

392/89

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

52062-21

50.357/Kz

ELJÁRÁS ÚJ CIKLUSOS, NITROXI-SZUBSZTITUÁLT AZA-ALIFÁS
VEGYÜLETEK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Boehringer Mannheim GmbH, MANNHEIM, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1989. 10. 20.

Elsőbbsége: 1988. 10. 22. (P 38 084.5),

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

K i v o n a t

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű
új ciklusos, nitroxi-szubsztituált aza-alifás vegyületek
- a képletben

n értéke 1 vagy 2,

R jelentése hidrogénatom, H-(1-8 szénatomos alkilén)-,
hidroxi-(1-8 szénatomos alkilén), R^1R^2N -(1-8 szénato-
mos alkilén)-, R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-,
 R^1R^2N -CO-NR³- (1-8 szénatomos alkilén)-, vagy
 R^1R^2N -CO-csoport, amelyekben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó
szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos
1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó
szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos
1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R^2 a szomszédos

1-8 szénatomos alkilcsoport egyik metilénecsoporthal és a nitrogénatommal együtt egy 2-6 szénatomos heteroalifás gyűrűt képezhet,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése vegyértékkötés, vagy $-NR^4-CO-$ vagy $-CO-NR^4$ általános képletű csoport, amelyekben

R^4 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,

B jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-8 szénatomos alkilénecsoporthal, melynek egyik metilénecsoporthal egy 3-7 szénatomos cikloalkilénecsoporthal helyettesítheti -

optikailag aktív alakjaik és fiziológiailag elfogadható sóik előállítására.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is; az (I) általános képletű vegyületek hosszantartó nitrát-szerű hatása miatt ezek a gyógyszerkészítmények szív és keringési megbetegedések megelőzésére és kezelésére alkalmasak.

FE

5392/89

SBG & K
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
és Szabadalmi Iroda
1067 Budapest, Dalmatinás u. 10.
Telefon: 153-3733, 131-4900

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A

50.357/ZE

Eljárás új ciklusos nitroxi-szubsztituált aza-alifás
vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállítására

BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM, NÉMET SZÖVETSÉGI
KÖZTÁRSASÁG

1870
COTD 227/06
AGIK 31/40
COTD 101/12
AGIK 31/40

930

52062--

Feltalálók:

dr. ~~rer. nat.~~ SIMON Herbert, ~~vegyész~~, LAMPERTHEIM,
MICHEL Helmut, ~~vegyészlaboráns~~, MANNHEIM,
dr. ~~rer. nat.~~ SCHULTZ Michael, ~~vegyész~~, MANNHEIM,
dr. ~~med. vet.~~ BARTSCH Wolfgang, ~~farmakológus~~, VIERNHEIM,
NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1989. 10. 20.

Elsőbbsége: 1988. 10. 22. (P 38 36 084.5)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG



A találmány tárgya eljárás az új, (I) általános képletű ciklusos, nitroxi-szubsztituált aza-alifás vegyületek és a hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az új vegyületek (I) általános képletében

n értéke 1 vagy 2,

R jelentése hidrogénatom, H-(1-8 szénatomos alkilén)-, hidroxil-(1-8 szénatomos alkilén), R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-, R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-, R^1R^2N -CO-NR³- (1-8 szénatomos alkilén)-, vagy R^1R^2N -CO-csoport, amelyekben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R² a szomszédos 1-8 szénatomos alkilcsoport egyik metilén-csoportjával és a nitrogénatommal együtt egy 2-6 szénatomos heteroalifás gyűrűt képezhet,

R³ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése vegyértékkötés, vagy -NR⁴-CO- vagy -CO-NR⁴ általános képletű csoport, amelyekben

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,

B jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-8 szénatomos alkilén-csoport, melynek egyik metilén-csoportját egy 3-7 szénatomos cikloalkilén-csoport helyettesítheti, azzal a kikötéssel, hogy R nem jelenthet H_2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-csoportot, és azzal a további kikötéssel, hogy ha A és B egyidejűleg vegyértékkötést jelent és n értéke 2, akkor R nem jelenthet H-(1-8 szénatomos alkilén)-csoportot.

A találmány kiterjed az új vegyületek optikailag aktív alakjaira és fiziológiailag elfogadható sóira is.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknek értékes tulajdonságai vannak; csökkentik a szív oxigénszükségletét, növelik a véráramlást és csökkentik a vérnyomást. Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületeknek különösen tartós nitrát-szerű hatása van. Így a találmány szerinti vegyületek: szív- és keringési megbetegedések - úgymint angina pectoris - megelőzésére és kezelésére alkalmasak.

Az EP-A-0 280 951 számú európai szabadalmi leírásból ismeretesek az (I) általános képletű vegyületekhez hasonló vegyületek, amelyekben R jelentése amino-(1-8 szénatomos alkilén)-CO-csoport. Ezeket a vegyületeket abban a leírásban (IV) általános képlettel jelölik, és kizárólag köztitermék-ként alkalmazzák aril-oxi-amino-propanol-származékok előállításánál; farmakológiai hatásuk ezidáig nem volt ismert.



Az EP-A-101 093 számú európai szabadalmi leírásból (szabadalmas az Ethyl Corp.) diezelhajtóanyagok adalékaiként ismeretesek olyan aza-alifás vegyületek, amelyekben n értéke 2 (piperidin-származékok), A és B jelentése egyaránt vegyértékkötés és R 1-20 szénatomos alkilcsoportot jelent; ezek közül is különösen az 1-metil-3-nitroxi-piperidin és az 1-metil-4-nitroxi-piperidin. Az 1-metil-4-nitroxi-piperidint a 4 405 334 számú USA-beli szabadalmi leírásban (C.A. 100, P 9842 S) is leírják.

A technika állásából ismert vegyületeknek eddig nem írták le farmakológiai hatását, így tehát a találmány körébe tartozik olyan gyógyszerkészítmények előállítása is, amelyek hatóanyagként az ismert vagy új, fenti (I) általános képletű vegyületeket tartalmazzák.

Az R helyettesítő jelentése lehet hidrogénatom, H-(1-8 szénatomos alkilén)-, hidroxil-(1-8 szénatomos alkilén)-, R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-, R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-, R^1R^2N -CO- vagy R^1R^2N -CO-NR³-(1-8 szénatomos alkilén)-csoport. Ezekben belül az 1-8 szénatomos alkiléncsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos 1-8 szénatomos alkiléncsoport, előnyösen metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, pentametilén-, továbbá hexametilén-, heptametilén- vagy oktametilén-csoport. Az 1-8 szénatomos alkiléncsoport lehet elágazó szénláncú és 2-8 - előnyösen 2-5 - szénatomos is, előnyösen például metil-metilén-, 1-metil-etilén-, dimetil-metilén-, 1,1-dimetil-etilén-, 1,1-dimetil-trimetilén-, 1-metil-tri-

metilén-csoport; továbbá például 2,2-dimetil-etilén-, 1-etil-metilén-, 1,1-dimetil-tetrametilén-, 1,2-dimetil-trimetilén-, 2,2-dimetil-trimetilén-, 3,3-dimetil-trimetilén-, 1,1-dimetil-pentametilén-, 1,1-dimetil-hexametilén- vagy 1-metil-tetrametilén-csoport. Az 1-8 szénatomos alkiléncsoport lehet ciklusos és 3-8 - előnyösen 6 - szénatomos is, előnyösen 1,2-, 1,3- vagy 1,4-ciklohexilén-csoport, amelyben a szubsztituensek cisz- vagy transz-helyzetűek lehetnek. Lehet ez a csoport továbbá például metilén-1,2-, -1,3- vagy -1,4-ciklohexilén-csoport, metilén-1,2-, -1,3- vagy -1,4-ciklohexilén-metilén-csoport, etilén-1,2-, -1,3- vagy -1,4-ciklohexilén-csoport, amelyekben a cikloalkiléncsoport cisz- vagy transz-konfigurációjú lehet. További 1-8 szénatomos alkiléncsoportok például az 1,2-ciklopropilén-, metilén-1,2-ciklopropilén-, tetrametilén-1,2-ciklopropilén-, metilén-1,2-ciklopropilén-metilén-, metilén-1,2-ciklopropilén-etilén-, 1,2- vagy 1,3-ciklobutilén-, metilén-1,2- vagy -1,3-ciklobutilén-, tetrametilén-1,2- vagy -1,3-ciklobutilén-, metilén-1,2- vagy -1,3-ciklobutilén-metilén-, metilén-1,2- vagy -1,3-ciklobutilén-etilén-, 1,2- vagy 1,3-ciklopentilén-, metilén-1,2- vagy -1,3-ciklopentilén-metilén-, metilén-1,2- vagy -1,3-ciklopentilén-metilén-, 1,2-, 1,3- vagy 1,4-cikloheptilén-, metilén-1,2-, -1,3- vagy -1,4-cikloheptilén-csoport, amelyekben a cikloalkiléncsoport cisz- vagy transz-konfigurációjú lehet.

