

eyá'as *aö'a'u+a'sansa* is a vegetable
+a+a'ma-ö *q'q'g'a'za'u* *we'z'u* + *ue'tyeh*

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Ar jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amely halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport és rövid szénláncú alkoxicssoport közül választott szubsztituenssel lehet szubsztituálva;

R¹ jelentése 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely
fluoratommal lehet szubsztituálva;

R² és R⁴ jelentése hidrogénatom, -(A¹)_m-NH-B általános képle-
tű csoport vagy hasonló,

R³ és R⁵ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport vagy hasonló, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

n értéke 0 vagy 1, és

X jelentése oxigénatom vagy kénatom.

A találmány szerinti vegyületek, mivel nemcsak erős és szelektív muszkarin M_3 receptor elleni antagonistá aktivitást mutatnak, hanem kiváló orális aktivitást, hatásidőtartamot és farmakokinetikai tulajdonságokat is, biztonságosan és hatékonyan, kevés mellékhatással alkalmazhatók légúti, húgyúti és emésztőrendszeri betegségek kezelésére.

92473-3531 SI

memò abra: (i)

Thiwa mho

A találmány tárgyát új N-acilezett gyűrűsaminszármazé-

A muszkarin receptorok antagonizmusa ismerten hörgőtágulást, a gyomor-bél-rendszer működésének hiányát a gyomor hiposzekrécióját, szájkiszáradást, pupillatágulást, a hólyagösszehúzódás szuppresszálását, csökkent izzadást, szapora szívverést és hasonlókat okoz [„Basic and Clinical Pharmacology”, 4. kiadás, Appleton & Lange, 83-92 (1989); Drug News & Perspective 5(6), 345-352 (1992)].

Az újabb kutatások eredményeként világossá vált, hogy a muszkarin-receptoroknak legalább három altípusa van: az M_1 -receptorok főleg az agyban, az M_2 -receptorok főleg a szívben és az M_3 -receptorok a simaizmokban és a mirigyszövetekben találhatóak. Azonban a muszkarin-receptorokat antagonizáló számos ismert vegyület egyike sem antagonizálja szelektíven a muszkarin-receptorok három altípusát. Ennek következtében a fenti vegyületek légúti betegségek gyógyítására vagy megelőzésére történő alkalmazása során nemkívánatos mellékhatásokat,

például szájkiszáradást, hányingert és pupillatágulást tapasztaltak. Ezenkívül különösen súlyos mellékhatások jelentkeztek a központi idegrendszerrel kapcsolatban, például M_1 -receptoroknak tulajdonítható elmebaj, és a szívvel kapcsolatban, például M_2 -receptorok által közvetített tachikardia, és dozírozási problémák is felléptek, amelyek megoldása nagyon kívánatos lenne.

A találmány szerinti vegyületekhez hasonló kémiai szerkezetű vegyületek ismertek például a WO 93/16048 számon publikált szabadalmi leírásból (33. példa). A fenti publikációban ismertetik a vegyületek antikolinerg aktivitását is. Azonban a találmány szerinti vegyületeket nem ismertetik specifikusan a fenti publikációban, és azokra nem is utalnak. Ezenkívül nem tesznek ott említést a muszkarin M_3 -receptorokkal szembeni szelektív antagonizmusról.

A találmány célját mellékhatásoktól viszonylag mentes, biztonságos és hatékony vegyületek képezik, amelyek muszkarin M_3 -receptorokkal szemben erősen szelektív antagonizmust mutatnak, és muszkarin M_3 -receptorokkal kapcsolatos betegségek kezelésére alkalmazhatók.

Felismertük, hogy az (I) általános képletű vegyületek - a képletben

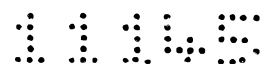
- Ar jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amely halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport és rövid szénláncú alkoxicssoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva;
- R^1 jelentése 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely fluoratommal lehet szubsztituálva;
- R^2 jelentése hidrogénatom, vagy $-(A^1)_m-NH-B$ általános



képletű csoport, vagy R^3 -mal kombinációban $=A^2-NH-$ -B általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő egy szomszédos szénatommal együtt vagy iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy a gyűrűben $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az R^4 -gyel kombinációban, a gyűrűben lévő két szomszédos szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^5 -tel együtt egyes kötést jelent, vagy R^2 -vel kombinációban a fenti jelentéssel bír;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy $-(A^1)-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^5 -tel kombinációban $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő egy szomszédos szénatommal együtt vagy iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy a gyűrűben $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot



alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^2 -vel kombinációban jelentése a fent megadott;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva vagy R^3 -mal vagy R^4 -gyel kombinációban jelentése a fent megadott;

A^1 jelentése 1-8 szénatomos kétértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

A^2 jelentése 1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

B jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva;

m és n értéke azonosan vagy eltérően 0 vagy 1; és

X jelentése oxigénatom vagy kénatom,

[feltéve, hogy

a) R^2 és R^4 egyidejűleg nem jelent hidrogénatomot,

b) ha R^2 vagy R^4 egyike $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, a másik jelentése hidrogénatom,

c) ha R^2 és R^3 együttes jelentése a fent megadott, R^4 jelentése hidrogénatom és

d) ha R^4 és R^5 együttes jelentése a fent megadott, R^2 jelentése hidrogénatom] -

káros mellékhatásoktól viszonylag mentesek, biztonságosan és

A leírásban alkalmazott kifejezések jelentését az alábbiakban részletesen tárgyaljuk.

Ezért a fentiekben „iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás, nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” kifejezés alatt azt értjük, hogy a fenti alifás, nitrogéntartalmú heterociklusos csoportban 1, 2 vagy több, még előnyösebben 1 vagy 2 szubsztituálható helyzet egymással azonos vagy eltérő rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, előnyös csoportok például a metil-, etil-, propil- és izopropilcsoport.

Az „a gyűrűben egy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoport” a „gyűrűben lévő egy szomszédos szénatommal együtt a gyűrűben egy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot jelent, amely rövid

Ezért a fenti „a gyűrűben egy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képlettű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” kifejezés azt jelenti, hogy a fenti alifás karbociklusos csoport bármely 1, 2 vagy 3, előnyösebben 1 vagy 2 szubsztituálható helyzetben egymással azonos vagy eltérő fenti rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, előnyös példák közé tartoznak a metil-, etil-, propil- és izopropilcsoport.

Az „iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás, nitrogéntartalmú heterociklusos csoport” jelentése az „a gyűrűben lévő két szomszédos szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot jelent, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” kifejezésben egy iminocsoportot tartalmazó, telített vagy telítetlen 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrűből álló csoportot, amely csoport a közös

Tehát a fenti „iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” kifejezés jelentése egy olyan alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amelyben a szubsztituálható helyzetek közül 1, 2 vagy 3, előnyösebben 1 vagy 2 helyzetben azonosan vagy eltérően rövid szénláncú alkilcsoporttal van szubsztituálva, előnyös példaként említjük a metil-, etil-, propil- és izopropilcsoportot.

A telített alifás szénhidrogéncsoportra példaként említjük a metil-, etil-, propil-, butil-, pentil- és hexilcsoportot.

Az „1-8 szénatomos kétértékű alifás szénhidrogéncsoport” egyenes szénláncú, telített vagy telítetlen 1-8 szénatomos kétér-

A telített kétértékű szénhidrogéncsoportra példaként említjük a metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, pentametilén-, hexametilén-, heptametilén- és oktametiléncsoportot.

Az „1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoport” egyenes szénláncú, telített vagy telítetlen 1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoportot jelent.

A telítetlen háromértékű alifás szénhidrogéncsoport olyan háromértékű alifás szénhidrogéncsoportot jelent, amely 1, 2 vagy több, előnyösebben 1 vagy 2 kettős vagy hármas kötést tartalmaz a szénlánc bármely helyzetében, példaként említjük a

2-butén-1-il-4-ilidén, 2-pentén-1-il-5-ilidén-, 2-hexén-1-il-6-ilidén-, 3-hexén-1-il-6-ilidén-, 2,4-hexadién-1-il-6-ilidén-, 2-heptén-1-il-7-ilidén-, 3-heptén-1-il-7-ilidén-, 2,4-heptadién-1-il-7-ilidén-, 2,5-heptadién-1-il-7-ilidén-, 3,5-heptadién-1-il-7-ilidén-, 2-oktén-1-il-8-ilidén-, 3-oktén-1-il-8-ilidén-, 4-oktén-1-il-8-ilidén-, 2,4-oktadién-1-il-8-ilidén-, 2,5-oktadién-1-il-8-ilidén-, 2,6-oktadién-1-il-8-ilidén-, 3,5-oktadién-1-il-8-ilidén-, 2,4,6-oktatrién-1-il-8-ilidén-, 1-propinil-3-ilidén-, 1-butinil-4-ilidén- és 2-butin-1-il-4-ilidén-csoportot.

Az (I) általános képletű vegyületek sói gyógyászatilag széleskörűen elfogadott sókat jelentenek, amelyekre példaként említjük a szervetlen savakkal képzett sókat, például hidrokloridokat, szulfátokat, nitrátokat, foszfátokat és perklorátokat; a szerves karbonsavakkal képzett sókat, például benzoátokat, maleátokat, fumarátokat, szukcinátokat, tartarátokat, citrátokat és aszkorbátokat; és a szerves szulfonsavakkal képzett sókat, például metánszulfonátokat, etánszulfonátokat, izetionátokat, benzolszulfonátokat és p-toluolszulfonátokat.

