jelentése 1-8 szénatomos alkanoilcsoport, 8-10 szénatomos aralkanoilcsoport vagy 7-11 szénatomos aroilcsoport.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek fiziológiailag alkalmazható sóira.

A találmány feladata olyan új vegyületek kidolgozása, amelyek gyógyszerkészítmények előállítására alkalmazhatók.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmazható savaddíciós sói jól el-

viselhetők, és értékes farmakológiai hatással rendelkeznek. Ezek a vegyületek elsősorban antiarrhythmias, illetve a szív befolyásolhatatlan szakaszát meghosszabbító, pozitív inotróp hatással rendelkeznek.

A szívre gyakorolt hatás mérhető például narkotizált vagy éber patkányokon, tengeri malacokon, kutyákon, macskákon, majmokon vagy minisertéseken, míg a pozitív inotróp hatás mérhető patkányok, tengeri malacok, macskák vagy kutyák izolált szívpreparátumán (például pitvar, szemölcs-izom vagy átáramoltatott egész szív) mérhető, például az *Arzneimittelforschung*, 31(I), 1a 141-170 (1981) vagy Schliep és munkatársai: 9th International Congress of Pharmacol, London (1984), Abstracts of papers 9P szerint.

A vegyületek tehát gyógyszer hatóanyagként alkalmazhatók a humán- és állatgyógyászatban. Emellett, köztiterméként alkalmazhatók további gyógyszer hatóanyagok előállítására.

A találmány tárgyát képezi tehát maga az (I) általános képletű vegyület, valamint ezek savaddíciós sója, valamint eljárás előállítására, amelynek során egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben

Ar, Y, m, n és p jelentése a fenti,
egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

Ar, X és q jelentése a fenti,

L jelentése hidroxilcsoport, klóratom, brómatom,
vagy egy reakcióképes, funkcionálisan átalakított
hidroxilcsoport,

vagy Y helyén oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

Ar, X, L, m, n, p és q jelentése a fenti,
egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

Ar jelentése a fenti,

Z jelentése hidroxilcsoport vagy egy reakcióképes,
funkcionálisan átalakított hidroxilcsoport,
így savas karakterű csoport,

vagy egy (Va) általános képletű vegyületet, a képletben

Ar' és Z jelentése a fenti,
egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

Ar, Y, L, m, n, p és q jelentése a fenti,
vagy egy, az (I) általános képletnek megfelelő, de egy vagy több CH₂ csoport helyett egy vagy több redukálható csoportot tartalmazó vegyületet (I) általános képletű vegyületté redukálunk, és/vagy az (I) általános képletű vegyületben az Ar és/vagy Ar' helyén álló csoportot más csoporttá alakítjuk, és/vagy a bázikus (I) általános képletű vegyületet savval fiziológiailag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk.

A leírás keretein belül Ar, Ar', A, Hal, L, X, Y és Z szubsztituensek, valamint az m, n, p és q paraméterek jelentése ellenkező értelmű megjelölés hiányában az (I), (III) és (V) általános képletnél megadott.

A jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos, előnyösen

1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport, így metilcsoport, etilcsoport, n-propilcsoport, izopropilcsoport, n-butilcsoport, izobutilcsoport, szek-butilcsoport vagy terc-butilcsoport. A -NHSO₂A képletű csoportban A előnyös jelentése metilcsoport.

Ac előnyös jelentése 1-8 szénatomos alkanoilcsoport, előnyösen 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkanoilcsoport, így acetilcsoport, formilcsoport, propionilcsoport, butirilcsoport, izobutirilcsoport, valerilcsoport, izovalerilcsoport vagy pivaloilcsoport (trimetil-acetil-csoport), valamint szubsztituálatlan vagy adott esetben szubsztituált 7-11 szénatomos aroilcsoport, ahol a szubsztituens lehet egy-három, előnyösen egy alkilcsoport, alkoxicssoport, alkil-tio-csoport, alkil-szulfinil-csoport vagy alkil-szulfonil-csoport, amelyek egyenként 1-3 szénatomot, előnyösen 1 vagy 2 szénatomot tartalmaznak, valamint metilén-dioxi-csoport, hidroxilcsoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, nitro-csoport, aminocsoport, alkilrészzeiben 1-3 szénatomos, előnyösen 1 vagy 2 szénatomos alkil-amino- vagy dialkil-amino-csoport. Aroilcsoportként előnyös a benzoilcsoport, o-, m- vagy p-toluilcsoport, o-, m- vagy p-metoxi-benzoil-csoport, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dimetoxi-benzoil-csoport, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- vagy 3,4,5-trimetoxi-benzoil-csoport, o-, m- vagy p-metil-tio-benzoil-csoport, o-, m- vagy p-metil-szulfinil-benzoil-csoport, o-, m- vagy p-metil-szulfonil-benzoil-csoport, 2,3- vagy 3,4-metilén-dioxi-benzoil-csoport és 1- vagy 2-naftoilcsoport. Ac jelentése továbbá 1-10 szénatomos aralkanoilcsoport, így

fenil-acetil-csoport, 2- vagy 3-fenil-propionil-csoport, vagy 2-, 3- vagy 4-fenil-butiril-csoport.