R^1 jelenthet hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkil-

csoportot, előnyösen metil-, etil-, n-propil-, izo-propil-, n-butil-, n-pentil-, ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, továbbá például izobutil-, t-butil-, 2-pentil-, 2-hexil- vagy ciklobutilcsoport.

R^2 jelenthet hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoportot, előnyösen metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, n-pentil-, n-hexil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, továbbá például 2-butil-, izobutil-, 2-pentil-, 2-hexil- vagy ciklopropilcsoport. Emellett R^2 az 1-8 szénatomos alkilénecsoport egyik metilénecsoportjával és a szomszédos nitrogénatommal együtt egy 2-6 szénatomos heteroalifás gyűrűt alkothat, ilyen például az aziridin-, azetidín-, pirrolidin-, piperidin- vagy perhidroazepingyűrű.

R^3 jelenthet hidrogénatomot, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoportot, előnyösen metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, n-pentil-, ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot, továbbá például izobutil-, 2-butil-, 2-pentil- vagy 2-hexil-csoportot.

Abban az esetben, ha n értéke 1, az $A-B-ONO_2$ általános képletű csoport a pirrolidingyűrű 2- vagy 3-helyzetében - előnyösen azonban 3-helyzetében - állhat, és abban az esetben, ha n értéke 2, ez a helyettesítő a 2-, 3- vagy 4-helyzetben lehet, amelyek közül a 4-helyzet az előnyös.

R^4 jelentése lehet egyenes, elágazó szénláncú vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport, például metil-,

etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, n-pentil-, ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport.

B jelentése lehet vegyértékkötés, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-8 - előnyösen 2-6 - szénatomos alkiléncsoport, előnyösen etilén-, 1-metil-etilén-, 2-metil-etilén-, trimetilén-, 1-metil-trimetilén-, 3-metil-trimetilén-, tetrametilén-, pentametilén-, 1-metil-tetrametilén-, 1-etil-trimetilén-, hexametilén-, 1-metil-pentametilén-, 1-etil-tetrametilén-, 1-n-propil-trimetilén-, 1,1-dimetil-etilén-csoport, továbbá például dimetil-metilén-, 1,1-dimetil-trimetilén-, 2,2-dimetil-trimetilén-, 2,2-dimetil-tetrametilén- vagy 1,1-dimetil-hexametilén-csoport.

Abban az esetben, ha a B lánc egyik metiléncsoportját egy cikloalkiléncsoport helyettesíti, úgy az előnyösen 1,2-, 1,3- vagy 1,4-ciklohexiléncsoport, amelyekben a cikloalkiléncsoport cisz- vagy transz-konfigurációjú.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok, amelyeknek képletében

R jelentése hidrogénatom; H-(1-3 szénatomos alkilén)-csoport, például metil-, etil-, n-propil- vagy izopropilcsoport; HO-(1-3 szénatomos alkilén)-csoport, például 2-hidroxipropil-csoport; R^1R^2N -(1-3 szénatomos alkilén)-csoport, például amino-etilén- vagy amino-propilén-csoport; R^1R^2N -(1-5 szénatomos alkilén)-CO-csoport, például amino-metil-karbonil-, dimetil-amino-metil-karbonil-, (2-amino-1-metil)-etil-karbonil-, 2-amino-etil-karbonil-,

2-(N,N-dimetil-amino)-etil-karbonil-, (3-amino-3-metil)-butil-karbonil-, 1-amino-etil-karbonil- vagy (2-amino-2-metil)-propil-karbonil-csoport; $R^1R^2N-CO-NR^3$ -(1-3 szénatomos alkilén)-csoport, például amino-karbonil-amino-etil-csoport; vagy R^1R^2N-CO -csoport, például izopropil-amino-karbonil- vagy amino-karbonil-csoport,

R^1 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil-, etil- vagy izopropilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy egyenes szénláncú 1-3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil-, vagy etilcsoport, vagy R^2 egy szomszédos alkiléncsoport egyik metilén-csoportjával és a nitrogénatommal együtt piperidinyűrűt képez,

R^3 jelentése hidrogénatom,

A jelentése vegyértékkötés vagy -NH-CO- vagy -CO-NH-csoport,

B jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-5 szénatomos alkiléncsoport, mint például metilén-, etilén-, trimetilén- vagy 1,1-dimetil-etilén-csoport, vagy 1,4-ciklohexiléncsoport.

A találmány szerinti vegyületeket szokásosan napi 20-500 mg mennyiségben alkalmazzuk 75 kg testtömegre számítva. Előnyösen napi 1-2 alkalommal 1-2 10-300 mg hatóanyagtartalmú tablettát adunk be. A tablettá nyújtott hatóanyagfelszabadítású is lehet, mely esetben naponta csak egyszer 1-2, 20-600 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát

kell beadni. A hatóanyagot injekció alakjában naponta 1-8-szor vagy tartós infúzió alakjában is beadhatjuk, ekkor szokásosan napi 5-200 mg-ot adagolunk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket önmagukban ismert módon állíthatjuk elő a következőképpen:

a/ (II) általános képletű vegyületet - a képletben R, n, A és B jelentése a fenti - nitrátészter-képző reakciónak vetünk alá, vagy

b/ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében A jelentése $-NR^4-CO$ -csoport, (III) általános képletű vegyületet - a képletben R, R^4 és n jelentése a fenti - $Z-CO-B-ONO_2$ általános képletű vegyülettel - a képletben B jelentése a fenti, Z jelentése nukleofug csoport - reagáltatunk, vagy

c/ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében A jelentése $-CO-NR^4$ csoport, (V) általános képletű vegyületet - a képletben R, Z és n jelentése a fenti - $HNR^4-B-ONO_2$ általános képletű vegyülettel - a képletben R^4 és B jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

d/ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R jelentése hidrogénatomtól eltérő, (VII) általános képletű vegyületet - a képletben A, B és n jelentése a fenti - R-Z általános képletű vegyülettel - a képletben R és Z jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

e/ olyan (I) általános képletű vegyületek előállí-

tására, amelyeknek képletében R jelentése R^1R^2N-CO- -csoport, (VII) általános képletű vegyületet - a képletben A, B és n jelentése a fenti - $R^2-N=C=O$ általános képletű izocianáttal vagy $R^2-NH-CO-Hal$ általános képletű halogén-hangyasav-származékkal - a képletekben R^2 jelentése a fenti, Hal jelentése klór- vagy bróm-atom - reagáltatunk, vagy

f/ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R jelentése $HR^2N-CO-NR^3-$ -(1-8 szénatomos alkilén)-csoport, (IX) általános képletű vegyületet - a képletben R^3 , A, B és n jelentése a fenti - $R^2-N=C=O$ általános képletű izocianáttal vagy $R^2-NH-CO-Hal$ általános képletű halogén-hangyasav-származékkal - a képletekben R^2 jelentése a fenti, Hal jelentése klór- vagy brómatom - reagáltatunk.

Azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyekben R jelentése amino-(1-8 szénatomos alkilén)-CO-csoporttól eltérő, új vegyületek. Azok a vegyületek, amelyekben R jelentése amino-(1-8 szénatomos alkilén)-CO-csoport, ismertek a 280 951 számú európai szabadalmi leírásból, ahol őket (XIII) általános képlettel jelölik.

Találmányunk tárgyát képezi továbbá a köztitermék-ként alkalmazható (II) általános képletű vegyületek, valamint optikailag aktív alakjaik is - e képletben

- n értéke 1 vagy 2,
- R jelentése hidrogénatom, H-(1-8 szénatomos alkilén)-, hidroxí-(1-8 szénatomos alkilén), R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-, R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-, R^1R^2N -CO-NR - (1-8 szénatomos alkilén)-, vagy R^1R^2N -CO-csoport, amelyekben
- R^1 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R^2 a szomszédos 1-8 szénatomos alkilcsoport egyik metilén-csoportjával és a nitrogénatommal együtt egy 2-6 szénatomos heteroalifás gyűrűt képezhet,
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- A jelentése vegyértékkötés, vagy $-NR^4-CO-$ vagy $-CO-NR^4$ általános képletű csoport, amelyekben
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- B jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-8 szénatomos alkilén-csoport, melynek egyik metilén-csoportját egy 3-7 szénatomos cikloalkilén-csoport helyettesítheti,

azzal a kikötéssel, hogy R nem jelenthet H_2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-csoportot, és azzal a további kikötéssel, hogy R jelentése hidrogénatomtól vagy H-(1-8 szénatomos alkilén)-csoporttól eltérő, ha A jelentése vegyértékkötés és B jelentése vegyértékkötés vagy 1-2 szénatomos alkiléncsoport.