Az „amino- vagy iminocsoport védőcsoportja” lehet például aralkilcsoport, így például benzil-, p-metoxibenzil-, p-nitrobenzil-, benzhidril- és tritilcsoport; rövid szénláncú alkanoilcsoport, például formil-, acetil- és propionilcsoport; arilalkanoilcsoport, például fenilacetyl- és fenoxiacetylcsoport; rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoport, például metoxikarbonil-, etoxikarbonil-, izobutoxikarbonil- és terc-butoxikarbonil-csoport; alkeniloxikarbonilcsoport, például 2-propeniloxikarbonil-csoport; aralkiloxikarbonilcsoport, például benziloxikarbonil-, p-metoxibenziloxikarbonil- és p-nitrobenziloxikarbonil-csoport; és rövid

szénláncú alkilszililcsoport, például trimetilszilil- és (terc-butil)dimetilszilil-csoport. Előnyösek a benzil-, t-butoxikarbonil- és benziloxikarbonilcsoport.

Az „hidroxil-védőcsoport” alatt például acilcsoportokat, így például acetilcsoportot; alkilszililcsoportokat, például trimetilszilil- és (terc-butil)dimetilszilil-csoportot; aralkilcsoportokat, például benzil- és tritilcsoportot; étercsoportokat, például metoximetilcsoportot; és alkilidén-ketál-csoportokat, például izopropilidén-ketál-csoportot értünk.

Az „oxo-védőcsoport” kifejezésre példaként említjük az acetálokat és ketálokat, például az etilén-ketált és trimetilén-ketált.

A „kilépőcsoport” lehet például halogénatom, így például klór-, bróm- vagy jódatom; rövid szénláncú alkilszulfoniloxi-csoport, például metánszulfoniloxics csoport és arilszulfoniloxi-csoport, például p-toluolszulfoniloxi-csoport.

A „rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncú 2-7 szénatomos alkoxikarbonilcsoportot jelent, példaként említjük a metoxikarbonil-, etoxikarbonil-, propoxikarbonil-, izopropoxikarbonil-, butoxikarbonil-, szek-butoxikarbonil-, izobutoxikarbonil-, terc-butoxikarbonil-, pentiloxikarbonil-, izopentiloxikarbonil-, hexiloxikarbonil-, izohexiloxikarbonilcsoportot.

Az „aralkiloxikarbonilcsoport” kifejezés 7-10 szénatomos aralkiloxikarbonilcsoportot jelent, például benziloxikarbonil- és fenetiloxikarbonilcsoportot.

Az „orvosság” kifejezés betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére adagolt gyógyászati készítményeket jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek specifikusabb ismertetése céljából az (I) általános képlet definíciójában alkalmazott különféle jelentéseket az alábbiakban részletesen ismertetjük, minden egyes esetben említjük az előnyös specifikus példákat is.

Az „arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amely halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport és rövid szénláncú alkoxics csoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva” kifejezés azt jelenti, hogy a fenti arilcsoport vagy heteroarilcsoport vagy szubsztituálatlan, vagy a fenti arilcsoport vagy heteroarilcsoport bármely szubsztituálható helyzetben 1, 2 vagy több, előnyösen 1 vagy 2 azonos vagy eltérő szubsztituens csoportot tartalmazhat, amelyet halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport és rövid szénláncú alkoxics csoport közül választunk.

A szubsztituens csoportként említett rövid szénláncú alkilcsoport előnyösen például metil-, etil-, propil- és izopropilcsoport lehet.

A szubsztituens csoportként említett rövid szénláncú

alkoxicsoport előnyösen például metoxi-, etoxi-, propoxi- és izopropoxicsoport lehet.

Szubsztituens csoportként előnyös a halogénatom vagy hasonló szubsztituens.

Ar jelentése előnyösen szubsztituálatlan fenilcsoport.

R^1 jelentése 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely fluoratommal lehet szubsztituálva.

A „3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely fluoratommal lehet szubsztituálva” kifejezés azt jelenti, hogy a fenti 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy szubsztituálatlan, vagy a fenti 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport bármely szubsztituálható helyzetben fluoratomo(ka)t tartalmaz, a cikloalkilcsoport 1, 2 vagy több, vagy előnyösen 1 vagy 2 fluoratommal szubsztituálható.

A cikloalkilcsoport előnyös példái közé tartozik az olyan cikloalkilcsoport, előnyösebben ciklopentilcsoport, amely egy vagy több fluoratommal van szubsztituálva, ezek közül különösen előnyös a 2 fluoratommal szubsztituált ciklopentilcsoport.

Tehát az R^1 szubsztituens előnyös példái közé tartoznak a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, 1-fluorciklopropil-, 1-fluorciklobutil-, 1-fluorciklopentil-, 1-fluorciklohexil-, 2-fluorciklopropil-, 2-fluorciklobutil-, 2-fluorciklopentil-, 2-fluorciklohexil-, 3-fluorciklobutil-, 3-fluorciklopentil-, 3-fluorciklohexil-, 4-fluorciklohexil-, 2,2-difluorciklopropil-, 2,2-difluorciklobutil-, 2,2-difluorciklopentil-, 2,2-difluorciklohexil-, 3,3-difluorciklobutil-, 3,3-difluorciklopentil-, 3,3-difluorciklohexil-, 4,4-difluorciklohexil-, 3,3,4,4-tetrafluorciklopentil-, 3,3,4,4-tetrafluorciklohexil-, 2,3-difluorciklobutil-, 2,3-difluorciklopentil-, 3,4-difluorciklopentil-, 2,3-difluorciklo-

hexil-, 3,4-difluorciklohexil-, 2,2,3,3-tetrafluorciklobutil- és 2,2,3,3-tetrafluorciklopentil-csoport, amelyek közül előnyösek a 2-fluorciklobutil-, 2-fluorciklopentil-, 2-fluorciklohexil-, 3-fluorciklobutil-, 3-fluorciklopentil-, 3-fluorciklohexil-, 4-fluorciklohexil-, 2,2-difluorciklobutil-, 2,2-difluorciklopentil-, 2,2-difluorciklohexil-, 3,3-difluorciklobutil-, 3,3-difluorciklopentil-, 3,3-difluorciklohexil-, 4,4-difluorciklohexil-, 3,3,4,4-tetrafluorciklopentil- és 2,2,3,3-tetrafluorciklopentil-csoport, mindenk előtt a 3,3-difluorciklopentil-csoport.

R^2 jelentése hidrogénatom vagy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^3 -mal kombinációban $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő egy szomszédos szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy a gyűrűben $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az R^4 -gyel kombinációban, a gyűrűben lévő két szomszédos szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

A^1 jelentése 1-8 szénatomos kétértékű alifás szénhidrogén-csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

Az „1-8 szénatomos kétértékű alifás szénhidrogén-csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” kifejezés azt jelenti, hogy a fenti 1-8 szénatomos kétértékű alifás

szénhidrogéncsoport vagy szubsztituálatlan, vagy a fenti 1-8 szénatomos kétértékű alifás szénhidrogéncsoport bármely szubsztituálható helyzetben 1, 2 vagy több, előnyösen 1 vagy 2 azonos vagy eltérő rövid szénláncú alkilcsoport szubsztituensként tartalmaz.

A szubsztituens csoportként említett rövid szénláncú alkilcsoportra példaként említjük a metil-, etil-, propil- és izopropilcsoportot.

Az R^2 jelentésében megadott A^1 szubsztituens előnyösen például 2 szénatomos telített kétértékű alifás szénhidrogéncsoport.

Tehát az R^2 jelentésében definiált A^1 csoport előnyösen például metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, propenilén-, etilidén-, propilidén-, izopropilidén-, 1-metiletilén-, 1-etiletilén-, 1-propiletilén-, 1,1-dimetiletilén-, 1,2-dimetiletilén-, 1-metiltrimetilén-, 2-metiltrimetilén-, 1-etiltrimetilén-, 2-etiltrimetilén-, 1,1-dimetiltrimetilén-, 2,2-dimetiltrimetilén-, 1-metiltetrametilén-, 2-metiltetrametilén-, 1-etiltetrametilén-, 2-etiltetrametilén-, 1,1-dimetiltetrametilén- és 2,2-dimetiltetrametilén-csoport lehet, amelyek közül különösen előnyös az etilén-, 1-metiletilén- és 1-etiletilén-csoport.

B jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva.

Az „1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva” kifejezés azt jelenti,

hogy a fenti 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport vagy szubsztituálatlan, vagy a fenti 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport bármely szubsztituálható helyzetben 1, 2 vagy több, vagy előnyösen 1 vagy 2 azonos vagy eltérő szubsztituens csoportot tartalmaz, ahol a szubsztituens csoportokat rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választjuk.

A szubsztituens csoportként megadott rövid szénláncú alkilcsoport előnyös példája a metil-, etil-, propil- és izopropilcsoport.

Az arilcsoport előnyös példája a fenilcsoport.

Tehát az R^2 jelentésében definiált $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportban a B szubsztituens lehet például hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, 2-propenil-, 2-butenil-, 2-propenil-, 1-metil-2-propenil-, 2-metil-2-propenil-, benzil- vagy 2-feniletill-csoport, még előnyösebben hidrogénatom vagy metil-, etil-, 2-propenil- és benzilcsoport, mindenekelőtt hidrogénatom.

Az R^2 jelentésére definiált csoportban m értéke 0 vagy 1, előnyösen 1.

Tehát az R^2 jelentésében definiált $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport lehet például amino-, aminometil-, 1-aminoetil-, 2-aminoetil-, 1-aminometiletil-, 1-aminometilpropil-, 2-aminopropil-, 2-aminobutil-, 2-aminopentil- és 2-amino-2-metilpropil-csoport, előnyösen 2-aminoetil- és 1-aminometiletil-csoport.

A^2 jelentése 1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

Az „1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncso-

port, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” kifejezés azt jelenti, hogy az 1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoport vagy szubsztituálatlan vagy a fenti 1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoport bármely szubsztituálható helyzetében 1, 2 vagy több, előnyösen 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoport szubsztituenst tartalmaz, amelyek jelentése egymással azonos vagy eltérő lehet.