Az -NHAc képletű csoport jelentése előnyösen acetamido-csoport.

Ha az (I)-(VI) általános képletű vegyületek több A és/vagy Ac csoportot tartalmaznak, akkor ezek a csoportok egyenként lehetnek azonosak vagy különbözőek.

Ar és Ar' jelentése egymástól függetlenül szubsztituáltatlan vagy egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenilcsoport, ahol a két csoport előnyösen azonos szubsztituenseket hordoz. Az egyszeresen szubsztituált fenilcsoportnál a megfelelő szubsztituens előnyösen para-helyzetben áll. Szubsztituensként előnyösen alkalmazható a -NH₂, -NO₂, -NHSO₂CH₃ vagy -NHCOCH₃ képletű csoport.

Y előnyös jelentése oxigénatom, míg X előnyös jelentése közvetlen kötés.

A paraméterek közül m értéke előnyösen 1, q értéke előnyösen 2, n értéke előnyösen 1 vagy 0 és p értéke előnyösen 1, 2 vagy 3.

A találmány tárgyát képezik tehát továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek legalább egy fent említett, elsősorban előnyösnek említett csoportot hordoznak.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői az (Ia)-(Ig) csoportba tartozó vegyületek, ahol a közelebből nem említett csoportok és paraméterek az (I) általános képlet értelmezésénél megadott jelentéssel bírnak:

- (Ia) csoport Ar és Ar' jelentése p-metil-szulfonamido-fenil-csoport;
- (Ib) csoport Ar és Ar' jelentése p-nitrofenil-csoport;
- (Ic) csoport Ar és Ar' jelentése p-amino-fenil-csoport;
- (Id) csoport n értéke 2, p értéke 1, vagyis a heterociklikus csoport piperidincsoportot jelent;
- (Ie) csoport n értéke 1 és p értéke 3, vagyis a heterociklikus csoport hexahidro-azepin-csoportot jelent;
- (If) csoport n értéke 0 és p értéke 2, vagyis a heterociklikus csoport pirrolidincsoportot jelent;
- (Ig) csoport q értéke 2 és m értéke 0, és n és p értéke az (Id)-(If) csoportban megadott.

Előnyös vegyületek továbbá az (Ih), valamint (Iah)-(Igh) csoportba tartozó vegyületek, amelyek az (Ia)-(Ig) csoportnak felelnek meg, amelyen belül Y jelentése oxigénatom és X jelentése közvetlen kötés.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon állítjuk elő (például Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; J. March: Adv. Org. Chem., 3. kiadás, J. Wiley and Sons, New York (1985)), amelynek során az adott reakcióhoz ismert és megfelelő reakciókörülményeket alkalmazunk. Ennek során alkalmazhatunk önmagában ismert, a leírásban közelebbről nem említett változatokat is.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott kiindulási

anyagok kívánt esetben in situ előállíthatók, amelynek során ezeket a reakcióelegyből nem kell izolálni, hanem azonnal tovább reagáltathatók.

A (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagok részben ismertek, illetve ismert eljárásokkal előállíthatók. Az Y helyén oxigénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállíthatók például, ha a (II) általános képletnek megfelelő, de a -Y-Ar rész helyett például hidroxilcsoportot, reakcióképes, funkcionálisan átalakított hidroxilcsoportot, klóratomot vagy brómatomot tartalmazó vegyületet, amelynek szekunder nitrogénatomja ismert védőcsoporttal van védve, fenollal vagy ennek szubsztituált származékával, illetve megfelelő fenoláttal reagáltatunk az éter-szintézisnél szokásos és ismert körülmények között. Ennek során előnyösen alkalmazható a Mitsunubo-reakció (J. Am. Chem. Soc. 104, 6876 (1982)).

Egyes (II) általános képletű vegyületek (az Y helyén közvetlen kötést tartalmazó vegyületek) előállíthatók például benzil-pirrolidinből vagy -piperidinből, illetve fenil-pirrolidinből vagy -piperidinből az aromás rész szubsztituálásával, előnyösen nitrálásával, és adott esetben ezt követő redukcióval és további átalakítással.

A (II) általános képletű szubsztituált fenil-vegyületek általában ismertek vagy az ismert eljárásokkal analóg módon előállíthatók.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját aminok szokásos alkilezésével végezzük. Eljárhatunk úgy,

hogy a reagenseket oldószer nélkül együtt megolvasztjuk, adott esetben zárt csőben vagy autoklávban. Lehetséges továbbá az is, hogy a vegyületeket inert oldószer jelenlétében reagáltatjuk. Oldószérként alkalmazhatók például szénhidrogének, így benzol, toluol vagy xilol; ketonok, így aceton vagy butanon; alkoholok, így metanol, etanol, izopropanol vagy n-butanol; éterek, így tetrahidrofurán (THF) vagy dioxán; amidok, így dimetil-formamid (DMF) vagy N-metil-pirrolidon; nitrilek, így acetonitril, és adott esetben a fenti oldószerek egymással vagy vízzel képzett elegyei. Az eljárást előnyösen savmegkötőszer jelenlétében végezzük, ami lehet például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid, -karbonát, vagy -hidrogén-karbonát, vagy valamely más, gyenge savval képzett alkálifém- vagy alkáliföldfémsó, például kálium-, nátrium- vagy kalciumsó, valamint szerves bázis, így trietilamin, dimetil-anilin, piridin vagy kinolin, vagy az amin-komponens feleslege. A reakcióidő az alkalmazott körülményektől függően néhány perc és 14 nap között változhat, a reakcióhőmérséklet mintegy 0-150 °C, általában 20-130 °C.