Az EP-A-280 951 számú európai szabadalmi leírásból ismeretesek azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyeknek képletében R jelentése R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-csoport. Azokat a vegyületeket, amelyeknek képletében R jelentése hidrogénatom vagy H-(1-8 szénatomos alkilén)-csoport, A jelentése vegyértékkötés és B jelentése vegyértékkötés vagy 1-2 szénatomos alkiléncsoport, a következő helyeken ismertetik: Chem. Abstr. 97, (13), 1982, 109 228j; Chem. Abstr. 103, (17), 1985, 141 658y; Chem. Abstr. 104, (11), 1986, 88 398k.

A (II) általános képletű vegyületeket önmagában ismert eljárásokkal állíthatjuk elő a következőképpen:

A/ olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében A jelentése $-NR^4-CO-$ képletű csoport,

A1/ (III) általános képletű vegyületet - a képletben R, R^4 és n jelentése a fenti - Z-CO-B-OH általános képletű vegyülettel - a képletben Z és B jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

A2/ (III) általános képletű vegyületet - a képletben R, R^4 és n jelentése a fenti - Z-CO-B-O-W általános képletű vegyülettel - a képletben Z és B jelentése a fenti,

W jelentése védőcsoport - reagáltatunk, majd a W védőcsoportot lehasítjuk, vagy

A3/ (III) általános képletű vegyületet - a képletben R, R⁴ és n jelentése a fenti - (XII) általános képletű laktonnal - a képletben B jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

A4/ (XIII) általános képletű vegyületet - a képletben A, B és n jelentése a fenti - R-Z általános képletű vegyülettel - a képletben R és Z jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

A5/ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R az R¹R²N- csoportot tartalmazza, (XIII) általános képletű vegyületet - a képletben A, B és n jelentése a fenti - V-R"-Z általános képletű vegyülettel - a képletben Z jelentése a fenti, R" jelentése 1-8 szénatomos alkilén-, (1-8 szénatomos alkilén)-CO- vagy 1-8 szénatomos alkilén-CO-NR³-(1-8 szénatomos alkilén)-csoport és V jelentése R¹R²N-csoporttá átalakítható védőcsoport - reagáltatunk, vagy

B/ olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében A jelentése -CO-NR⁴ képletű csoport,

B1/ (V) általános képletű vegyületet - a képletben R, Z és n jelentése a fenti - HNR⁴-B-OH általános képletű vegyülettel - a képletben R⁴ és B jelentése a fenti - reagáltatunk, vagy

B2/ (V) általános képletű vegyületet - a képletben R, Z és n jelentése a fenti - HNR⁴-B-O-W általános képletű vegyülettel - a képletben R⁴, B és W jelentése a fenti - rea-

gáltatunk, majd a W védőcsoportot lehasítjuk.

A (II), Z-CO-B-OH, (XIII) vagy $\text{HNR}^4\text{-B-OH}$ általános képletű vegyületek nitrátészter-képző reakcióját úgy hajthatjuk végre, hogy egy nitrátészter-képző reagenssel, úgymint füstölgő salétromsavval, füstölgő salétromsav és ecetsavanhidrid keverékével vagy füstölgő salétromsav és tömény kénsav keverékével kezeljük őket alacsony hőmérsékleten, közömbös oldószer jelenlétében vagy anélkül. A reakcióhőmérséklet szobahőfok és $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ között, a reakciópartnerek mólaránya 1 és 10 között van.

Egy másik módszer a nitrátészter-képzési reakció végrehajtására az, hogy egy (II), Z-CO-B-OH, (XIII) vagy $\text{HNR}^4\text{-B-OH}$ általános képletű vegyület alifás hidroxicsoportját szelektíven egy halogénatommal vagy alkil- vagy aril-szulfonsav-észter-csoporttal helyettesítjük és ezután a reakcióterméket például ezüst-nitráttal vagy tetrabutil-ammónium-nitráttal reagáltatjuk oldószer jelenlétében vagy anélkül, szobahőmérséklet és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten. A halogénvegyület és az ezüst-nitrát közötti reakcióban a mólarány 1-10 lehet.

A Z nukleofug csoport lehet alkoholát-, tozilát-, mezilát-, halogenid- vagy alkil-karboxilát-csoport. A megfelelő Z-CO-B-ONO₂, (V), R-Z, Z-CO-B-OH, Z-CO-B-O-W vagy V-R"-Z általános képletű aktivált karbonsavak ezért észterek, karbonsav-halogenidjeik vagy -anhidridjeik formájában vannak. A karbonsavak aktiválását azonban aktiváló reagensekkel, úgymint N,N'-karbonil-diimidazollal, N,N'-diklohexil-karbodiimiddel, 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-

-karbodiimid, 1-alkil-2-halogén-piridíniumsókkal is végezhetjük. Ha az R-Z vagy a V-R"-Z általános képletű vegyület nem karbonsavszármazék, akkor halogenid, tozilát vagy mezilát formájában lehetnek. A reakciópartnerek közötti mólarány 1 és 100 közötti lehet.

W védőcsoportként túlnyomórészt acetyl csoportot alkalmazunk. Emellett használunk azonban tetrahidropiranyl-, benzil- vagy benzoilcsoportot is. A lehasítást szokásosan savas vagy bázisos, vizes vagy alkoholos oldatban végezzük.

A V védőcsoport lehet például nitrocsoport, azidocsoport, benzilcsoport vagy benziloxi-karbonil-csoport, vagy 1 vagy 2 benzilcsoporttal védett aminocsoport. Ezenkívül V egy nukleofug csoport, például halogenid, mezilát vagy tozilát is lehet, amelyeket benzilcsoporttal védett primer és szekunder aminokkal vagy R^1R^2NH általános képletű aminokkal reagáltatunk. A nitrocsoport redukálására számos eljárás alkalmazható: így például cinkkel sósavban, vassal sósavban, lítium-alumínium-hidriddel éterben, nátrium-bór-hidriddel alkoholban, ammónium-formiáttal nemesfémkatalizátor, úgymint palládium vagy platina jelenlétében szervetlen szulfidokkal, így nátrium-hidrogén-szulfiddal, ammónium-szulfiddal vagy dinátrium-ditionittal vizes és/vagy alkoholos oldatban, vagy katalitikus hidrogénezéssel olyan katalizátorokkal, mint a platina-dioxid, palládium vagy Raney-nikkel, előnyösen alkoholos oldószerben, úgymint metanolban vagy etanolban, 1-200 bar nyomáson. A hőmérséklet $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ között, előnyösen szobahőmérséklet és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ között lehet. Az aminok reagáltatását halogenidekkel, mezilátokkal

tozilátokkal oldószer jelenlétében vagy anélkül végezzük 0 és 150 °C között, előnyösen 20 és 80 °C között. Az oldószer lehet például metanol, etanol, propanol, izopropanol, éter- úgymint dietil-éter, diizopropil-éter, t-butil-metil-éter vagy tetrahidrofurán - vagy aromás oldószer - úgymint toluol vagy xilol. A reakciópartnerek mólaránya nem kritikus tényező; 1 és 100 közötti mólarányt alkalmazhatunk. Adott esetben a reakciót növelt nyomáson is végezhetjük. A benzil védőcsoportok lehasítását hidrogenolitikusan végezzük egy szerves oldószer és/vagy víz, valamint katalizátorként szénhordozós palládium jelenlétében. A hőmérséklet szobahőfok és 250 °C, előnyösen szobahőfok és 60 °C között lehet, a hidrogénnyomás 1 és 300 bar, előnyösen 1 és 5 bar közötti lehet.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületekben lehetnek aszimmetrikus szénatomok. A találmány körébe tartozik az (I) és (II) általános képletű vegyületek valamennyi lehetséges racemátja és diasztereomerkeveréke, és valamennyi optikailag aktív formája is.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket farmakológiailag elfogadható sóikká alakíthatjuk úgy, hogy reagáltatjuk őket - előnyösen szerves oldószerben - egy szervetlen vagy szerves sav, úgymint sósav, hidrogénbromid, salétromsav, foszforsav, kénsav, hangyasav, ecetsav, propionsav, oxálsav, fumársav, maleinsav, borostyánkősav, adipinsav, benzoésav, szalicilsav, o-acetoxibenzoésav, fahéjsav, naftoesav, mandulasav, citromsav, almasav, borkősav, aszparaginsav, glutaminsav, metán-

szulfonsav, p-toluolszulfonsav vagy ciklohexil-szulfaminsav egyenértéknyi mennyiségével.