A szubsztituens csoportként említett rövid szénláncú alkilcsoport előnyös példái a metil-, etil-, propil- és izopropilcsoport.

Az R^2 és R^3 együttes jelentésére definiált $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportban A^2 jelentése előnyösen telített 2 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoport.

Ezért az R^2 és R^3 együttes jelentésére megadott $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportban A^2 jelentése előnyösen például 1-etanil-2-ilidén-, 1-propanil-3-ilidén-, 1-butanil-4-ilidén-, 2-bután-1-il-4-ilidén-, 1-metil-1-etanil-2-ilidén-, 2-metil-1-etanil-2-ilidén-, 1,1-dimetil-1-etanil-2-ilidén-, 1-etil-1-etanil-2-ilidén-, 1-metil-1-propanil-3-ilidén-, 2-metil-1-propanil-3-ilidén-, 3-metil-1-propanil-3-ilidén-, 1,1-dimetil-1-propanil-3-ilidén- és 1-etil-1-propanil-3-ilidén-csoport lehet, amelyek közül még előnyösebb az 1-etanil-2-ilidén-csoport.

Az R^2 és R^3 együttes jelentésére definiált $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportban B jelentése azonos az R^2 jelentésére megadott $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportban lévő B jelentésével, és ugyanez igaz az előnyös példákra is.

Tehát az R^2 és R^3 együttes jelentésére megadott $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportra példa a 2-aminoetilidén-, 2-amino-

propilidén-, 3-aminopropilidén-, 4-aminobutilidén- és 4-amino-2-butenilidén-csoport, amelyek közül még előnyösebb a 2-aminoetilidén-csoport.

Az R^2 és R^3 együttes jelentésére definiált „iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás, nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” a gyűrűben lévő egy kapcsolódó szénatommal együtt a gyűrűben lévő közös szénatomot tartalmazó gyűrűs csoporttal kombinálva spirociklusos csoportot jelent, amely bármely szubsztituálható helyzetben rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva. A spirogyűrűs csoportra példaként említjük $n=0$ esetében az 1,5-diazaspiro[2.4]hept-5-il-, 1,6-diazaspiro[3.4]okt-6-il-, 2,6-diazaspiro[3.4]okt-6-il-, 1,7-diazaspiro[4.4]non-7-il-, 2,7-diazaspiro[4.4]non-2-il-, 2,6-diazaspiro[4.5]dec-2-il-, 2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il-, 2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-il-, 2,6-diazaspiro[4.6]undec-2-il-, 2,7-diazaspiro[4.6]undec-2-il-, 2,8-diazaspiro[4.6]undec-2-il-, 2,6-diazaspiro[4.7]dodec-2-il-, 2,7-diazaspiro[4.7]dodec-2-il-, 2,8-diazaspiro[4.7]dodec-2-il-, 2,9-diazaspiro[4.7]dodec-2-il-, 1,7-diazaspiro[4.4]non-3-én-7-il-, 2,6-diazaspiro[4.5]dec-8-én-2-il-, 2,6-diazaspiro[4.5]dec-9-én-2-il- és 2,7-diazaspiro[4.5]dec-9-én-2-il-csoportot, amelyek közül előnyösebbek a 2,7-diazaspiro[4.4]non-2-il- és 2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-il-csoport; $n=1$ esetében az 1,6-diazaspiro[2.5]okt-6-il-, 1,7-diazaspiro[3.5]non-7-il-, 2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il-, 1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-il-, 2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-il-, 1,9-diazaspiro[5.5]undec-9-il-, 2,9-diazaspiro[5.5]undec-9-il-, 3,9-diazaspiro[5.5]undec-3-il-, 3,7-diazaspiro[5.6]dodec-3-il-, 3,8-diazaspiro[5.6]dodec-3-il-, 3,9-diazaspiro[5.6]dodec-3-il-,

3,7-diazaspiro[5.7]tridec-3-il-, 3,8-diazaspiro[5.7]tridec-3-il-, 3,9-diazaspiro[5.7]tridec-3-il-, 3,10-diazaspiro[5.7]tridec-3-il-, 1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-én-8-il-, 1,9-diazaspiro[5.5]undec-3-én-9-il-, 1,9-diazaspiro[5.5]undec-4-én-9-il- és 2,9-diazaspiro[5.5]undec-4-én-9-il-csoport, amelyek közül még előnyösebb a 2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-il- és 3,9-diazaspiro[5.5]undec-3-il-csoport.

Az R^2 és R^3 együttes jelentésére megadott „a gyűrűben egy $-(A^1)_m$ -NH-B általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” a gyűrűben lévő egy kapcsolódó szénatommal együtt a közös szénatomot tartalmazó gyűrűs csoporttal kombinálva spirociklusos csoportot jelent, amely $-(A^1)_m$ -NH-B általános képletű csoporttal lehet szubsztituálva az alifás karbociklusos gyűrű bármely szubsztituálható helyzetében, és az alifás karbociklusos gyűrű bármely szubsztituálható helyzetében egy vagy több rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva. A spirociklusos csoportra példaként említjük $n=0$ esetében azokat a csoportokat, amelyek $-(A^1)_m$ -NH-B általános képletű csoportot tartalmaznak az alifás karbociklusos gyűrűben, ilyenek például az 5-azaspiro[2.5]hept-5-il-, 6-azaspiro[3.4]okt-6-il-, 2-azaspiro[4.4]non-2-il-, 2-azaspiro[4.5]dec-2-il-, 2-azaspiro[4.6]undec-2-il-, 2-azaspiro[4.7]dodec-2-il-, 5-azaspiro[2.4]heptén-5-il-, 6-azaspiro[3.4]oktén-6-il-, 2-azaspiro[4.4]non-6-én-2-il- és 2-azaspiro[4.5]dec-6-én-2-il-csoport, amelyek közül még előnyösebb az 5-azaspiro[2.4]hept-5-il- és 2-azaspiro[4.4]non-2-il-csoport; $n=1$ esetében azokat a csoportokat, amelyek az alifás karbociklusos gyűrűben

$-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmaznak, ilyen például a 6-azaspiro[2.5]okt-6-il-, 7-azaspiro[3.5]non-7-il-, 8-azaspiro[4.5]dec-8-il-, 3-azaspiro[5.5]undec-3-il-, 3-azaspiro[5.6]dodec-3-il-, 3-azaspiro[5.7]tridec-3-il-, 6-azaspiro[2.5]oktén-6-il-, 7-azaspiro[3.5]nonén-7-il-, 8-azaspiro[4.5]decén-8-il- és 3-azaspiro[5.5]undec-7-én-3-il-csoport lehet, amelyek közül még előnyösebb a 6-azaspiro[2.5]okt-6-il- és 8-azaspiro[4.5]dec-8-il-csoport.

A gyűrűn lévő $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportban A^1 például hasonló csoport lehet, mint amelyet R^2 jelentésével kapcsolatban az A^1 -re megadtunk, amelyek közül még előnyösebb a metilén- és etilén-csoport.

A gyűrűn lévő $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportban B jelentése például hasonló csoport lehet, mint amelyet R^2 jelentésében az $-(A^1)-NH-B$ általános képletű csoportban B jelentésére megadtunk, és ugyanez igaz az előnyösebb példákra is.

A gyűrűn lévő $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportban m értéke előnyösen 0.

Tehát a gyűrűn lévő $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport előnyös példái az amino-, aminometil- és aminoetilcsoport, amelyek közül még előnyösebb az aminocsoport.

Az R^2 és R^4 együttes jelentésére megadott „iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” a gyűrűben lévő két kapcsolódó szénatommal együtt a közös szénatomokat tartalmazó gyűrűs csoporttal kombinálva biciklocsoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva bármely szubsztituálható helyzetben. A fenti

R^2 jelentésére előnyös példaként említjük az $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot; az R^2 és R^3 kombinált jelentésére a gyűrűben lévő egy kapcsolódó szénatommal együtt definiált, iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, és az R^2 és R^4 kombinált jelentésére a gyűrűben lévő két kapcsolódó szénatommal együtt definiált,



iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lett szubsztituálva.

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^5 -tel együtt egyes kötés jelent, vagy R^2 -vel együtt jelentése a fent megadott.

Az „1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” kifejezés azt jelenti, hogy az 1-6 szénatomos szénhidrogéncsoport vagy szubsztituálatlan, vagy a fenti 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport bármely szubsztituálható helyzetben 1, 2 vagy több, és előnyösen 1 vagy 2 azonos vagy eltérő rövid szénláncú alkilcsoporttal van szubsztituálva.

A szubsztituens csoportként definiált rövid szénláncú alkilcsoport előnyös példája a metil-, etil-, propil- és izopropilcsoport.

Ezért az R^3 jelentésére megadott 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, 1-propenil-, izopropenil- és etinilcsoportot jelenthet, amelyek közül még előnyösebb a metil- és etilcsoport.

Ha R^3 és R^5 együtt egyes kötést jelent, ez azt jelenti, hogy ezek a már meglévő kötéssel együtt kettős kötést alkotnak a gyűrűben.

R^3 jelentése előnyösen például hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport; vagy R^2 -vel és a gyűrűben lévő egy kapcsolódó szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos

alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

R^4 jelentése hidrogénatom vagy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^5 -tel együtt $=A^2-NM-B$ általános képletű csoport, vagy a gyűrűben lévő kapcsolódó egy szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy a gyűrűben $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^2 -vel együtt jelentése a fent megadott.

Az R^4 jelentésére megadott $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportban A^1 , B és m példaszerű jelentése ugyanaz, mint az R^2 jelentésére megadott $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportban A^1 , B és m jelentése, és ugyanez igaz az előnyösebb példákra is.

Tehát az R^4 jelentésére megadott $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport példái azonosak az R^2 jelentésére megadott $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport példáival, és ugyanez igaz az előnyösebb példákra is.