Lehetséges továbbá, hogy az Y helyén oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához egy (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű benzol-származékkal reagáltatunk.

A (IV) általános képletű vegyületek előállíthatók például, ha ciklikus amint, például piperidinolt, pirrolidinolt, prolinolt vagy hidroximetil-csoporttal vagy halogén-

-metil-csoporttal szubsztituált ciklikus amint, ahol a halogénatom előnyösen klór- vagy brómatom, fenil-alkil-bromiddal vagy -kloriddal (ahol az alkilcsoport előnyösen etilcsoport vagy propilcsoport), illetve fenoxi-alkil-bromiddal vagy -kloriddal, ahol az aromás rész egy vagy kettő, az Ar jelentésében megadott csoporttal szubsztituálva lehet, N-alkilezés közben reagáltatunk.

Az (V) általános képletű benzol-származékok általában ismertek, és az aromás vegyületek szubsztituálására alkalmas eljárásokkal előállíthatók.

A (IV) általános képletű vegyületeket az (V) általános képletű vegyületekkel általában az éter-szintézisnél szokásos körülmények között reagáltatjuk. Oldószerként alkalmazhatók a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciójánál említett vegyületek. Ugyanúgy hasonló reakcióidőt és hőmérsékletet alkalmazunk. Az eljárás előnyösen megvalósítható a Mitsunubo-reakció körülményei között azodikarbon-sav-diészter és trifenil-foszfín alkalmazásával, amelynek során Y helyén oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Megjegyezzük, hogy a (IV) és (V) általános képletű vegyületek Mitsunubo körülmények között történő reagáltatása során a ciklikus aminrész gyűrűje egy szénatommal beszűkülhet vagy kitágulhat, így például piperolidin-származékból piperidin-származék vagy piperidin-származékból hexahidro-azepin-származék, illetve fordítva, piperidin-származékból piperolidin-származék képződhet.

Az öt- és hattagú, illetve hat- és héttagú heterociklikus rendszereket tartalmazó termékelegy preparatív kromatográfiásan Kiesel-gélen könnyen szétválasztható.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá úgy, hogy egy (Va) általános képletű benzol-származékot (VI) általános képletű ciklikus aminnal reagáltatunk. Az (Va) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal analóg módon előállíthatók, például aromás vegyületek ismert elektrofil szubsztitúciójával.

A (VI) általános képletű vegyületek előállíthatók például a megfelelő ciklikus aminból az oldalláncban található szabad hidroxilcsoport éterezésével, valamint a heterociklikus vegyület N-alkilezésével, adott esetben a szükséges védőcsoportok eltávolítása után a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciójánál ismertetett körülmények között.

Az (Va) általános képletű vegyületeket és a (VI) általános képletű vegyületeket a (IV) és (V) képletű vegyületek reakciójával analóg módon reagáltatjuk azzal a különbséggel, hogy ebben az esetben átrendeződés nem lép fel.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá úgy, hogy az (I) általános képletnek megfelelő, de egy vagy több CH_2 csoport helyett egy vagy több redukálható csoportot tartalmazó vegyületet redukálunk, előnyösen $-80\text{ }^\circ\text{C}$ és $+250\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, legalább egy inert oldószerben.

Redukálható (hidrogénatommal helyettesíthető) csoport-

ként előnyösen alkalmazható az oxigénatom a karbonilcsoportban, hidroxilcsoportban, aril-szulfonil-oxi-csoportban (például p-toluol-szulfonil-oxi-csoportban), N-benzol-szulfonil-csoportban, N-benzil-csoportban vagy O-benzil-csoportban.

Reduktív módon (I) általános képletű vegyületté alakíthatók az olyan vegyületek, amelyek csak egy fent említett csoportot, illetve az olyan vegyületek, amelyek egymás mellett kettő vagy több, fent említett csoportot tartalmaznak. Ehhez előnyösen naszcensz hidrogént vagy komplex fémhidridet alkalmazunk, vagy a redukciót hidrogéngázzal végezzük átmeneti fémkatalizátor jelenlétében.

Ha redukálószerként naszcensz hidrogént használunk, akkor ez előállítható például úgy, hogy fémekeket gyenge savval vagy bázissal kezelünk. Így például alkalmazható cink és alkálifém lúg, vagy vas és ecetsav elegye. Alkalmazható továbbá nátrium vagy más alkálifém alkoholban, így etanolban, izopropanolban, butanolban, amid- vagy izoamid-alkoholban vagy fenolban. Alkalmazható továbbá alumínium/nikkel ötvözet lúgos/vizes oldatban, adott esetben etanol jelenlétében. A naszcensz hidrogén előállítására felhasználható továbbá a nátrium- vagy alumínium-amalgám vizes/alkoholos vagy vizes oldatban. A reakció megvalósítható heterogén fázisban is, ahol előnyösen egy vizes fázist és egy benzolos vagy toluolos fázist használunk.