Az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat beadhatjuk folyékony vagy szilárd formában, enterálisan vagy parenterálisan. Injekciós közegként előnyösen vizet alkalmazunk, amely az injekciós oldatoknál szokásos adalékokat, úgymint stabilizálószer, oldékonyságnövelőt vagy puffert tartalmaz. Ilyen adalékok például a tartarát- vagy citrát-puffer, etanol, komplexképzők (mint etilén-diamin-tetracetsav vagy ennek nem mérgező sói), nagymolekulatömegű polimerek (úgymint folyékony polietilén-oxid) viszkozitásszabályozásra. Szilárd hordozók például a keményítő, laktóz, mannit, metil-cellulóz, talkum, finomszemcsés kvasavak, nagyobb molekulájú zsírsavak (úgymint sztearinsav), zselatin, agar-agar, kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, állati és növényi zsírok és szilárd nagymolekulájú polimerek (úgymint polietilén-glikolok). Az orálisan alkalmazható készítmények kivánt esetben ízesítő- és édesítőszeret is tartalmazhatnak.

A példákban ismertetetteken kívül különösen előnyösek a következő vegyületek, valamint hidroxiszármazék közti-termékeik:

N-(3-nitroxipropil)-pirrolidin-2-karboxamid

1-metil-N-(2-metil-1-nitroxipropil)-piperidin-2-karboxamid

1-metil-N-(3-nitroxipropil)-piperidin-2-karboxamid

1-metil-N-(2-metil-1-nitroxipropil)-piperidin-3-karboxamid

1-metil-N-(3-nitroxi-propil)-piperidin-3-karboxamid
 1-metil-N-(4-nitroxi-2-metil-2-butyl)-piperidin-3-
 -karboxamid
 1-metil-N-(1-nitroxi-2-metil-2-propil)-piperidin-4-
 -karboxamid
 1-metil-N-(1-nitroxi-3-metil-3-butyl)-piperidin-4-karbox-
 amid
 2-nitroxi-N-(piperidin-4-il)-propionsavamid
 2-metil-2-nitroxi-N-(piperidin-4-il)-propionsavamid
 2,2-dimetil-3-nitroxi-N-(piperidin-4-il)-propionsavamid
 2-nitroxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-propionsavamid
 2-metil-2-nitroxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-propionsav-
 amid
 transz-N-(2-nitroxi-ciklohexil)-pirrolidin-2-karboxamid
 transz-N-(4-nitroxi-ciklohexil)-pirrolidin-2-karboxamid
 transz-1-metil-N-(4-nitroxi-ciklohexil)-piperidin-2-
 -karboxamid
 transz-1-metil-N-(4-nitroxi-ciklohexil)-piperidin-3-
 -karboxamid
 transz-1-metil-N-(82-nitroxi-ciklohexil)-piperidin-4-
 -karboxamid
 transz-1-metil-N-(4-nitroxi-ciklohexil)-piperidin-4-
 -karboxamid
 cisz-1-metil-N-(4-nitroxi-ciklohexil)-piperidin-4-karbox-
 amid
 transz-1-metil-N-(4-nitroxi-ciklohexil-metil)-piperidin-4-
 -karboxamid
 cisz-1-metil-N-(4-nitroxi-ciklohexil-metil)-piperidin-4-
 -karboxamid

transz-1-metil-N-/4-(nitroxi-metil)-ciklohexil/-piperidin-
-4-karboxamid
cisz-1-metil-N-/4-(nitroxi-metil)-ciklohexil/-piperidin-
-4-karboxamid
transz-4-nitroxi-N-(piperidin-4-il)-ciklohexánkarboxamid
cisz-4-nitroxi-N-(piperidin-4-il)-ciklohexánkarboxamid
cisz-2-(4-nitroxi-ciklohexil)-n-(piperidin-4-il)-acetamid
cisz-4-nitroxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-ciklohexánkarbox-
amid
cisz-2-(4-nitroxi-ciklohexil)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-
-acetamid
2-amino-ecetsav-/4-(nitroxi-metil)/-piperidid
2-amino-ecetsav-/4-(2-nitroxi-etil)/-piperidid
2-amino-ecetsav-/4-(1-nitroxi-etil)/-piperidid
2-(dimetil-amino)-ecetsav-/4-(nitroxi-metil)/-piperidid
2-(dimetil-amino)-ecetsav-/4-(2-nitroxi-etil)/-piperidid
2-(dimetil-amino)-ecetsav-/4-(1-nitroxi-etil)/-piperidid
L-2-amino-propionsav-(4-nitroxi)-piperidid
L-2-amino-propionsav-/4-(nitroxi-metil)/-piperidid
L-2-amino-propionsav-/4-(2-nitroxi-etil)/-piperidid
3-amino-3-metil-vaajsav-(4-nitroxi)-piperidid
3-(dimetil-amino)-propionsav-/4-(nitroxi-metil)/-piperidid
3-(dimetil-amino)-propionsav-/4-(2-nitroxi-etil)/-piperidid
3-amino-3-metil-vaajsav-/4-(nitroxi-metil)/-piperidid
3-amino-3-metil-vaajsav-/4-(2-nitroxi-etil)/-piperidid
1-metil-piperidin-2-karbonsav-/4-(nitroxi-metil)/-piperidid
1-metil-piperidin-3-karbonsav-/4-(nitroxi-metil)/-piperidid
piperidin-4-karbonsav-/4-(nitroxi-metil)/-piperidid

piperidin-4-karbonsav-/4-(2-nitroxi-etil)/-piperidid
1-metil-piperidin-4-karbonsav-/4-(nitroxi-metil)/-
-piperazid
1-metil-piperidin-4-karbonsav-/4-(2-nitroxi-etil)/-piperidid
4-nitroxi-1-(2-propil)-piperidin

A találmány szerinti megoldást a következő példák-
kal szemléltetjük közelebbről.

1. példa

1-metil-N-(2-nitroxi-etil)-piperidin-4-karboxamid-
-fumarát

10,2 g 1-metil-N-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-
-karboxamidot keverés közben -10°C és -5°C közötti hőmér-
sékleten hozzáadunk 23 ml 100 %-os salétromsavhoz. A reak-
cióoldatot még 2 órát keverjük 5°C -on, majd hozzáadunk
300 ml metilén-kloridot és 76 g kálium-karbonát x 1,5 H_2O -dal
semlegesítjük. Az elegyet 18 órát keverjük szobahőmérsékleten,
leszívátjuk és a szűrletet csökkentett nyomáson 20°C -on
besűrítjük.

A 11,2 g maradékot feloldjuk etanolban. 2,8 g fumár-
savat adunk hozzá, így a cím szerinti vegyület fumarátjának
5,9 g-ját (47 %) kapjuk; op.: $123-127^{\circ}\text{C}$.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

1) 1-metil-N-(3-nitroxi-propil)-piperidin-4-karboxamid-
-fumarát 1-metil-N-(3-hidroxi-propil)-piperidin-4-
-karboxamid-oxalátból

kitermelés: 31 %; oldószer: etanol; op.: $111-113^{\circ}\text{C}$.

- 2) N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-nitroxi-vajsavamid-
-fumarát N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-hidroxi-
-vajsav-oxalátból
kitermelés: 70 %; oldószer: etil-acetát; op. 120-125 °C.
- 3) transz-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-nitroxi-ciklo-
hexánkarboxamid transz-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-
-hidroxi-ciklohexánkarboxamid-oxalátból
kitermelés: 65 %; oldószer: diklór-metán; op.: 181-183 °C.
- 4) 4-nitroxi-piperidin-fumarát 4-hidroxi-piperidin-oxalátból
kitermelés: 39 %; oldószer: etil-acetát; op.: 180-185 °C.
- 5) 2-amino-ecetsav-(4-nitroxi)-piperidid-fumarát 2-amino-
-ecetsav-(4-hidroxi)-piperidid-oxalátból
kitermelés: 73 %; oldószer: etil-acetát; op.: 112-115 °C.
- 6) 2-(dimetil-amino)-ecetsav-(4-nitroxi)-piperidid-oxalát
2-(dimetil-amino)-ecetsav-(4-hidroxi)-piperidid-oxalátból
kitermelés: 61 %; oldószer: 2-propanol; op.: 160-162 °C.
- 7) 2-amino-2-metil-propionsav-(4-nitroxi)-piperidid-fumarát
2-amino-2-metil-propionsav-(4-hidroxi)-piperidid-oxalátból
kitermelés: 48 %; oldószer: etanol; op.: 185 °C.
- 8) 2-amino-2-metil-propionsav-(4-nitroxi-metil)-piperidid-
-fumarát 2-amino-2-metil-propionsav-(4-hidroxi-metil)-
-piperidid-oxalátból
kitermelés: 50 %; oldószer: etanol; op.: 103-105 °C.
- 9) 2-amino-2-metil-propionsav-/4-(2-nitroxi-etil)/-piperidid-
-fumarát 2-amino-2-metil-propionsav-/4-(2-hidroxi-etil)/-
-piperidid-oxalátból
kitermelés: 53 %; oldószer: etanol; op.: 155-157 °C.