Az R^4 és R^5 együttes jelentésére megadott $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportban A^2 és B példaszerű jelentése hasonló az R^2 és R^3 együttes jelentésére definiált $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportban A^2 és B jelentésére megadott csoportokhoz, és ugyanez igaz az előnyösebb példákra is.

Tehát az R^4 és R^5 együttes jelentésére megadott $=A^2-NH-B$ általános képletű csoport példái azonosak az R^2 és R^3 együttes jelentésére megadott $=A^2-NH-B$ általános képletű csoport példáival, és ugyanez igaz az előnyösebb példákra is.

Az R^4 és R^5 , valamint a gyűrű kapcsolódó szénatomjának együttes jelentésére megadott „iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” a közös gyűrű-szénatomot tartalmazó gyűrűs csoporttal együtt egy spirociklusos csoportot jelent, amely bármely szubsztituálható helyzetben rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva. A fenti spirociklusos csoportra példaként említjük $n=0$ esetében azokat az R^2 és R^3 együttes jelentésére fentiekben megadott spirociklusos csoportokat, amelyekben $n=0$, és ugyanez igaz az előnyösebb példákra is. $n=1$ esetében példaként említjük az 1,5-diazaspiro[2.5]okt-5-il-, 1,6-diazaspiro[3.5]non-6-il-, 2,6-diazaspiro[3.5]non-6-il-, 1,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il-, 2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il-, 1,8-diazaspiro[5.5]undec-8-il-, 2,8-diazaspiro[5.5]undec-2-il-, 2,9-diazaspiro[5.5]undec-2-il-, 2,7-diazaspiro[5.6]dodec-2-il-, 2,8-diazaspiro[5.6]dodec-2-il-, 2,9-diazaspiro[5.6]dodec-2-il-, 2,7-diazaspiro[5.7]tridec-2-il-, 2,8-diazaspiro[5.7]tridec-2-il-, 2,9-diazaspiro[5.7]tridec-2-il-, 2,10-diazaspiro[5.7]tridec-2-il-, 1,7-diazaspiro[4.5]dec-3-én-7-il-, 1,8-diazaspiro[5.5]undec-3-én-8-il-, 1,8-diazaspiro[5.5]undec-4-én-8-il- és 2,8-diazaspiro[5.5]undec-4-én-8-il-csoportot, amelyek közül még előnyösebb a 2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il- és 2,9-diazaspiro[5.5]undec-2-il-csoport.

Az R^4 és R^5 és a gyűrű kapcsolódó szénatomjának együttes jelentésére definiált „a gyűrűn $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” a közös gyűrű-szénatomot tartalmazó gyűrűs csoporttal együtt

spirociklusos csoportot alkot, amely az alifás karbociklusos gyűrű bármely szubsztituálható helyzetében egy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmaz, és amely az alifás karbociklusos gyűrű bármely szubsztituálható helyzetében rövid szénláncú alkilcsoportokkal lehet szubsztituálva. $n=0$ esetében a spirociklusos csoport példái hasonlóak, mint az R^2 és R^3 együttes jelentésére megadott spirociklusos csoportok $n=0$ esetében, és ugyanez igaz az előnyösebb példákra is. $n=1$ esetében az alifás karbociklusos csoporton $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó csoportra példaként említhetjük az 5-azaspiro[2.5]okt-5-il-, 6-azaspiro[3.5]non-6-il-, 7-azaspiro-[4.5]-dec-7-il-, 2-azaspiro[5.5]undec-2-il-, 2-azaspiro[5.6]dodec-2-il-, 2-azaspiro[5.7]tridec-2-il-, 5-azaspiro[2.5]oktén-5-il-, 6-azaspiro[3.5]nonén-6-il-, 7-azaspiro[4.5]decén-7-il- és 2-azaspiro[5.5]undec-7-én-2-il-csoportot, amelyek közül még előnyösebb az 5-azaspiro[2.5]okt-5-il- és 7-azaspiro[4.5]dec-7-il-csoport.

A gyűrűn lévő $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportra példaként említhetjük az R^2 és R^3 együttes jelentése esetén a spirociklusos csoporton lévő $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportok példáit, és hasonló igaz az előnyösebb példákra is.

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^3 -mal vagy R^4 -gyel együtt a fent említett jelentéssel bír.

Az R^5 jelentésére megadott „1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” hasonló csoportokat jelent, mint amelyeket az R^3 je-

lentésére definiált „1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva” jelentésére megadtunk, és ugyanez igaz az előnyös példákra is. R^5 jelentése előnyösen hidrogénatom, metilcsoport és etilcsoport lehet.

Az előnyös kiviteli alakokban R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése lehet például: vagy R^2 , vagy R^4 jelentése $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport, R^2 és R^3 a gyűrű kapcsolódó szénatomjával együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^2 és R^4 a gyűrű két kapcsolódó szénatomjával együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

Az „n” értéke vagy 0, vagy 1.

X jelentése oxigénatom vagy kénatom, előnyösen oxigénatom.

A találmány szerint

- a) R^2 és R^4 nem jelent hidrogénatomot egyidejűleg,
- b) ha R^2 vagy R^4 egyike $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport, a másik jelentése hidrogénatom,
- c) ha R^2 és R^3 együtt egy fent megadott csoportot jelent, R^4 jelentése hidrogénatom, és
- d) ha R^4 és R^5 együtt egy fent megadott csoportot jelent, R^2 jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekre specifikusan az alábbiakat említhetjük:

4-(2-aminoetil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]-4-metilpiperidin,
4-(2-amino-1-metiletil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(2-amino-1-metiletil)-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(1-aminometilpropil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(2-aminopropil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(2-aminopropil)-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(2-aminobutil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(2-aminopentil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(2-amino-2-metilpropil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(2-aminoetilidén)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(2-aminoetil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin,
8-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
1-aminometil-6-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]-6-azaspiro[2.5]oktán,
2-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,

- 9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-cisz-4,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán,
- 3-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,7-diazabiciklo[3.3.0]oktán,
- 7-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,7-diazaspiro[4.5]dekán,
- 3-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,9-diazaspiro[5.5]undekán,
- 9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,9-diazaspiro[5.5]undekán,
- 2-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,7-diazaspiro[4.4]nonán,
- 3-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,7-diazabiciklo[3.3.0]okt-1(5)-én,
- 2-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
- 8-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
- 8-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
- 7-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,7-diazaspiro[3.5]nonán,
- 3-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,8-diazabiciklo[4.3.0]nonán,
- 8-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,8-diazabiciklo[4.3.0]nonán,
- 9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán,

8-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-1-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
2-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,7-diazaspiro[4.5]dekán,
9-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán,
8-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-1-etil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
9-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3-metil-cisz-4,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán,
4-aminometil-1-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-1,2,3,6-tetrahidropiridin, és
2-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,7-diazaspiro[4.5]dekán,
amelyek közül még előnyösebbek az alábbiak:
4-amino-1-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
4-(2-aminoetil)-1-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
8-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
9-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-cisz-4,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán,
3-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,7-diazabiciklo[3.3.0]okt-1(5)én, és
8-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-1-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán.

A találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmas el-

járásokat az alábbiakban ismertetjük.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket az alább ismertetett eljárásokkal állíthatjuk elő, valamint az előnyös kiviteli módok szerinti eljárásokkal vagy hasonló módon. Azonban a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítását nem kívánjuk ezekre a példaként ismertetett reakciókra korlátozni.

1) eljárás

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületet vagy annak reakcióképes származékát - ahol

Ar, R¹ és X jelentése a fent megadott -

egy (IV) általános képletű vegyülettel - a képletben

R²⁰ jelentése hidrogénatom; vagy -(A¹)_m-N(P¹)-B^p általános képletű csoport; vagy R³⁰-cal együtt =A²-N(P¹)-B^p általános képletű csoportot jelent; vagy a gyűrű egy kapcsolódó szénatomjával együtt vagy védhető iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy a gyűrűn -(A¹)_m-N(P¹)-B^p általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva; vagy R⁴⁰-nel és gyűrűben lévő két kapcsolódó szénatommal együtt védhető iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

- R^{30} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^{50} -nel együtt egyes kötést jelent, vagy R^{20} -al együtt jelentése a fent megadott;
- R^{40} jelentése hidrogénatom; vagy $-(A^1)_m-N(P^1)-B^P$ általános képletű csoport; vagy R^{50} -nel együtt $=A^2-N(P^1)-B^P$ általános képletű csoportot jelent; vagy a gyűrű egy kapcsolódó szénatomjával együtt védhető iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot, amely a gyűrűn egy $-(A^1)_m-N(P^1)-B^P$ általános képletű csoportot tartalmaz, és amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva; vagy R^{20} -szal együtt jelentése a fent megadott;
- R^{50} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^{30} -cal vagy R^{40} -nel együtt jelentése a fent megadott;
- B^P jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választott csoporttal lehet szubsztituálva, vagy P^1 -gyel együtt amino-védőcsoportot jelent;
- P^1 jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport, vagy imino-védőcsoport, vagy B^P -vel együtt jelentése a fent megadott; és

A^1 , A^2 , m és n jelentése a fent megadott,

(azzal a megkötéssel, hogy

- a) R^{20} és R^{40} egyidejű jelentése nem lehet hidrogénatom,
- b) ha R^{20} vagy R^{40} jelentése $-(A^1)_m-N(P^1)-B^p$ általános képletű csoport, a másik jelentése hidrogénatom,
- c) ha R^{20} és R^{30} együttes jelentése a fent megadott, R^{40} jelentése hidrogénatom, és
- d) ha R^{40} és R^{50} együttes jelentése a fent megadott, R^{20} jelentése hidrogénatom) -

vagy annak sójával reagáltatva eltávolítunk egy amino-védőcsoportot vagy imino-védőcsoportot;

ezután kívánt esetben

- a) egy (V) általános képletű aldehiddel vagy ketonnal - a képletben

B^{10} jelentése 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva -

reduktív aminálást végzünk, vagy

- b) a reakcióban résztvevő valamely amino- vagy iminocsoport védőcsoportját eltávolítjuk, miközben a reakcióban nem résztvevő hidroxil- vagy oxocsoportot védjük, és a reagáltatást (V') általános képletű vegyülettel - a képletben

L jelentése kilépőcsoport, és

B jelentése a fent megadott -

végezzük bázis jelenlétében, majd kívánt esetben bármely jelenlévő amino-, imino-, hidroxil- vagy oxo-védőcsoportot eltávolítunk.