Redukálószerként előnyösen alkalmazhatók továbbá a komplex fémhidridek, így LiAlH_4 , NaBH_4 , diizobutil-alu-

minium-hidrid vagy $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$, valamint diborán, adott esetben katalizátor, így BF_3 , AlCl_3 vagy LiBr jelenlétében. Oldószerként ennek során alkalmazhatók éterek, így dietil-éter, di-n-butyl-éter, THF, dioxán, diglime vagy 1,2-dimetoxi-etán, valamint szénhidrogének, így benzol. Ha redukálószerként NaBH_4 komplexet használunk, akkor oldószerként előnyösen alkalmazható az alkohol, így metanol vagy etanol, továbbá víz, valamint vizes alkohol. Ebben az eljárásban a redukciót előnyösen $-80\text{ }^\circ\text{C}$ és $+150\text{ }^\circ\text{C}$ közötti, különösen előnyösen mintegy $0-100\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.

A savamid-származékokban előforduló karbonilcsoport előnyösen redukálható CH_2 -csoporttá LiAlH_4 segítségével THF-ben mintegy $0-66\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

Lehetséges továbbá az is, hogy a redukciót hidrogéngázzal végezzük átmeneti fémkatalizátor, így Raney-nikkel vagy Pd jelenlétében. Ilymódon a klór-, bróm- vagy jódatom, SH-csoport és egyes esetekben hidroxilcsoport hidrogénatomra cserélhető. Hasonlóképpen, a nitrocsoport katalitikus hidrogénezéssel, így Pd/H_2 segítségével metanolban aminocsoporttá alakítható.

A fentiekén kívül, az (I) általános képletű vegyületek önmagában ismert módon más (I) általános képletű vegyületek ké alakíthatók.

A fenilgyűrű például, amennyiben mellékreakcióval nem kell számolni, Friedel-Crafts reakcióval klórozható, brómozható vagy alkilezhető, amelynek során a megfelelő halo-

gént vagy alkil-kloridot, illetve alkil-bromidot Lewis-sav katalizátor, így AlCl_3 , FeBr_3 vagy Fe jelenlétében 30-150 °C közötti, előnyösen 50-150 °C közötti hőmérsékleten, inert oldószerben, például szénhidrogénben, THF-ben vagy széntetrakloridban az átalakítandó (I) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Lehetséges továbbá az is, hogy az Ar vagy Ar' helyén aminocsoporttal szubsztituált csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet aminok alkilezésénél vagy acilezésénél szokásos módon a megfelelő, Ar, illetve Ar' helyén -NHA vagy -NHAc képletű csoportot tartalmazó vegyületté alakítunk.

Az (I) általános képletű bázis savval reagáltatva a megfelelő savaddíciós sóvá alakítható. Ehhez a reakcióhoz különösen azok a savak alkalmasak, amelyek fiziológiailag alkalmas sókat képeznek. Így például felhasználhatunk szervetlen savakat, így kénsavat, hidrogén-halogenideket, például sósavat vagy hidrogén-bromidot, foszforsavakat, például ortofoszforsavat, salétromsavat, szulfaminsavakat, ezenkívül alkalmazhatunk szerves savakat, különösen alifás, alikiklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy vagy több bázisu karbonsavat, szulfonsavat vagy kénsavat. A savak közül megemlítjük a hangyasavat, az ecetsavat, a propionsavat, a pivalinsavat, a dietil-ecetsavat, a malonsavat, a borostyánkősavat, a pimelinsavat, a fumársavat, a maleinsavat, a tejsavat, a borkősavat, az almasavat, a benzoesavat, a szalicilsavat, a 2-fenil-propionsavat, a citromsavat, a glü-

konsavat, az aszkorbinsavat, a nikotinsavat, az izonikotinsavat, a metán- vagy etán-szulfonsavat, az etán-diszulfonsavat, a 2-hidroxi-etán-szulfonsavat, a benzol-szulfonsavat, a para-toluol-szulfonsavat, a naftalin-mono- és -diszulfonsavat és a lauril-kénsavat.

A szabad (I) általános képletű bázisok kívánt esetben a sóból erős bázissal, így nátrium- vagy kálium-hidroxiddal, nátrium- vagy kálium-karbonáttal kezelve felszabadíthatók, amennyiben a molekulában nem fordul elő több savas csoport.

A (I) általános képletű vegyületek egy vagy több a-szimmetria centrummal rendelkezhetnek. Ezért előállításuk során kaphatunk racémátokat, vagy, amennyiben optikailag aktív kiindulási anyagokat használunk, optikailag aktív formát is. A kapott racémátokat kívánt esetben ismert eljárással mechanikusan vagy vegyi úton optikai antipódokra választhatjuk szét. Így a racémátból optikailag aktív elválasztószer segítségével diasztereomereket is képezhetünk.

Elválasztószerként például optikailag aktív savak felelnek meg, amelyek közül megemlítjük a borkősav, a dibenzoil-borkősav, a diacetil-borkősav, a kámfor-szulfonsav, a mandulsav, az almasav vagy a tejsav D vagy L formáját. A diasztereomerek különböző formáit ismert eljárással, például frakcionált kristályosítással választhatjuk el, és a (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív formáit a diasztereomerekből ismert módon szabadíthatjuk fel. Az enantiomerek elválasztása lehetséges ezenkívül preparatív kromatográfiás eljárással is. Álló fázisként előnyösen alkalmazható

a Kiesel-gél, míg mozgó fázisként etil-acetát/heptán, illetve diklórmétán/metanol elegy.