- 10) 3-amino-propionsav-(4-nitroxi)-piperidid-fumarát
3-amino-propionsav-(4-hidroxi)-piperidid-oxalátból
kitermelés: 64 %; oldószer: etanol; op.: 141-142 °C.
- 11) 3-amino-propionsav-(4-nitroxi-metil)-piperidid-fumarát
3-amino-propionsav-(4-hidroxi-metil)-piperidid-oxalátból
kitermelés: 64 %; oldószer: etanol; op.: 141-142 °C.
- 12) 3-(dimetil-amino)-propionsav-(4-nitroxi)-piperidid-
-oxalát 3-(dimetil-amino)-propionsav-(4-hidroxi)-piperidid-
-oxalátból
kitermelés: 29 %; oldószer: 2-propanol; op.: 130-132 °C.
- 13) 4-amino-4-metil-valeriánsav-(4-nitroxi)-piperidid-fumarát
4-amino-4-metil-valeriánsav-(4-hidroxi)-piperidid-oxalát-
ból
kitermelés: 53 %; oldószer: etil-acetát; op.: 263-265 °C.
- 14) 4-amino-4-metil-valeriánsav-(4-nitroxi-metil)-piperidid-
-fumarát 4-amino-4-metil-valeriánsav-(4-hidroxi-metil)-
-piperidid-oxalátból
kitermelés: 28 %; oldószer: etil-acetát/aceton; op.: 142-145 °C.
- 15) 1-(2-amino-etil)-4-nitroxi-piperidin-fumarát 1-(2-amino-
-etil)-4-hidroxi-piperidin-oxalátból
kitermelés: 60 %; oldószer: etanol; op.: 167 °C.
- 16) 1-(2-amino-etil)-4-(nitroxi-metil)-piperidin-difumarát
1-(2-amino-etil)-4-(hidroxi-metil)-piperidin-oxalátból
kitermelés: 35 %; oldószer: etanol; op.: 150-153 °C.

- 17) 1-(3-amino-propil)-4-nitroxi-piperidin-fumarát
 1-(3-amino-propil)-4-hidroxi-piperidin-oxalátból
 kitermelés: 35 %; oldószer: etanol; op.: 150-154 °C.
- 18) 1-(3-amino-propil)-4-(nitroxi-metil)-piperidin-fumarát
 1-(3-amino-propil)-4-(hidroxi-metil)-piperidin-oxalátból
 kitermelés: 40 %; oldószer: etanol; op.: 128-130 °C.
- 19) 2,2-dimetil-3-nitroxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-
 -propionsavamid-fumarát 2,2-dimetil-3-hidroxi-N-(1-
 -metil-piperidin-4-il)-propionsavamid-oxalátból
 kitermelés: 20 %; oldószer: etanol; op.: 180-183 °C.
- 20) 5-nitroxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-valeriánsav-
 amid-fumarát 5-hidroxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-
 -valeriánsavamid-oxalátból
 kitermelés: 15 %; oldószer: etanol; op.: 102-106 °C.
- 21) 1-(2-amino-etil)-4-(2-nitroxi-etil)-piperidin-difumarát
 1-(2-amino-etil)-4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-oxalátból
 kitermelés: 20 %; oldószer: etanol; op.: 140-142 °C.
- 22) (S)-N-(2-nitroxi-etil)-pirrolidin-2-karboxamid-fumarát
 (S)-N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-karboxamid-oxalátból
 kitermelés: 25 %; oldószer: etanol; op.: 125-126 °C.
- 23) 1-metil-N-(2-nitroxi-etil)-piperidin-2-karboxamid-
 -fumarát 1-metil-N-(2-hidroxi-etil)-piperidin-2-
 -karboxamidból
 kitermelés: 45 %; oldószer: etanol; op.: 120-122 °C.

- 24) 1-metil-N-(2-nitroxi-etil)-piperidin-3-karboxamid-
-fumarát 1-metil-N-(2-hidroxi-etil)-piperidin-3-
-karboxamid-oxalátból
kitermelés: 56 %; oldószer: etanol; op.: 99-102 °C.
- 25) 3-amino-propionsav-/4-(2-nitroxi-etil)/-piperidid-
-fumarát 3-amino-propionsav-/4-(2-hidroxi-etil)/-
-piperidid-oxalátból
kitermelés: 11 %; oldószer: etanol; op.: 128-130 °C.
- 26) 4-amino-4-metil-valeriánsav-/4-(2-nitroxi-etil)/-
-piperidid-fumarát 4-amino-4-metil-valeriánsav-/4-(2-
-hidroxi-metil)/-piperididből
kitermelés: 70 %; oldószer: etanol; op.: 150-152 °C.
- 27) piperidin-4-karbonsav-(4-nitroxi)-piperidid-fumarát
piperidin-4-karbonsav-(4-hidroxi)-piperididből
kitermelés: 60 %; oldószer: etanol; op.: 164-168 °C.
- 28) 4-(2-nitroxi-etil)-piperidin-ciklaminát 4-(2-
-hidroxi-etil)-piperidin-oxalátból
kitermelés: 60 %; oldószer: etil-acetát; op.: 82-83 °C.
- 29) 2-(2-nitroxi-etil)-piperidin-ciklaminát 2-(2-hidroxi-
-etil)-piperidin-oxalátból
kitermelés: 90 %; oldószer: etil-acetát; op.: 131-133 °C.
- 30) 4-nitroxi-vajsav-N-(piperidin-4-il)-amid-ciklaminát
4-hidroxi-vajsav-N-(piperidin-4-il)-amidből
kitermelés: 15 %, oldószer: etil-acetát/etanol;
op.: 113-115 °C.

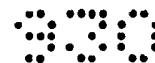


- 31) 2-(dimetil-amino)-ecetsav-(4-nitroxi-metil)-
-piperidid-fumarát 2-(dimetil-amino)-ecetsav-
-(4-hidroxi-metil)-piperidid-oxalátból
kitermelés: 73 %; oldószer: etanol; op.: 133-135 °C.
- 32) transz-4-nitroxi-ciklohexán-karbonsav-N-(piperidin-
-4-il)-amid-ciklaminát transz-4-hidroxi-ciklohexán-
karbonsav-N-(piperidin-4-il)-amidből
kitermelés: 27 %; oldószer: dietil-éter; op.: 153-155 °C.
- 33) 1-n-butyl-N-(2-nitroxi-etyl)-piperidin-4-karboxamid-
-fumarát 1-(n-butyl)-N-(2-hidroxi-etyl)-piperidin-4-
-karboxamidből
kitermelés: 63 %; oldószer: etanol/dietil-éter;
op.: 109-110 °C.
- 34) 1-(2-metil-1-propil)-N-(2-nitroxi-etyl)-piperidin-4-
-karboxamid-fumarát 1-(2-metil-1-propil)-N-(2-hidroxi-
-etyl)-piperidin-4-karboxamidből
kitermelés: 55 %; oldószer: etanol; op.: 119-121 °C.
- 35) 1-metil-piperidin-4-karbonsav-(4-nitroxi)-piperidid-
-fumarát 1-metil-piperidin-4-karbonsav-(4-hidroxi)-
-piperididből
kitermelés: 74 %; oldószer: etanol; op.: 173-175 °C.

2. példa

4-nitroxi-metil-piperidin-nitrát

5,8 g 4-hidroxi-metil-piperidint feloldunk 100 ml acetonitrilben és az oldatot -25 °C-ra hűtjük. A bázist 3,1 ml 100 %-os salétromsav hozzáadásával salétromsavas



sójává alakítjuk. Ehhez az oldathoz frissen készített acetyl-nitrát oldatot adunk (9,5 ml ecetsavanhidridből és 4,2 ml 100 %-os salétromsavból 40 ml acetonitrilben -25 °C-on) és még 3 órát keverjük ezen a hőmérsékleten. A reakcióoldatot 300 ml diizopropil-éterrel hígítjuk, a kristályokat leszívátjuk és dietil-éterrel mossuk, így a cím szerinti vegyület nitrátjának 9,5 g-ját (82 %) kapjuk; olvadáspontja 64-65 °C.