Ar, n, R^1 , R^{20} , R^{30} , R^{40} , R^{50} és X jelentése a fent megadott.

Noha a fent említett kondenzálószerrek mennyisége nem kritikus, ezeket rendszerint 1-5 ekvivalens, még közelebbről 1-2 ekvivalens mennyiségben alkalmazhatjuk 1 egységnyi (III) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A fent említett kondenzációs reakciót kívánt esetben bázis jelenlétében játszathatjuk le, bázisként alkalmazhatók például az alifás terciér aminok, például trietil-amin és diizopropil-etil-amin, és az aromás aminok, például piridin, 4-dimetilaminopiridin és kinolin, amelyek közül különösen előnyös a 4-dimetilaminopiridin.

A kondenzációs reakciót előnyösen inert oldószerben kell végrehajtani, a fenti inert szerves oldószerekre példaként említjük a dietil-étert, tetrahidrofuránt, N,N-dimetilformamidot, dioxánt, benzolt, toluolt, klórbenzolt, metilén-kloridot, kloro-

formot, szén-tetrakloridot, diklóretánt és triklóretilént és ezek elegyeit; amelyek közül különösen előnyös a dietil-éter, tetra-hidrofurán, N,N-dimetilformamid és dioxán.

A reakcióhőmérséklet rendszerint -70°C és a reakcióban alkalmazott oldószer forráspontja között változhat, előnyösen -20°C - 100°C hőmérséklettartományban lehet, és a reakciót a fenti körülmények között 5 perc - 7 nap, előnyösen 10 perc - 24 óra alatt játszadjuk le.

Noha a (IV) általános képletű vegyület vagy annak sója aránya a (III) általános képletű vegyülethez viszonyítva nem különösebben kritikus, hanem az alkalmazott vegyületektől és/vagy reakciókörülményektől függően változtatható, a (IV) általános képletű vegyületet vagy annak sóját 1 - 5 mol, előnyösen 1 - 2 mol mennyiségben alkalmazzuk 1 mol (III) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A fent említett (VII) általános képletű kapcsolási terméket előállíthatjuk úgy is, hogy a (III) általános képletű vegyület valamely reakcióképes származékát reagáltatjuk a (IV) általános képletű vegyülettel vagy annak sójával.

A (III) általános képletű vegyület reakcióképes származékára példaként említjük a szerves szintetikus kémia területén az észterezési vagy amidálási reakciókban a karboxilcsoport aktiválására szokásosan alkalmazott származékokat, például vegyes sav-anhidrideket, aktív észtereket és aktív amidokat.

A (III) általános képletű vegyület vegyes sav-anhidridjét úgy állíthatjuk elő, hogy a (III) általános képletű vegyületet például alkil-klórformiáttal, így például etil-klórformiáttal; vagy alkanoil-kloriddal, például acetyl-kloriddal vagy pivaloil-

-kloriddal reagáltatjuk szokásos módon; az aktív észtert úgy állíthatjuk elő, hogy a (III) általános képletű vegyületet szokásos módon például N-hidroxi-vegyülettel, így például N-hidroxi-szukcinimiddel, N-hidroxiftálimiddel vagy 1-hidroxibenzotriazollal; vagy egy fenolvegyülettel, például 4-nitrofenollal, 2,4-dinitrofenollal, 2,4,5-triklórfenollal vagy pentaklórfenollal reagáltatjuk kondenzálószer, például N,N'-diciklohexilkarbodiimid, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid, difenilfoszforilazid vagy dipiridildiszulfid-trifenilfoszfin jelenlétében; és az aktív amidot úgy állíthatjuk elő, hogy a (III) általános képletű vegyületet szokásos módon például 1,1'-karbonildiimidazollal vagy 1,1'-karbonilbisz(2-metolimidazol)-al reagáltatjuk.

A (III) általános képletű vegyület reakcióképes származéka és a (IV) általános képletű vegyület vagy annak sója közötti kondenzációs reakciót előnyösen inert oldószerben, például inert szerves oldószerben játszathatjuk le, amelyekre példaként említjük a dietil-étert, tetrahidrofuránt, N,N-dimetilformamidot, dioxánt, benzolt, toluolt, klórbenzolt, metilén-kloridot, kloroformot, szén-tetrakloridot, diklóretánt és triklóretilént, vagy ezek elegyeit, amelyek közül különösen előnyös a dietil-éter, kloroform, tetrahidrofurán, N,N-dimetilformamid és dioxán.

A reakcióhőmérséklet rendszerint -70°C és az alkalmazott oldószer forráspontja között változhat, előnyösen -20°C - 100°C hőmérséklettartományban dolgozunk.

Noha a (IV) általános képletű vegyület vagy annak sója aránya a (III) általános képletű vegyület reakcióképes származékához viszonyítva nem különösebben kritikus, az alkalmazott vegyületektől és hasonló tényezőktől függően változtatható, a

(IV) általános képletű vegyületet vagy annak sóját 1 - 5 mol, előnyösen 1 - 2 mol mennyiségben alkalmazzuk a (III) általános képletű vegyület reakcióképes származéka 1 moljára vonatkoztatva.

Az a) lépésben a ketonnal vagy aldehiddel végzett redukatív aminálást rendszerint inert oldószerben hajtjuk végre, amely nem befolyásolja hátrányosan a reakciót.

A fenti inert oldószernek közé tartoznak az alkoholok, például metanol és etanol; és az éterek, például dietil-éter, tetrahidrofuran és dioxán; az aromás szénhidrogének, például benzol és toluol vagy ezek elegyei, amelyek közül előnyösek a metanol, etanol, tetrahidrofuran és toluol.

A reakcióhőmérséklet rendszerint -30°C és körülbelül 200°C között, előnyösen körülbelül 0°C és körülbelül 100°C között változhat, a reakció a fenti körülmények között rendszerint 10 perc - 7 nap, előnyösen 10 perc - 24 óra alatt teljesen végbe megy.

A fent említett redukatív aminálást fém-hidrid komplex, például nátrium-bórhidrid, nátrium-cianobórhidrid vagy nátrium-triacetoxibórhidrid alkalmazásával, vagy katalitikus redukálással hajthatjuk végre, szénhordozós palládiumkatalizátor vagy Raney-nikkel katalizátor alkalmazásával.

Abban az esetben, ha fém-hidrid komplexet alkalmazunk redukálószerként, a redukálószer rendszerint 1 mol - mólfelesleg mennyiségben, előnyösen 1 - 10 mol mennyiségben alkalmazzuk a kiindulási anyag, azaz a védőcsoporttól megszabadított (VII) általános képletű vegyület 1 moljára vonatkoztatva.

A b) lépésben az (V') általános képletű vegyülettel végzett

reakciót rendszerint a reakciót nem hátráltató inert oldószerben hajtjuk végre, bázis jelenlétében.

Bázisként alkalmazhatók például az alkálifémek hidrogén-karbonátjai, például nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát; alkálifémek karbonátjai, például nátrium-karbonát és kálium-karbonát; tercier alifás aminok, például trimetil-amin, trietil-amin, N,N-diizopropil-etil-amin, N-metil-morfolin, N-metilpirrolidin, N-metilpiperidin, N,N-dimetil-anilin, 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU) vagy 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-én (DBN); és aromás aminok, például piridin, 4-dimetilaminopiridin, pikolin, lutidin, kinolin és izokinolin, amelyek közül előnyös az N,N-diizopropiletilamin és a kálium-karbonát.

A bázis mennyisége rendszerint 1 mol - mólfelesleg, előnyösen 1 - 10 mol 1 mol kiindulási anyagra, azaz a védőcsoporttól mentesített (VII) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A fenti inert oldószernek közé tartoznak az éterek, például dietil-éter, tetrahidrofuran és dioxán, az aromás szénhidrogének, például benzol, toluol, klórbenzol és xilol, és az aprotikus poláros oldószer, például dimetil-szulfid, N,N-dimetilformamid, acetonitril és hexametilfoszforsav-triamid, vagy ezek elegyei.

A reakcióhőmérséklet rendszerint körülbelül 0 °C és az alkalmazott oldószer forráspontja között változhat, a reakcióidő 10 perc - 48 óra lehet, azonban dolgozhatunk a fent említett határok alatti vagy azok feletti értékeken is.

Ebben az eljárásban az amino-, imino-, hidroxil- és oxocso-

portok védőcsoportjának bevezetését vagy eltávolítását önmagában ismert módon végezhetjük [lásd például T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] vagy ezekhez hasonló módon.

A fenti védőcsoportok eltávolítására alkalmazható eljárások például a szolvólízis sav vagy lúg alkalmazásával, a kémiai redukció fém-hidrid komplex vagy hasonló alkalmazásával, vagy a katalitikus redukció szénhordozós palládiumkatalizátor vagy Raney-nikkel katalizátor alkalmazásával.

A savval végzett szolvólízist rendszerint egy sav, például hangyasav, trifluorecetsav, sósav vagy kénsav alkalmazásával végezzük, vagy oldószerben, például metilén-kloridban, anizolban, tetrahidrofuránban, dioxánban, metanolban vagy etanolban vagy ezek vízzel alkotott elegyeiben, vagy oldószer távollétében előnyösen 0 °C és körülbelül 100 °C közötti hőmérsékleten 10 percen - 24 órán keresztül kezeléssel.