A (I) általános képletű vegyületeket és fiziológiailag alkalmas sóikat gyógyszerkészítmények előállítására használhatjuk. Ez az eljárás nem kémiai eljárás. Ehhez a fenti vegyületeket legalább egy hordozó- vagy segédanyaggal, és adott esetben egy vagy több egyéb hatóanyaggal összekeverve megfelelő kisserelési formájú készítménnyé alakítjuk.

A találmány körébe tartozik tehát az eljárás is gyógyszerkészítmények előállítására, valamint maguk a gyógyszerkészítmények amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy annak egy fiziológiailag alkalmas sóját tartalmazzák.

Az ilyen készítményeket a humán- vagy állatgyógyászatban gyógyszerkészítményként lehet használni. Hordozóanyagként szerves vagy szervetlen anyagokat alkalmazhatunk, amelyek megfelelnek enterális, például orális, parenterális vagy helyi alkalmazáshoz és amelyek az újonnan előállított vegyületekkel nem reagálnak. Az ilyen anyagok közül példaként megemlítjük a következőket: víz, növényi olajok, benzil-alkohol, polietilén-glikol, zselatin, szénhidrogének, például laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum vagy vazelin. Enterális alkalmazáshoz különösen megfelelnek tabletták, drazsék, kapszulák, szirupok, oldatok, cseppek vagy szuppozitóriumok, a parenterális alkalmazáshoz oldatok, előnyösen olajos vagy vizes oldatok, továbbá a szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok. A helyi alkalmazáshoz kenőcsök,

krémek vagy porok felelnek meg. A találmány szerinti vegyületeket liofilizálhatjuk is, és a kapott liofilizált anyagot használhatjuk például injekciós készítmények előállítására.

Az adott készítmények sterilizálhatók és/vagy tartalmazhatnak segédanyagokat is, például csusztatószert, konzerválószeret, stabilizálószert és/vagy nedvesítőszert, emulgeátorokat, sókat az ozmótikus nyomás befolyásolása érdekében, puffereket, színezékeket, ízanyagokat és/vagy aromákat. Kívánt esetben a készítmények tartalmazhatnak egy vagy több további hatóanyagot, például egy vagy több vitamint is.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmas sói emberek és állatok terápiás kezelésére alkalmazhatók. Előnyösen alkalmazhatók arrhythmia és tachikardia kezelésére.

A találmány szerinti vegyületeket általában az ismert antiarrhythmias gyógyszerekhez hasonlóan, így az apridinhez, flekainidhez vagy amiodaronhoz hasonlóan adagoljuk, előnyösen adagolási egységeként 1 és 100 mg közötti, különösen előnyösen 2 és 20 mg közötti dózisban.

A napi dózis előnyösen mintegy 0,02 és 2 mg/kg testtömeg közötti. Az egyes pacienseknél az adott dózis azonban számos tényezőtől függ, például az alkalmazott vegyület hatékonyságától, az életkortól, a testtömegétől, az általános egészségi állapottól, a nemtől, a beteg táplálkozásától, az adagolás időpontjától és módjától, a beteg kiválasztási sebességétől, a gyógyszerkombinációtól és az előbetegség súlyosságától. Előnyös az orális adagolás.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltami kör a példákra korlátozódna. A példákban "szokásos feldolgozáson" a következőket értjük:

Szükség esetén a reakcióelegyhez vizet vagy hígított nátrium-hidroxid oldatot adunk, szerves oldószerrel, például etil-acetáttal, kloroformmal vagy diklórmétánnal extraháljuk, elválasztjuk a fázisokat, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az elegyet leszűrjük, a szűrletből az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással Kiesel-gélen és/vagy kristályosítással tisztítjuk. A példákban az optikai forgatóképességet ellenkező értelmű megjelölés hiányában metanolban ($c = 1$) mérjük. Ha egy adott példánál két anyag keletkezik, akkor ezeket egymástól mindig elválasztjuk.

1. példa

4 mmól 1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-piperidinol (előállítható 3-piperidinolból p-nitrofenetil-bromiddal vagy p-nitrosztirollal végzett alkilezéssel), 4 mmól p-nitrofenol, 4 mmól trifenil-foszfin és 4 mmól dietil-azodikarboxilát 100 ml THF-ben felvett oldatát 48 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A szokásos feldolgozás után a maradékot Kiesel-gélen egymás után diklór-metán/metanol 99:1 eleggyel és etil-acetát/metanol 99:1 eleggyel kromatografáljuk.

Igy előállítható:

- (a) 1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-(p-nitrofenoxi-metil)-
-pirrolidin,
(b) 1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-piperidin.