3. példa

1-(izopropil-amino-karbonil)-4-nitroxi-piperidin

7 g 4-nitroxi-piperidint feloldunk 25 ml etil-acetátban és jeges vizes hűtés közben 0-5 °C-on elegyítjük 5,2 ml izopropil-izocianáttal. Az elegyet 2 órát keverjük 10 °C-on és csökkentett nyomáson besűrítjük, a maradékot éterben felvesszük, a kicsapódó kristályokat leszívátjuk. 6,6 g (60 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 93-95 °C.

4. példa

1-(amino-karbonil)-4-nitroxi-piperidin

7,1 g 4-nitroxi-piperidint feloldunk 60 ml vízben és 30 ml metanolban és elegyítjük 16,2 g kálium-cianáttal. Hozzácsöpögtetünk 12 ml jégecetet, majd még 4 órát keverjük szobahőfokon. 100 ml etil-acetát hozzáadásával kicsapjuk a szervetlen sókat, leszívátjuk, a szerves fázist elválasztjuk a vizes fázistól és nátrium-szulfáttal szárítjuk. Leszívás után csökkentett nyomáson besűrítjük, a maradékot éterrel eldörzsöljük és a kristályokat leszívátjuk. 8,3 g (89 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadás-



pontja 110-111 °C.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

- 1) 1-(amino-karbonil)-4-(nitroxi-metil)-piperidin
4-(nitroxi-metil)-piperidinből és kálium-cianátból
kitermelés: 55 %; oldószer: dietil-éter; op.: 95-97 °C.
- 2) 1-(amino-karbonil)-4-(2-nitroxi-etil)-piperidin
4-(2-nitroxi-etil)-piperidinből és kálium-cianátból
kitermelés: 75 %; oldószer: dietil-éter, op.: 74-76 °C.
- 3) N-/1-(amino-karbonil)-piperidin-4-il/-4-nitroxi-vaajsav-
amid 4-nitroxi-vaajsav-(piperidin-4-il)-amidből
kitermelés: 25 %; oldószer: etanol; op.: 106-107 °C.
- 4) N-/1-(amino-karbonil)-piperidin-4-il/-2,2-dimetil-3-
-nitroxi-propionsavamid 2,2-dimetil-3-nitroxi-propion-
sav-(piperidin-4-il)-amidből
kitermelés: 83 %; oldószer: etil-acetát; op.: 142-143 °C.
- 5) N-/1-(amino-karbonil)-piperidin-4-il/-5-nitroxi-valerián-
savamid 5-nitroxi-valeriánsav-(piperidin-4-il)-amidből
kitermelés: 49 %; oldószer: etil-acetát/dietil-éter;
op.: 117-118 °C.
- 6) transz-N-/1-(amino-karbonil)-piperidin-4-il/-4-nitroxi-
-ciklohexánkarboxamid transz-4-nitroxi-ciklohexán-
karbonsav-(piperidin-4-il)-amidből
kitermelés: 25 %; oldószer: etanol; op.: 187-188 °C.



5. példa

1-/2-(amino-karbonil-amino)-etil/-4-nitroxi- -piperidin

1,53 g 1-/2-amino-etil/-4-nitroxi-piperidin-fumarátot feloldunk 15 ml metanolban és 5 ml vízben. Az oldathoz 1,62 g kálium-cianátot adunk és 10 percig keverjük szobahőfokon. Ezután hozzáadunk 0,6 ml ecetsavat és egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten, majd csökkentett nyomáson besűrítjük, a maradékot vízben oldjuk, és a pH-t kálium-karbonát hozzáadásával 10-re állítjuk be. Ezután etil-acetáttal extraháljuk és nátrium-szulfáttal szárítjuk, besűrítjük, a maradékot éterrel eldörzsöljük, és a keletkezett kristályokat leszívátjuk. 1 g (86 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 114-116 °C.

6. példa

1-etil-4-nitroxi-piperidin-fumarát

6,9 g 4-nitroxi-piperidint feloldunk 50 ml acetonban, 13,8 g kálium-karbonáttal és 6,1 ml etil-jodiddal elegyítjük és 18 órát keverjük szobahőfokon. Leszívás után a szűrletet besűrítjük, a maradékot etil-acetátban feloldjuk, nátrium-klorid oldattal kétszer extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk. A leszívás és besűrítés után 2,7 g fumársav hozzáadásával sóvá alakítjuk. Leszívás után a cím szerinti termék fumarátjának 2,6 g-ját (23 %) kapjuk, melynek olvadáspontja 131-134 °C.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:



- 1) 4-nitroxi-1-propil-piperidin-fumarát 4-nitroxi-piperidinből és n-propil-jodidból
kitermelés: 30 %; oldószer: etanol; op.: 122-125 °C.
- 2) 4-nitroxi-vaajsav-N-(1-propil-piperidin-4-il)-amid-fumarát 4-nitroxi-vaajsav-N-(piperidin-4-il)-amidből és n-propil-jodidból
kitermelés: 10 %; oldószer: etil-acetát, op.: 100-102 °C.
- 3) 4-nitroxi-1-hexil-piperidin-fumarát 4-nitroxi-piperidinből és n-hexil-bromidból
kitermelés: 50 %; oldószer: etanol; op.: 102-103 °C.

7. példa

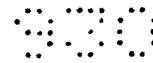
1-(2-hidroxi-propil)-4-nitroxi-piperidin-hemifumarát

6,9 g 4-nitroxi-piperidint feloldunk 25 ml etanolban, elegyítjük 10,5 ml 1,2-epoxi-propánnal és 2 órát keverjük szobahőfokon. A besűrítés után visszamaradó anyagot (11,4 g) feloldjuk 10 ml etanolban és elegyítjük 3,5 g fumársavval. A csapadékot leszívátjuk és a cím szerinti vegyület hemifumarátjának 6,3 g-ját (50 %) kapjuk, amelynek olvadáspontja 135-138 °C.

8. példa

1-metil-4-(2-nitroxi-etil)-piperidin-fumarát

100 ml 1 n nátrium-dihidrogén-foszfát oldathoz hozzáadunk 3,4 g (0,02 mól) 4-(2-nitroxi-etil)-piperidint 10 ml dioxánban, majd hűtés és keverés közben +10 °C-on 10 perc alatt hozzácsöpögtetjük egy 37 %-os formaldehidoldat 10 ml-ét. Ezután egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten, kálium-karbonáttal meglúgosítjuk és etil-



-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-
-szulfáttal szárítjuk és csökkentett nyomáson ledesz-
tilláljuk. A visszamaradó olajat etanolban oldjuk és
1,2 g fumársav hozzáadásával sóvá alakítjuk. Leszí-
vatás után a cím szerinti termék fumarátjának 2 g-ját
(33 %) kapjuk, amelynek olvadáspontja 105-107 °C.

9. példa

a/ 3-amino-propionsav-(4-hidroxi)-piperidid-
-hemioxalát

113 g 2-cián-ecetsav-etilésztert feloldunk
1 liter metilén-kloridban és elegyítjük 75,1 g 4-hidroxi-
-piperidinnel. Ezután 3 órát keverjük szobahőmérsékleten,
majd csökkentett nyomáson desztilláljuk. 153 g (körülbelül
100 %) nyerste termék marad vissza, ami 2-cián-ecetsav-(4-hidroxi)-
-piperidid.

A kapott termék 61 g-ját feloldjuk 300 ml metanol-
ban, elegyítjük 300 ml ammónium-hidroxiddal és 20 g Raney-
-nikkelen 100 bar hidrogénnyomáson és szobahőmérsékleten
hidrogénezzük. A katalizátor leszívataása után az oldó-
szert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot
feloldjuk 400 ml etanolban és elegyítjük 19,4 g oxálsavval
200 ml etanolban. Egy éjszakán át állni hagyjuk, majd
leszivatjuk, így a cím szerinti ^{vegyület} hemioxalátjának 64,2 g-ját
(75 %) kapjuk, amelynek olvadáspontja 170-172 °C.

b/ 4-amino-4-metil-valeriánsav-(4-hidroxi)-
-piperidid-oxalát

180 ml 2-nitro-propán 25,8 ml 35 %-os benzil-
-trimetil-ammónium-hidroxid oldattal és 100 ml izobuta-



nollal készített oldatához körülbelül 35 °C-on hozzácsöpögtetünk 181 ml akrilsav-metilésztert. Az elegyet hagyjuk lehűlni, metilén-kloriddal és vízzel extraháljuk, a szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk és besűrítjük. A maradékot frakcionált desztillációnak vetjük alá ($Kp_3 = 84-87$ °C), így 285 g (82 %) 4-metil-4-nitro-valeriánsav-metilésztert kapunk.

A kapott termék 175 g-ját elegyítjük 500 ml 2 n nátrium-hidroxid oldattal és 4 órát keverjük szobahőfokon. A vizet ledesztilláljuk és a szilárd maradékot vákuumszáritószekrényben szárítjuk. 183,1 g (100 %) 4-metil-4-nitro-valeriánsav-nátriumsót kapunk.