A bázissal végzett szolvólízist rendszerint alkálifém-hidroxid, például lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, vagy alkálifém-karbonát, például nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát alkalmazásával végezzük oldószerben, például metanolban, etanolban, izopropanolban, tetrahidrofuránban, dioxánban vagy ezek vízzel alkotott elegyeiben 10 perc - 24 órán keresztül, előnyösen körülbelül -20 °C - körülbelül 80 °C hőmérsékleten.

A katalitikus redukciót rendszerint szénhordozós palládium, palládium-hidroxid, Raney-nikkel vagy platina-oxid katalizátor alkalmazásával hajtjuk végre oldószerben, például metanolban, etanolban, vízben vagy ecetsavban, vagy ezek elegyiben, elő-

nyösen körülbelül 1 - körülbelül 20 kg/cm² hidrogénnyomáson, 10 perc - 24 órán keresztül, előnyösen körülbelül 0 °C - körülbelül 40 °C hőmérsékleten.

2) eljárás

Az (I-1) általános képletű vegyületeket - a képletben

- R^{22} jelentése hidrogénatom vagy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^{32} -vel együtt $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő kapcsolódó egy szénatommal együtt a gyűrűn $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot jelent, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;
- R^{32} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^{52} -vel együtt egyes kötést jelent, vagy R^{22} -vel együtt a fenti jelentéssel bír;
- R^{42} jelentése hidrogénatom vagy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^{52} -vel együtt $=A^2-NH-B$ általános képletű csoport, vagy a gyűrűben lévő egy kapcsolódó szénatommal együtt a gyűrűn $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;
- R^{52} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^{32} -vel vagy R^{42} -vel együtt jelentése a fenti; és

Ar, R^1 , A^1 , A^2 , B, m, n és X jelentése a fent megadott,

a) R^{22} és R^{42} egyidejűleg nem jelent hidrogénatomot,
 b) ha R^{22} vagy R^{42} jelentése $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot, a másik jelentése hidrogénatom,
 c) ha R^{22} és R^{32} együtt a fenti jeletéssel bír, R^{42} jelentése hidrogénatom, és
 d) ha R^{42} és R^{52} együtt a fenti jeletéssel bír, R^{22} jelentése hidrogénatom) -

úgy állíthatjuk elő, hogy egy fentiekben definiált (III) általános képletű vegyületet vagy annak reakcióképes származékát egy (VI) általános képletű vegyülettel - a képletben

R^{21} jelentése hidrogénatom vagy $-(A^{1a})_m-Q$ általános képletű csoport, vagy R^{31} -gyel együtt oxocsoportot vagy $=A^{2a}-Q$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő egy kapcsolódó szénatommal együtt jelentése a gyűrűben $-(A^{1a})_m-Q$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

R^{31} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^{51} -gyel együtt egyes kötést jelent, vagy R^{21} -gyel együtt jelentése a fenti;

R^{41} jelentése hidrogénatom, vagy $-(A^{1a})_m-Q$ általános képletű csoport vagy R^{51} -gyel együtt oxocsoportot vagy $=A^{2a}_m-Q$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő egy kapcsolódó szénatommal együtt jelentése a gyűrűn egy $-(A^{1a})_m-Q$ általános képletű csoportot

tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

R^{51} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^{31} -gyel vagy R^{41} -gyel együtt jelentése a fenti;

A^{1a} jelentése 1-8 szénatomos kétértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

A^{2a} jelentése 1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

Q jelentése azido-, nitro-, ciano-, hidroxil-, oxo-, rövid szénláncú alkoxikarbonil- vagy aralkiloxikarbonilcsoport, vagy halogénatom; és

m és n értéke a fent megadott,

(azzal a megkötéssel, hogy

a) R^{21} és R^{41} nem jelent hidrogénatomot egyidejűleg,

b) ha R^{21} vagy R^{41} jelentése $-(A^{1a})_m-Q$ általános képletű csoport, a másik jelentése hidrogénatom,

c) ha R^{21} és R^{31} együtt a fenti jelentéssel bír, R^{41} jelentése hidrogénatom, és

d) ha R^{41} és R^{51} együtt a fenti jelentéssel bír, R^{21} jelentése hidrogénatom) -

vagy annak sójával reagáltatunk, majd kívánt esetben egy reakcióba nem lépő hidroxil- vagy oxocsoportot védőcsoporttal látnunk el; a kapott reakcióterméket lánchosszabbítási reakciónak

Ezenkívül, ha (VI) általános képletű vegyület szénhidrogén-csoportjában van egy többszörös kötés, a Q jelentésére megadott csoportot bevezethetjük víz, ammónia, hidrogén-halogenid, karbonilcsoport, hidrogén-cianid vagy hidrogén-azid addíciójával a vegyületben lévő többszörös kötésre, miután azt a vegyületet,

A szénlánc-hosszabbítási reakciót szén-szén kötés kialakítására szolgáló reakcióval hajthatjuk végre a szerves kémia területén jól ismert módszerrel, az ilyen szén-szén kötést kialakító reakciók közé tartoznak például a bázis jelenlétében végrehajtott szubsztitúciós vagy addíciós reakciók; szerves fém-reagens alkalmazásával végrehajtott addíciós reakciók; Michael-típusú addíció, foszfóniumsóval vagy foszfonáttal történő reagáltatás bázis jelenlétében; Wittig-reakcióhoz hasonló reakció Tebbe-reagens, Nozaki-Lombardo-reagens, fém-alkilidénkarbén komplex vagy hasonló alkalmazásával; anion-gyökök képződésén keresztül lejátszódó addíciós reakciók, halogeniddé történő átalakítás után végrehajtott halogén-fém kicserélődéssel vagy hasonlóval, vagy tozilhidrazonná történő konverzió után alkálifém bázis, például n-butillítium vagy hasonló alkalmazásával, és a Simmons-Smith-reakció.

A többszörös kötés redukálását rendszerint a szerves kémia területén jól ismert módon végezzük, például katalitikus redukálással fémkatalizátor, például szénhordozós palládiumkatalizátor alkalmazásával, vagy fém-hidrid komplex alkalmazásával történő redukcióval.

A többszörös kötés izomerizálását rendszerint a szerves kémia területén ismert módon végezhetjük, például bázis vagy sav alkalmazásával melegítés közben, vagy alacsony vagy magas

hőmérsékleten, vagy szerves átmenetifém alkalmazásával.

A többszörös kötés oxidatív hasítását rendszerint a szerves kémia területén ismert módon végezhetjük, például nátrium-perjodát vagy ozmium-tetraoxid alkalmazásával, vagy nátrium-perjodát és kálium-permanganát alkalmazásával, vagy ozonolízissel, egy szén-szén kettős kötést két karbonilcsoporttá alakíthatunk.

Víz, ammónia, hidrogén-halogenid, karbonilcsoport, hidrogén-cianid vagy hidrogén-azid addícióját a többszörös kötésre rendszerint a szerves kémia területén jól ismert módon végezhetjük.

Víz addícióját a többszörös kötésre például hidrobórozással, oximerkurálással vagy hasonlóval hajthatjuk végre.

Az ammónia addícióját a többszörös kötésre például hidroaminálással vagy hasonlóval végezhetjük szerves fém katalizátor jelenlétében.

Hidrogén-halogenid addícióját a többszörös kötésre például közvetlenül, hidrogén-halogenid alkalmazásával végezhetjük, vagy hidroborálás után halogénmolekulával történő reagáltatással.

Egy karbonilcsoport addícióját a többszörös kötésre például hidroformilezéssel vagy hasonlóval végezhetjük szerves fém katalizátor jelenlétében.

Hidrogén-cianid addícióját egy többszörös kötésre például hidrocianálással végezhetjük szerves fém katalizátor jelenlétében.

Azo-imid addícióját a többszörös kötésre például azidomerkurálással vagy hasonlóval végezhetjük.

Egy azido-, nitro-, ciano-, hidroxil-, oxo-, rövid szénláncú alkoxikarbonil- vagy aralkiloxikarbonilcsoport vagy halogénatom konverzióját aminocsoporttá a szerves kémiai területén jól ismert módon végezhetjük.

Egy halogénatom átalakítását aminocsoporttá például aminocsoporttal történő szubsztitúciós reakcióval végezhetjük, vagy a fent ismertetett eljárással, azidocsoporttá történő konverzió után.

Egy hidroxilcsoport aminocsoporttá történő átalakítását például halogénatomon, azidocsoporton vagy hasonlóan keresztül végezhetjük.

Egy rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoport vagy aralkiloxikarbonilcsoport átalakítását aminocsoporttá például ún. Curtius-, Schmidt- vagy Hofmann-átrendeződéssel végezhetjük,

A racém formában lévő találmány szerinti vegyületek vagy köztitermékek optikai rezolválását szokásos módon végezhetjük, például nagynyomású folyadékkromatográfiával, királis hordozó alkalmazásával, vagy a diasztereomer só frakcionált kristályosításával.

A fenti vegyületeket szokásos módon alakíthatjuk gyógyászatilag elfogadható sókká, és ugyanígy a sók szabad aminosavakká történő átalakítását is szokásos módon végezhetjük.

A találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmazott (III), (IV), (V), (V') és (VI) általános képletű vegyületek vagy ismertek, vagy ismert eljárásokkal, szakirodalomban ismertetett eljárásokkal [Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 25, 1103 (1982)], a fenti eljárásokkal analóg módon, az alábbiakban ismertetett eljárásokkal, illetve a példákban és referencia-példákban ismertetett eljárásokkal állíthatjuk elő.