2. példa

Az 1. példával analóg módon (-)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-prolinolból kiindulva állíthatók elő a következő vegyületek, ahol a kromatografálást Kiesel-gélen etil-acetát/heptán 7:3 eleggyel, majd diklór-metán/metanol 99:1 eleggyel eluálva végezzük:

- (a) (-)-1-(2-nitrofenil-etil)-2-(p-nitrofenoxi-metil)-
-pirrolidin
 $[\alpha]^{20}_D = -98,4^\circ$,
(b) (+)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-piperidin
 $[\alpha]^{20}_D = +37,2^\circ$.

(+)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-prolinolból analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

- (a) (+)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-(p-nitrofenoxi-metil)-
-pirrolidin
 $[\alpha]^{20}_D = +97,8^\circ$,
(b) (-)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-piperidin
 $[\alpha]^{20}_D = -36,6^\circ$.

3. példa

Az 1. példával analóg módon 1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-hidroxi-metil-piperidinből kiindulva p-nitrofenollal 60 órási reakcióidővel állíthatók elő a következő vegyületek (a tisztítást Kiesel-gélen metil-terc-butil-éterrel, majd heptán/aceton 7:3 eleggyel végezzük):

1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-(p-nitrofenoxi-metil)-piperidin, valamint

1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-hexahidro-azepin.

Ezeket fumársavval reagáltatva, majd etil-acetát/diizopropil-éter elegyből kristályosítva állíthatók elő a következő vegyületek:

(a) 1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-(p-nitrofenoxi-metil)-piperidin-fumarát,

olvadáspont: 122 °C;

(b) 1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-hexahidro-azepin-fumarát,

olvadáspont: 137 °C.

4. példa

Az 1. példával analóg módon p-nitrofenolból kiindulva a következő reagensekkel állíthatók elő a megadott vegyületek:

1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-hidroxi-metil-piperidinnel

(tisztítás Kiesel-gélen metil-terc-butil-éterrel, majd

heptán/aceton 7:3 eleggyel) az

1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi-metil)-piperidin;

1-(2-p-nitrofenil-etil)-4-piperidinollal

(tisztítás Kiesel-gélen heptán/aceton 7:3 eleggyel, majd etil-acetát/metanol 19:1 eleggyel) az

1-(2-p-nitrofenil-etil)-4-(p-nitrofenoxi)-piperidin;

(-)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-pirrolidinollal

(tisztítás Kiesel-gélen metil-terc-butyl-éter/petrol-éter/metanol 25:24:1 eleggyel) a

(+)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-pirrolidin

olvadáspont: 97 °C,

$[\alpha]^{20}_D = +13,8^\circ$ (dioxán).

5. példa

Az 1. példával analóg módon 1-benzhidril-azetidint (előállítható benzhidril-amin és 1-klór-2,3-epoxi-propán reakciójával) N-(4-hidroxi-fenil)-ftálimiddel reagáltatva a szokásos feldolgozás után (tisztítás Kiesel-gélen diizopropil-éter/metanol 49:1 eleggyel) 1-benzhidril-3-[4-(1,3-dioxo-2-izoindolinil)-fenoxi]-azetidint kapunk.

A benzhidrilcsoportot hidrogéngázzal 1 tömeg%-os Pd/C katalizátoron toluolban szobahőmérsékleten lehasítva 3-[4-(1,3-dioxo-2-izoindolinil)-fenoxi]-azetidint kapunk.

6. példa

1 mmól 3-[4-(1,3-dioxo-2-izoindolinil)-fenoxi]-azetidin 40 ml diklór-metánban felvett oldatához egy ekvivalens p-nitrofenetil-bromidot adunk, és 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A szokásos feldolgozás után 1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-[4-(1,3-dioxo-2-izoindolinil)-fenoxi]-azetidint kapunk.

7. példa

0,9 g 1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-[4-(1,3-dioxo-2-izoindolinil)-fenoxi]-azetidin 50 ml THF-ben felvett oldatához 0,5 g hidrazint adunk. 2 órán keresztül forraljuk, majd a szokásos módon feldolgozzuk. Így 1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-azetidint kapunk.

8. példa

18 mmól p-nitrofenol 15 ml DMF-ben felvett oldatához 22 mmól nátrium-hidridet adunk, és 30 percen keresztül 40 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 18 mmól 1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-klór-metil-piperidin (előállítható a piperidinol-származékból tionil-kloriddal DMF-ben és diklór-metánban halogénezve) 20 ml DMF-ben felvett oldatát adjuk hozzá, és 4 órán keresztül 90 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot végül bepároljuk, a maradékot toluolban felvesszük, 2n nát-

rium-hidroxid oldattal mossuk, és 2n sósav-oldattal extraháljuk. A szokásos feldolgozás után Kiesel-gélen metil-terc-butil-éterrel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így

- (a) 1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-(p-nitrofenoxi-metil)-
-piperidint;
- (b) 1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-hexa-
hidro-azepint

kapunk.

9. példa

85 mmól 1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-(p-nitrofenoxi-metil)-
-pirrolidint 15 g Raney-nikkelen 400 ml THF-ben 7 órán
keresztül 20 °C hőmérsékleten és 3 bar nyomáson hidrogéne-
zünk. Az oldatot ezután bepároljuk és a szokásos módon
feldolgozzuk. Így 1-(2-p-amino-fenil-etil)-2-(p-amino-fen-
oxi-metil)-pirrolidint kapunk.