A kapott só 1 liter metilén-kloriddal készített szuszpenziójához hűtés közben 208,2 g foszfor-pentakloridot adunk. Az elegyet 15 órát keverjük szobahőfokon, a feloldatlan részből leszívátjuk és a szűrletet besűrítjük. 153 g (85 %) 4-metil-4-nitro-valeriánsav-kloridot kapunk olajalakjában.

4-hidroxi-piperidin 340 ml acetonnal készített, 35,7 g nátrium-acetátot és 218 ml vizet tartalmazó oldatához 0-5 °C-on hozzácsöpögtetjük 39,1 g 4-metil-4-nitro-valeriánsav-klorid 108 ml acetonnal készített oldatát. Az elegyet 15 órát keverjük szobahőfokon, az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 600 ml metilén-kloriddal felvesszük és kétszer 30 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist szárítjuk és besűrítjük. 57,9 g 4-metil-4-nitro-valeriánsav-(4-hidroxi)-piperidid nyerste-terméket kapunk.

A kapott nyersterméket feloldjuk 600 ml etanolban, autoklávban elegyítjük 600 ml ammónium-hidroxiddal és 8 g Raney-nikkellel és 40 °C-on és 80 bar hidrogénnyomáson 10 órát hidrogénezzük. Az autoklávot kinyitjuk, az elegyet besűrítjük és a szilárd maradékot etil-acetáttal eldörzsöljük. 33,8 g szilárd anyagot kapunk, amit izopropanolban oldunk és hevítés közben 14,2 g oxálsavval elegyítünk. Az elegyet hagyjuk lehűlni és leszívátjuk, így 39,5 g (55 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 106-109 °C.

c/ 5-hidroxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-valerián-savamid-oxalát

5,3 g (0,05 mól) 4-amino-1-metil-piperidint
5,4 ml (0,06 mól) gamma-valerolaktonnal 90 °C-ra hevítünk 48 óra hosszat. A keveréket feloldjuk 50 ml vízben és metilén-kloriddal kirázzuk. A vizes fázist kálium-karbonáttal meglúgosítjuk és n-butanollal extraháljuk. A nyers bázist feloldjuk etanolban, hozzáadunk 3 g oxálsavat, az oldhatatlan részeket kiszűrjük és ledesztilláljuk. A cím szerinti termék oxalátjának 8,5 g-ját (56 %) kapjuk viszkózus félszilárd anyag formájában.

Analóg módon állítjuk elő β -butirolaktonból a következő vegyületet:

cl/ 4-hidroxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-vajsavamid-oxalát,
35 % kitermeléssel, op.: 40 °C (éterből kristályosítva),
zsugorodik.

d/ 1-metil-N-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-
-karboxamid

17,1 g (0,1 mól) 1-metil-piperidin-4-karbon-
sav-etilésztert /J. Am. Chem. Soc., 74, (1952), 3831/
9 ml (0,15 mól) 2-hidroxi-etil-aminnal 48 óráig 60 °C-ra
melegítünk és az elegyet Kieselgel-oszlopon metilén-
-klorid és metanol 9:1 arányú elegyével tisztítjuk. 9,5 g
(52 %) bázist kapunk viszkózus olajként.

Analóg módon állítjuk elő 3-hidroxi-propil-aminnal
a következő vegyületet:

d1/ 1-metil-N-(3-hidroxi-propil)-piperidin-4-karboxamid

80 % kitermeléssel, op.: 40 °C.

e/ 2-amino-2-metil-propionsav-(4-hidroxi)-piperidid-
-oxalát

3,8 g (18 millimól) 2-azido-2-metil-propionsav-
-(4-hidroxi)-piperididet feloldunk 100 ml metanolban és
Raney-nikkelen szobahőmérsékleten és 1 bar hidrogén-
nyomáson hidrogénezzük. Leszívás és bepárlás után
etanolban oxálsavval sót képzünk; a cím szerinti vegyü-
let oxalátjának 3,0 g-ját (74 %) kapjuk, amelynek olvadás-
pontja 197 °C.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

e1/ 2-amino-2-metil-propionsav-(4-hidroxi-metil)-piperidid-
-oxalát

65 % kitermelés, op.: 177-178 °C (etanolból kristályosítva),

e2/ 2-amino-2-metil-propionsav-(4-hidroxi-etil)-piperidid-
-oxalát

63 % kitermelés, op.: 179 °C (etanolból kristályosítva).

f) 2-azido-2-metil-propionsav-(4-hidroxi-metil)-
-piperidid

15 g (0,13 mól) 4-(hidroxi-metil)-piperidint feloldunk 130 ml vízben és 30 ml dioxánban és hozzácsöpögtetünk 19,4 g (0,13 mól) 2-azido-2-metil-propionsav-kloridot (a J.Am. Chem. Soc., 77, (1955), 112 analógiájára előállítva). Az oldat pH-ját 2 n nátrium-hidroxid oldat egyidejű hozzácsöpögtetésével 12 és 12,5 között tartjuk. A reakció befejeződése után az elegyet éterrel extraháljuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és besűrítjük, így 17,8 g (60 %) nyers olajat kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

Analóg módon állítjuk elő a következő vegyületet 4-(hidroxi-etil)-piperidinnel:

f1/ 2-azido-2-metil-propionsav-(4-hidroxi-etil)-piperidid

56 % kitermelés, olaj

f2/ 4-hidroxi-piperidinnel:

2-azido-2-metil-propionsav-(4-hidroxi)-piperidid

60 % kitermelés, olaj

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek

- a képletben

n értéke 1 vagy 2,

R jelentése hidrogénatom, H-(1-8 szénatomos alkilén)-, hidroxil-(1-8 szénatomos alkilén), R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-, R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-, R^1R^2N -CO-NR³-(1-8 szénatomos alkilén)-, vagy R^1R^2N -CO-csoport, amelyekben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R² a szomszédos 1-8 szénatomos alkilcsoport egyik metilén-csoportjával és a nitrogénatommal együtt egy 2-6 szénatomos heteroalifás gyűrűt képezhet,

R³ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése vegyértékkötés, vagy -NR⁴-CO- vagy -CO-NR⁴ általános képletű csoport, amelyekben

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,

B jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-8 szénatomos alkilénecsoporthoz, melynek egyik metilénecsoporthoz egy 3-7 szénatomos cikloalkilénecsoporthoz helyettesítheti,

azzal a kikötéssel, hogy R nem jelenthet H_2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-csoportot, és azzal a további kikötéssel, hogy ha A és B egyidejűleg vegyértékkötést jelent és n értéke 2, akkor R nem jelenthet H-(1-8 szénatomos alkilén)-csoportot -

optikailag aktív alakjaik és fiziológiailag elfogadható sóik előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy

a/ (II) általános képletű vegyületet - a képletben R, n, A és B jelentése a tárgyi körben megadott - nitrátészter-képző reakciónak vetünk alá, vagy

b/ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében A jelentése $-NR^4$ -CO-csoport, R, n és B jelentése a tárgyi körben megadott, (III) általános képletű vegyületet - a képletben R, n és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott - $Z-CO-B-ONO_2$ általános képletű vegyülettel - a képletben B jelentése a tárgyi körben megadott, Z jelentése nukleofug csoport - reagáltatunk, vagy

c/ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében A jelentése $-CO-NR^4$ csoport, R, n és B jelentése a tárgyi körben megadott, (V) általános képletű vegyületet - a képletben R, n és Z jelentése a tárgyi körben megadott - $HNR^4-B-ONO_2$ általános képletű vegyülettel - a képletben R^4 és B jelentése a tárgyi körben

megadott - reagáltatunk vagy

d/ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R jelentése hidrogénatomtól eltérő, A, B és n jelentése a tárgyi körben megadott, (VII) általános képletű vegyületet - a képletben A, B és n jelentése a tárgyi körben megadott - R-Z általános képletű vegyülettel - a képletben R és Z jelentése a tárgyi körben megadott - reagáltatunk, vagy

e/ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R jelentése R^1R^2N-CO -csoport, A, B és n jelentése a tárgyi körben megadott, (VII) általános képletű vegyületet - a képletben A, B és n jelentése a tárgyi körben megadott - $R^2-N=C=O$ általános képletű izocianáttal vagy $R^2-NH-CO-Hal$ általános képletű halogén-hangyasav-származékkal - a képletekben R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, Hal jelentése klór- vagy brómatom - reagáltatunk, vagy

f/ olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R jelentése $HR^2N-CO-NR^3-(1-8$ szénatomos alkilén)-csoport, A, B és n jelentése a tárgyi körben megadott, (IX) általános képletű vegyületet - a képletben R^3 , n, A és B jelentése a tárgyi körben megadott - $R^2-N=C=O$ általános képletű izocianáttal vagy $R^2-NH-CO-Hal$ általános képletű halogén-hangyasav-származékkal - a képletekben R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, Hal jelentése klór- vagy brómatom - reagáltatunk.