A (III) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet - a képletben

R^P és R^{PP} jelentése karboxil-védőcsoport, illetve hidroxil-védőcsoport, és R^P és R^{PP} jelentése együtt lehet acetál vagy ketál is; és

Ar jelentése a fent megadott -

egy (IX) általános képletű vegyülettel - a képletben

R^{10} jelentése 3-20 szénatomos telített vagy telítetlen alifás szénhidrogén-csoport, amely egy kilépőcsoporttal vagy egy védett hidroxilcsoporttal vagy oxocsoporttal lehet szubsztituálva -

konjugált addíciónak vagy szubsztitúciónak vetünk alá bázis jelenlétében, és a kapott (X) általános képletű vegyületet - a képletben

R^{11} jelentése 3-20 szénatomos telített vagy telítetlen alifás szénhidrogén-csoport, amely védőcsoport nélküli vagy védett hidroxilcsoporttal vagy oxocsoporttal lehet szub-

szituálva, és

Ar, R^P és R^{PP} jelentése a fent megadott -

kívánt esetben retro-Deals Alder-reakciónak vetjük alá, bármely többszörös kötést redukáljuk, az R^{11} -ben lévő hidroxil- vagy oxocsoport védőcsoportját eltávolítjuk, egy oxocsoportot redukálunk vagy egy hidroxilcsoportot vagy oxocsoportot dez-oxigénezünk, és ezenkívül kívánt esetben egy védetlen vagy védett hidroxil- vagy oxocsoportot fluoratommá alakítunk, majd az R^P és R^{PP} védőcsoportot eltávolítjuk.

Az R^P és R^{PP} csoportra példaként említhetjük a fent említett védőcsoportokat, ezek együtt acetál- vagy ketálcsoportot is alkothatnak, például terc-butilidén-acetál- vagy izopropilidén-ketál-csoportot.

A (IX) általános képletű vegyületekre példaként említhetjük a 2-ciklopentén-1-ont, 3-klór-2-ciklopentén-1-ont, 3-bróm-2-ciklopentén-1-ont, 3-metoxi-2-ciklopentén-2-ont, 3-etoxi-2-ciklopentén-1-ont, 3-acetoxi-2-ciklopentén-1-ont és a triciklo-[5.2.1.0^{2.6}]dec-4,8-dién-3-ont.

A (VIII) általános képletű vegyületek és a (IX) általános képletű vegyületek közötti konjugált addíciós vagy szubsztitúciós reakciót a szerves kémia területén ismert módon végezhetjük, rendszerint egy bázis alkalmazásával hajtjuk végre, például nátrium-hidrid vagy lítium-diizopropilamid alkalmazásával inert oldószerben, például dietil-éterben, tetrahidrofuránban, N,N-dimetilformamidban, dioxánban, benzolban, toluolban, klórbenzolban vagy metilén-kloridban.

A retro-Deals Alder-reakciót, a bármely többszörös kötés redukálását, az R^{11} csoportban lévő bármely hidroxil- vagy oxo-

csoport védőcsoportjának eltávolítását, valamely oxocsoport redukálását vagy bármely hidroxil- vagy oxocsoport dezoxigénezését a szerves kémiai területén ismert eljárásokkal hajthatjuk végre.

A retro-Deals Alder-reakciót például közvetlen melegítéssel, vagy kívánt esetben Lewis-sav jelenlétében történő kezeléssel végezhetjük inert oldószerben, például toluolban vagy diklórbenzolban, vagy oldószer távollétében.

Az R^{11} csoportban lévő bármely hidroxil- vagy oxocsoport védőcsoportjának eltávolítását a fentiekben az 1) eljárással kapcsolatban említett eljárásokkal végezhetjük.

Egy oxocsoport redukálását például fém-hidrid komplex, így például nátrium-bórhidrid vagy lítium-alumíniumhidrid alkalmazásával hajthatjuk végre.

Egy védőcsoport nélküli vagy védett hidroxil- vagy oxocsoport átalakítását fluoratommá a Journal (Japanese) Society of Organic Synthetic Chemistry 51, 22 (1993) irodalmi helyen ismertetett eljárással végezhetjük: például a vegyületet vagy közvetlenül, vagy hidroxil- vagy oxocsoportjának ditioacetállá, oximmá, hidrazonná vagy hasonlóvá történő átalakítása után 10 perc - 72 órán keresztül $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, a reakció szempontjából inert oldószerben, például metilén-kloridban, kloroformban, tetrahidrofuranban, metanolban, acetonitrilben, dimetil-szulfoxidban vagy piridinben, vagy oldószer nélkül 1 - feleslegben lévő, előnyösen 1 - 2 ekvivalens fluorozószerrel, például kén-tetrafluoriddal, dietilamino-kén-trifluoriddal, cézium-fluorszulfiddal, tetrabutil-ammónium-fluoriddal, trisz(dimetilamino)-szulfóniumdifluorimetilszilikáttal, hidro-

gén-fluoriddal vagy tozil-fluoriddal reagáltatjuk.

A (VIII) vagy (IX) általános képletű vegyületek vagy kereskedelmi forgalomból beszerezhetők, vagy kívánt esetben ismert eljárásokkal, vagy azok kombinálásával vagy analóg eljárásokkal előállíthatók.

A (IV) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XI) általános képletű vegyületet - a képletben

P^2 jelentése imino-védőcsoport; és

R^{21} , R^{31} , R^{41} , R^{51} és n jelentése a fent megadott [noha R^{21} és R^{41} itt jelenthet egyidejűleg $-(A^{1a})_m-Q$ általános képletű csoportot is] -

kívánt esetben egy reakcióba nem lépő hidroxil- vagy oxocsoport védelme után szénlánc-hosszabbítási reakciónak vetünk alá, vagy az R^{21} , R^{31} , R^{41} és R^{51} csoportban lévő többszörös kötésre vizet, ammóniát, hidrogén-halogenidet, karbonilcsoportot, hidrogén-cianidot vagy hidrogén-azidot addicionálunk, vagy onnan ezeket elimináljuk; majd az azido-, nitro-, ciano-, hidroxil-, oxo-, rövid szénláncú alkoxikarbonil- vagy aralkiloxikarbonilcsoportot vagy halogénatomot aminocsoporttá alakítjuk; majd kívánt esetben

a) redukzív aminálást végzünk egy (V) általános képletű aldehiddel vagy ketonnal, vagy

b) egy (V') általános képletű vegyülettel reagáltatunk bázis jelenlétében; bármely amino- vagy iminocsoportot védőcsoporttal látunk el; és végül a P^2 imino-védőcsoportot eltávolítjuk.

A fenti előállítási eljárás azon lépésében, amikor egy azido-, nitro-, ciano-, hidroxil-, oxo-, rövid szénláncú alkoxikarbo-

nil- vagy aralkiloxikarbonilcsoportot vagy halogénatomot aminocsoporttá alakítunk, főleg akkor, hogy ha két csoportot kell aminocsoporttá alakítani a vegyületben, intramolekuláris gyűrűzárási reakció játszódik le a fenti lépésben képződött aminocsoport és aközött a szénatom között, amely a másik aminocsoporthoz vagy aminocsoporttá átalakítandó csoporthoz kapcsolódik, ezáltal lehetőség nyílik arra, hogy a gyűrűben lévő egy vagy kettő kapcsolódó szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoport alakuljon ki, amely rövidszénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

A szénlánc hosszabbítási reakciót, a többszörös kötés redukálását, izomerizálást vagy oxidatív hasítást, a víz, ammónia, hidrogén-halogenid, karbonilcsoport, hidrogén-cianid vagy hidrogén-azid többszörös kötésre történő addícióját vagy eliminációját a 2) eljárással kapcsolatban ismertetett módon hajthatjuk végre.

Egy azido-, nitro-, ciano-, hidroxil-, oxo-, rövid szénláncú alkoxikarbonil- vagy aralkiloxikarbonilcsoport vagy halogénatom átalakítását aminocsoporttá szintén a 2) eljárással kapcsolatban ismertetett módokon hajthatjuk végre.

Az (V) általános képletű aldehiddel vagy ketonnal történő redukatív aminálást és az (V') általános képletű vegyülettel történő reagáltatást az 1) eljárással kapcsolatban ismertetett módokon hajthatjuk végre.

Az amino-, imino-, hidroxil- vagy oxocsoport védőcsoportjának bevezetését vagy annak eltávolítását az 1) eljárással kapcsolatban ismertetett eljárásokkal hajthatjuk végre.

A (VI) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy a P^2 imino-védőcsoportot eltávolítjuk egy (XI) általános képletű vegyületből, vagy egy olyan vegyületből, amelyet a (XI) általános képletű vegyületből szénlánc-hosszabbítási reakcióval, többszörös kötés redukálásával, izomerizációval vagy oxidatív hasítással, vagy víz, ammónia, hidrogén-halogenid, karbonilcsoport, hidrogén-cianid vagy hidrogén-azid többszörös kötésre történő addíciójával vagy ezek eliminálásával állítottunk elő.

A (XI) általános képletű vegyületek vagy kereskedelmi forgalomban kaphatók, vagy kívánt esetben ismert eljárások megfelelő kombinálásával vagy azokkal analóg módon állíthatók elő.

A (IV-a) általános képletű vegyületek - a képletben

P^{2a} jelentése imino-védőcsoport, és

R^0 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport -

alapvető köztitermékek az (I) általános képletű vegyületek előállításában, ezek új vegyületek, amelyek irodalomból nem ismertek.

A találmány tárgyát képezik tehát a fenti (IV-a) általános képletű vegyületek is.

A (IV-a) általános képletben P^{2a} jelentése imino-védőcsoport, amely például egy fent említett imino-védőcsoport lehet.