Analóg módon Raney-nikkelen végzett katalítikus reduk-
cióval állíthatók elő a következő vegyületek:

1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-piperidinből
az 1-(2-p-aminofenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-piperidin;

(-)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-(p-nitrofenoxi-metil)-
-pirrolidinből a (-)-1-(2-p-aminofenil-etil)-2-(p-amino-
-fenoxi-metil)-pirrolidin;

(+)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-piperi-
dinből a (+)-1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-
-piperidin;

(+)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-(p-nitrofenoxi-metil)-pirrolidinből a (+)-1-(2-p-amino-fenil-etil)-2-(p-amino-fenoxi-metil)-pirrolidin;

(-)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-piperidinből a (-)-1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-piperidin;

1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-(p-nitrofenoxi-metil)-piperidinből az 1-(2-p-amino-fenil-etil)-2-(p-amino-fenoxi-metil)-piperidin;

1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-hexahidro-azepinből az 1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-hexahidro-azepin;

1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi-metil)-piperidinből az 1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi-metil)-piperidin;

1-(2-p-nitrofenil-etil)-4-(p-nitrofenoxi)-piperidinből az 1-(2-p-amino-fenil-etil)-4-(p-amino-fenoxi)-piperidin;

(+)-1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-(p-nitrofenoxi)-pirrolidinből a (+)-1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-pirrolidin.

10. példa

13 mmól 1-(2-p-amino-fenil-etil)-2-(p-amino-fenoxi-metil)-pirrolidin 40 ml száraz piridinben felvett oldatához kevertetés közben, nitrogén atmoszférában és jeges hűtés közben 5-10 °C hőmérsékleten 39 mmól mezil-kloridot cse-

pegtetünk, és 2 órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot végül etil-acetáttal hígítjuk, a kapott csapadékot elválasztjuk, és etil-acetát/nátrium-hidrogén-karbonát oldat elegyben felvesszük. A szokásos feldolgozás után Kiesel-gélen diklór-metán/metanol 49:1 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-2-(p-metil-szulfonamido-fenoxi-metil)-pirrolidint kapunk.

Olvadáspont: 61-63 °C.

Mezil-kloriddal reagáltatva analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-piperidinből az 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-3-(p-metil-szulfonamido-fenoxi)-piperidin

olvadáspont: 148-149 °C;

(-)-1-(2-p-amino-fenil-etil)-2-(p-amino-fenoxi-metil)-pirrolidinből a (-)-1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-2-(p-metil-szulfonamido-fenoxi-metil)-pirrolidin

$[\alpha]^{20}_D = -73,9^\circ$;

(+)-1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-piperidinből a (+)-1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-3-(p-metil-szulfonamido-fenoxi)-piperidin

olvadáspont: 168 °C

$[\alpha]^{20}_D = +31,8^\circ$;

(+)-1-(2-p-amino-fenil-etil)-2-(p-amino-fenoxi-metil)-pirrolidinből a (+)-1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-2-(p-metil-szulfonamido-fenoxi-metil)-pirrolidin

$[\alpha]^{20}_D = -72,0^\circ;$

(-)-1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-piperidinből a (-)-1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-3-(p-metil-szulfonamido-fenoxi)-piperidin

olvadáspont: 168 °C

$[\alpha]^{20}_D = -32,7^\circ;$

1-(2-p-amino-fenil-etil)-2-(p-amino-fenoxi-metil)-piperidinből az 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-2-(p-metil-szulfonamido-fenoxi-metil)-piperidin;

1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-hexahidro-azepinből az 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-3-(p-metil-szulfonamido-fenoxi)-hexahidro-azepin;

1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi-metil)-piperidinből az 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-3-(p-metil-szulfonamido-fenoxi-metil)-piperidin

olvadáspont: 199-200 °C;

1-(2-p-amino-fenil-etil)-4-(p-amino-fenoxi)-piperidinből az 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-4-(p-metil-szulfonamido-fenoxi)-piperidin

olvadáspont: 182-183 °C;

(+)-1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-pirrolidinből a (+)-1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-3-(p-metil-szulfonamido-fenoxi)-pirrolidin

olvadáspont: 199-200 °C

$[\alpha]^{20}_D = +7,3^\circ$ (dioxán).

11. példa

10 mmól 1-(2-p-amino-fenil-etil)-3-(p-amino-fenoxi)-pirrolidin 45 ml száraz piridinben és 45 ml ecetsav-anhidridben felvett elegyét 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A szuszpenziót jeges hűtés közben vízzel hígítjuk, 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, zavarosodásig 2n nátrium-hidroxid oldattal elegyítjük, és a szokásos módon feldolgozzuk. Metanolból átkristályosítva 1-(2-p-acetamido-fenil-etil)-3-(p-acetamido-fenoxi)-pirrolidint kapunk.

Olvadáspont: 213-214 °C.

A következőkben a gyógyszerkészítmények előállítását mutatjuk be példákkal, amelyek (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiailag alkalmas sóját tartalmazzák.