2. (II) általános képletű vegyületek és optikailag aktív alakjaik - a képletben

- n értéke 1 vagy 2,
- R jelentése hidrogénatom, H-(1-8 szénatomos alkilén)-, hidroxil-(1-8 szénatomos alkilén), R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-, R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-, R^1R^2N -CO-NR³- (1-8 szénatomos alkilén)-, vagy R^1R^2N -CO-csoport, amelyekben
- R^1 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R^2 a szomszédos 1-8 szénatomos alkilcsoport egyik metilén-csoportjával és a nitrogénatommal együtt egy 2-6 szénatomos heteroalifás gyűrűt képezhet,
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- A jelentése vegyértékkötés, vagy -NR⁴-CO- vagy -CO-NR⁴ általános képletű csoport, amelyekben
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- B jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-8 szénatomos alkilén-csoport, melynek egyik metilén-csoportját egy 3-7 szénatomos cikloalkilén-csoport helyettesítheti,

azzal a kikötéssel, hogy R nem jelenthet H_2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-csoportot, és azzal a további kikötéssel, hogy ha A és B egyidejűleg vegyértékkötést jelent és n értéke 2, akkor R nem jelenthet H-(1-8 szénatomos alkilén)-csoportot.

3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy legalább egy (I) általános képletű vegyületet, annak optikailag aktív formáját vagy fiziológiailag elfogadható sóját - a képletben

n értéke 1 vagy 2,

R jelentése hidrogénatom, H-(1-8 szénatomos alkilén)-, hidroxil-(1-8 szénatomos alkilén), R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-, R^1R^2N -(1-8 szénatomos alkilén)-CO-, R^1R^2N -CO-NR³-(1-8 szénatomos alkilén)-, vagy R^1R^2N -CO-csoport, amelyekben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R^2 a szomszédos 1-8 szénatomos alkilcsoport egyik metilén-csoportjával és a nitrogénatommal együtt egy 2-6 szénatomos heteroalifás gyűrűt képezhet,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése vegyértékkötés, vagy $-NR^4-CO-$ vagy $-CO-NR^4$ általános képletű csoport, amelyekben R^4 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, vagy ciklusos 1-6 szénatomos alkilcsoport,

B jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-8 szénatomos alkilén-csoport, melynek egyik metilén-csoportját egy 3-7 szénatomos cikloalkilén-csoport helyettesítheti -

a gyógyszertechnológiában szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokkal gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében

R jelentése hidrogénatom; H-(1-3 szénatomos alkilén)-csoport, például metil-, etil-, n-propil- vagy izopropil-csoport; HO-(1-3 szénatomos alkilén)-csoport, például 2-hidroxi-propil-csoport; R^1R^2N -(1-3 szénatomos alkilén)-csoport, például amino-etilén- vagy amino-propilén-csoport; R^1R^2N -(1-5 szénatomos alkilén)-CO-csoport, például amino-metil-karbonil-, dimetil-amino-metil-karbonil-, (2-amino-1-metil)-etil-karbonil-, 2-amino-etil-karbonil-, 2-(N,N-dimetil-amino)-etil-karbonil-, (3-amino-3-metil)-butil-karbonil-, 1-amino-etil-karbonil- vagy (2-amino-2-metil)-propil-karbonil-csoport; $R^1R^2N-CO-NR^3$ -(1-3 szénatomos alkilén)-csoport, például amino-karbonil-amino-etil-csoport; vagy R^1R^2N-CO -csoport, például izopropil-amino-karbonil- vagy amino-karbonil-csoport.

5. A 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil-, etil- vagy izopropilcsoport.

6. A 3-5. igénypontok szerinti eljárások bármelyike, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében

R^2 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, vagy R^2 egy szomszédos alkilén-csoport metilén-csoportjával és a nitrogénatommal együtt piperidingyűrűt képez.

7. A 3-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R^3 jelentése hidrogénatom.

8. A 3-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében A jelentése vegyértékkötés vagy -NH-CO- vagy -CO-NH- képletű csoport.

9. A 3-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében



B jelentése vegyértékkötés vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-5 szénatomos alkiléncsoport, előnyösen metilén-, etilén-, trimetilén- vagy 1,1-dimetil-etilén-csoport, vagy 1,4-ciklohexilén-csoport.

A meghatalmazott:

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
és Szabadalmi Iroda.
1067 Budapest, Dalmatinház u. 19.
Telefon: 153-3733, 134-4267

Kovács Miklós

2 lap közzététel

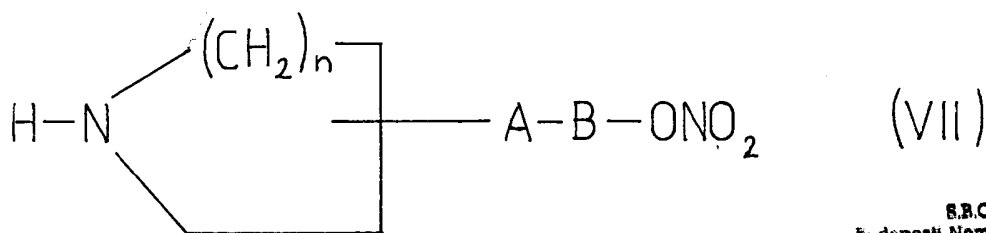
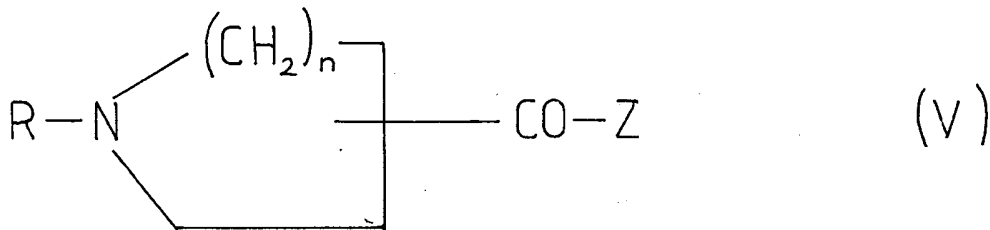
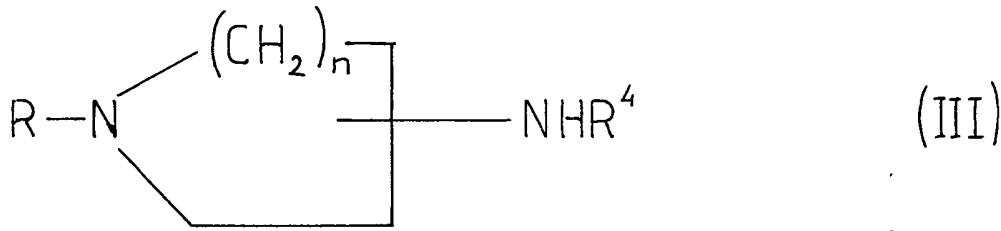
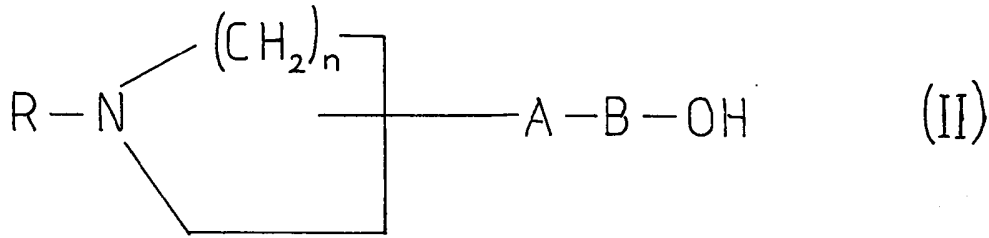
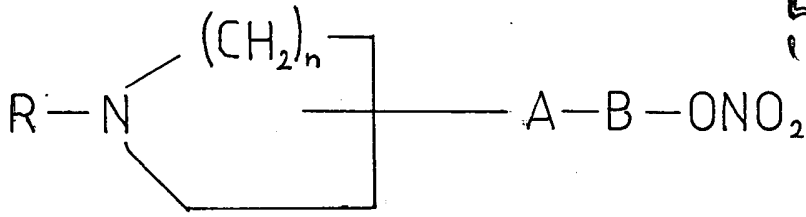


**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

50357/25

2/1

52062-~~1~~
(I)



[Handwritten signature]