A példaInjekció előállítása

100 g (I) általános képletű hatóanyag és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 3 l kétszer desztillált vízben felvett oldatát 2 n sósavval pH = 6,5 értékre állítjuk, sterilen szűrjük, injekciós üvegekbe töltjük, liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Minden injekciós üveg 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

B példaSzuppozitórium előállítása

20 mg (I) általános képletű hatóanyagot összeolvasztunk 100 g szójalecitinnel és 1400 g kakóvajjal, formákba öntjük és hagyjuk kihűlni. Minden szuppozitórium 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C példaOldat előállítása

1 g (I) általános képletű hatóanyag, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ és 0,1 g benzalkónium-klorid 940 ml kétszer desztillált vízben felvett oldatát pH = 6,8 értékre állítjuk, 1 l térfogatra feltöltjük és besugárzással sterilizáljuk. Az oldat szemcseppként alkalmazható.

D példaKenőcs előállítása

500 mg (I) általános képletű hatóanyagot aszeptikus körülmények között elkeverünk 99,5 g vazelinrel.

E példaTabletta előállítása

1 kg (I) általános képletű hatóanyag, 4 kg laktóz, 1,2

kg burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát keverékét szokásos módon tablettává préseljük. Egy tabletta 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

F példa

Drazsé előállítása

Az E példában leírtak szerint eljárva tablettákat préselünk, amelyeket ezután szokásos módon egy szacharózból, burgonyakeményítőből, talkumból, tragantból és színezékből álló bevonattal látunk el.

G példa

Kapszula előállítása

2 kg (I) általános képletű hatóanyagot szokásos módon kemény zselatinból készült kapszulákba töltünk oly módon, hogy egy kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmazzon.

H példa

Ampulla előállítása

1 kg (I) általános képletű hatóanyag 60 ml kétszer desztillált vízzel készített oldatát ampullákba töltjük, majd aszeptikus körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk.

Minden ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű ciklikus amin-származékok és ezek fiziológiailag alkalmazható sói, a képletben

Ar és Ar' jelentése egymástól függetlenül szubsztituálatlan vagy -NO₂, -NH₂, -Hal, -CF₃, -A, -NHSO₂A vagy -NHAc képletű csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenilcsoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül oxigénatom vagy közvetlen kötés,

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1 vagy 2,

p értéke 0, 1, 2 vagy 3,

q értéke 2 vagy 3,

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom

Ac jelentése 1-8 szénatomos alkanoilcsoport, 8-10 szénatomos aralkanoilcsoport vagy 7-11 szénatomos aroilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek egyik enantiomerje.

3. 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely lehet:

(a) 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-3-p-metil-

- szulfonamido-fenoxi-piperidin,
- (b) 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-2-(p-metil-szulfonamido-fenoxi-metil)-pirrolidin,
- (c) 1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-p-nitrofenoxi-pirrolidin,
- (d) 1-(2-p-acetamido-fenil-etil)-3-p-acetamido-fenoxi-pirrolidin,
- (e) 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-3-p-metil-szulfonamido-fenoxi-pirrolidin,
- (f) 1-(2-p-nitrofenil-etil)-2-(p-nitrofenoxi-metil)-piperidin,
- (g) 1-(2-p-nitrofenil-etil)-3-p-nitrofenoxi-hexahidro-azepin,
- (h) 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-2-(p-metil-szulfonamido-fenoxi-metil)-piperidin,
- (i) 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-3-p-metil-szulfonamido-fenoxi-hexahidro-azepin,
- (j) 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-4-p-metil-szulfonamido-fenoxi-piperidin,
- (k) 1-(2-p-metil-szulfonamido-fenil-etil)-3-(p-metil-szulfonamido-fenoxi-metil)-piperidin.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben

Ar, Y, m, n és p jelentése a fenti,
egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

Ar, X és q jelentése a fenti,

L jelentése hidroxilcsoport, klóratom, brómatom,
vagy egy reakcióképes, funkcionálisan átalakított
hidroxilcsoport,

vagy Y helyén oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű
vegyületek előállításához egy (IV) általános képletű ve-
gyületet, a képletben

Ar, X, L, m, n, p és q jelentése a fenti,

egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a
képletben

Ar jelentése a fenti,

Z jelentése hidroxilcsoport vagy egy reakcióképes,
funkcionálisan átalakított hidroxilcsoport,
így savas karakterű csoport,

vagy egy (Va) általános képletű vegyületet, a képletben

Ar' és Z jelentése a fenti,

egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a
képletben

Ar, Y, L, m, n, p és q jelentése a fenti,

vagy egy, az (I) általános képletnek megfelelő, de egy vagy
több CH₂ csoport helyett egy vagy több redukálható csoportot
tartalmazó vegyületet (I) általános képletű vegyületté re-
dukálunk, és/vagy az (I) általános képletű vegyületben az Ar
és/vagy Ar' helyén álló csoportot más csoporttá alakítjuk,
és/vagy a bázikus (I) általános képletű vegyületet savval
fiziológiailag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk.

5. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (I) általános képletű vegyületet, és/vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját legalább egy szilárd, folyékony vagy félfolyékony hordozóanyaggal vagy segédanyaggal megfelelő készítménnyé alakítunk.

6. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy annak fiziológiailag alkalmazható sóját tartalmazza.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói alkalmazása gyógyszerkészítmény előállításához.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói alkalmazása betegségek kezelésére.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

Schläfer László

szabadalmi ügyvivő

A köz. reg.



2010/84

1317

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1/1

72294