Az imino-védőcsoportnak előnyösen el kell tűnnie a katalitikus redukálást vagy a savas körülmények közötti védőcsoport eltávolítást, ezekre közelebbi előnyös példaként említhetjük az alábbiakat: aralkilcsoport, például benzil-, p-metoxibenzil-, p-

-nitrobenzil-, benzhidril- vagy tritilcsoport; rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoport, például metoxikarbonil-, etoxikarbonil-, izobutoxikarbonil- vagy terc-butoxikarbonilcsoport; alkeniloxikarbonilcsoport, például 2-propeniloxikarbonil-csoport, aralkiloxikarbonilcsoport, például benziloxikarbonilcsoport, p-metoxibenziloxikarbonil-csoport vagy p-nitrobenziloxikarbonil-csoport, és rövid szénláncú alkilszililcsoport, például trimetilszilil- vagy terc-butildimetilszilil-csoport, amelyek közül előnyösek a benzil-, terc-butoxikarbonil- és benziloxikarbonilcsoport.

R^0 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, és ha R^0 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, ez a rövid szénláncú alkilcsoport a perhidroazepin-gyűrű bármely szubsztituálható helyzetében lehet.

Az R^0 jelentésére megadott rövid szénláncú alkilcsoport előnyös példái közé tartozik a metilcsoport.

R^0 jelentése előnyösen például hidrogénatom.

A (IV-a) általános képletű vegyületek előnyös példái közé tartoznak azok a vegyületek, amelyek (IV-a') általános képlet szerinti konfigurációval rendelkeznek, ahol P^{2a} és R^0 jelentése a fent megadott.

A (IV-a) általános képletű vegyületek a fent ismertetett (IV) általános képletű vegyületek körébe tartoznak. Ezért bármely (I) általános képletű vegyületet előállíthatunk úgy, hogy egy (IV-a) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel vagy annak reakcióképes származékával reagáltatunk az 1) eljárással kapcsolatban ismertetett módon.

Ezenkívül, noha a (IV-a) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a fentiekben a (IV) általános képletű vegyületekre

ismertetett eljárással, ezek előállítását az alábbiakban részletebben ismertetjük.

Egy (XI-a) általános képletű vegyület - a képletben
 P^{2b} jelentése imino-védőcsoport, és
 R^0 jelentése a fent megadott -
 hidroxilcsoportját kilépőcsoporttá alakítjuk át, a kapott vegyületet egy (XII) általános képletű vegyülettel - a képletben
 P^{2ap} jelentése hidrogénatom, vagy egy olyan csoport, amely egy imino-védőcsoporton kívül nem gátolja a reakció lefolyását -

(XIII) általános képletű vegyületté - a képletben
 P^{2ap} , P^{2b} és R^0 jelentése a fent megadott -
 alakítjuk, és abban az esetben, ha P^{2ap} jelentése hidrogénatom, a hidrogénatomot egy P^{2a} jelentésére megadott imino-védőcsoporttá alakítjuk, majd a P^{2b} jelentésére megadott imino-védőcsoportot eltávolítjuk, így (IV-a) általános képletű vegyületet kapunk.

A fenti eljárásban a hidroxilcsoportok kilépőcsoporttá történő átalakítását rendszerint 2 mol - mólfelesleg, előnyösen 2 - 5 mol szulfonálószer, például metánszulfonil-klorid és egy bázis, például trietil-amin, vagy 2 mol - mólfelesleg, előnyösen 2 - 5 mol halogénezőszer, például tionil-klorid vagy foszfor-tri-bromid alkalmazásával hajtjuk végre 1 mol (XI-a) általános képletű vegyületre vonatkoztatva, inert oldószerben, például metilén-kloridban, kloroformban, benzolban, tetrahidrofuránban vagy etil-acetátban.

A reakcióhőmérséklet rendszerint $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkalmazott oldószer forráspontja között változhat, még előnyösebben -20

$^{\circ}\text{C}$ - 80°C lehet, és a reakcióidő rendszerint 5 perc - 48 óra, még előnyösebben 30 perc - 24 óra.

Az eljárás következő lépésében a (XII) általános képletű vegyületet a fentiek szerint előállított, kilépőcsoportot tartalmazó vegyülettel rendszerint úgy reagáltatjuk, hogy 1 mol - mólfelesleg, még előnyösebben 1- 50 mol (XII) általános képletű vegyületet alkalmazunk a kilépőcsoportot tartalmazó kiindulási vegyület 1 moljára vonatkoztatva, a reakciót inert oldószerben, például metilén-kloridban, kloroformban, benzolban, dietiléterben vagy tetrahidrofuranban hajtjuk végre.

A fenti reakciót kívánt esetben más bázis jelenlétében is végrehajthatjuk, mint a (XII) általános képletű vegyület.

Az ilyen alternatív bázisokra példaként említjük a szervetlen bázisokat, például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, kalcium-hidroxidot, nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot és nátrium-hidrogén-karbonátot, míg a szerves bázisokra példa a trietil-amin, N-etil-diizopropil-amin, piridin és N,N-dimetilamin.

A bázis mennyisége rendszerint 2 mol - mólfelesleg, előnyösen 2 - 5 mol lehet 1 mol kiindulási anyagra vonatkoztatva.

A reakcióhőmérséklet rendszerint -50°C és 150°C között lehet, még előnyösebben -20°C - 100°C , és a reakcióidő rendszerint 5 perc - 7 nap, még előnyösebben 10 perc - 24 óra.

Ha $\text{P}^{2\text{ap}}$ jelentése hidrogénatom, a hidrogénatomot a $\text{P}^{2\text{a}}$ jelentésére megadott imino-védőcsoporttá történő átalakítását ugyanúgy hajthatjuk végre, mint egy amino-védőcsoport bevezetését, amelyet az 1) eljárással kapcsolatban már ismertettünk.

A $\text{P}^{2\text{b}}$ jelentésére megadott imino-védőcsoport eltávolítását

rendszerint szelektíven kell végezni, hogy megkülönböztethessük a P^{2a} jelentésére megadott imino-védőcsoporttól. Ezért, ha a p^{2b} helyén álló imino-védőcsoportot katalitikus hidrogénezéssel kell eltávolítani, a P^{2b} jelentésére megadott imino-védőcsoportnak katalitikus redukálással könnyen eltávolíthatónak kell lennie, ilyen például egy aralkil- vagy aralkiloxikarbonilcsoport, másrészt P^{2a} -nak előnyösen olyan imino-védőcsoportnak kell lennie, amely savas körülmények között könnyen eltávolítható, ilyen például egy rövid szénláncú alkoxikarbonil-, alkeniloxikarbonil- vagy rövid szénláncú alkilszilil-csoport a fent említettek szerint. Ezzel szemben, ha P^{2b} helyén álló imino-védőcsoportot savas körülmények között kell eltávolítani, a P^{2b} által képviselt imino-védőcsoportnak savas körülmények között könnyen eltávolíthatónak kell lennie, ilyen például egy rövid szénláncú alkoxikarbonilcsoport, alkeniloxikarbonilcsoport vagy rövid szénláncú alkilszililcsoport, és másrészt a P^{2a} helyén álló imino-védőcsoportnak katalitikus hidrogénezéssel könnyen eltávolíthatónak kell lennie, ilyen például egy aralkilcsoport vagy aralkiloxikarbonilcsoport a fentiek szerint.

A (XI-a) és (XII) általános képletű vegyületek rendszerint kereskedelmi forgalomból beszerezhetők, vagy kívánt esetben ismert eljárások megfelelő kombinálásával, vagy analóg eljárásokkal előállíthatók.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatóságát a muszkarin-receptorok kötődésének gátlására és különbéle muszkarin-receptorokkal szemben mutatott antagonizmus vizsgálatára vonatkozó tesztekkel mutatjuk ki.

Muszkarin-receptorokhoz való kötődés gátlásának vizsgálata

Ezeket a vizsgálatokat Hargreaves és munkatársai [Br. J. Pharmacol. 107, 494-501 (1992)] eljárásának módosításával hajtjuk végre. Eszerint az m2 és m3 muszkarinos acetilkolin-receptorokat expresszálo CHO sejteket (Receptor Biology Inc.) 0,2 nmol/l [^3H]-N-metilszkopolaminnal (84Ci/mmol, New England Nuclear Inc.) és találmány szerinti vizsgálandó vegyülettel inkubáljuk 0,5 ml 50 mmol/l Tris-HCl - 10 mmol/l MgCl_2 - 1 mmol/l EDTA (pH 7,4) elegyben szobahőmérsékleten (körülbelül 20 - 25 °C-on) 120 percen keresztül, majd üvegszűrőn (Uni-Filter plate GF/C; Packard Instruments Co., Inc.) leszívátjuk, és négyszer 1 ml jéghideg Tris-HCl pufferrel mossuk. A szűrőt 50 °C-on 1 órán keresztül szárítjuk, majd szcintillátort (Miroscinti O; Packard Instruments Inc.) adunk hozzá, és a szűrőn adszorbeálódott [^3H]-N-metilszkopolamin radioaktivitását folyadékszcintillációs számlálóval (TopCountTM; Packard Instruments Co., Inc.) mérjük. A [^3H]-N-metilszkopolamin nem-specifikus kötődését 1 $\mu\text{mol/l}$ hozzáadott N-metilszkopolamin jelenlétében határozzuk meg. Cheng és Prusoff módszere szerint [Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108 (1973)] a találmány szerinti vegyület muszkarin-receptorokhoz való kötődési aktivitását (K_i értékét) a tesztvegyület azon koncentrációjából számítjuk ki, amely a [^3H]-N-metilszkopolamin jelzett ligandum kötődését 50%-kal gátolja (IC_{50}).

1. táblázat

Muszkarin m2 és m3 receptorokhoz való kötődés gátlása

	K _i (nmol/l)		m2/m3
	m2	m3	
12. példa szerinti vegyület	630	3,7	170
26. példa szerinti vegyület	27	0,44	60
29. példa szerinti vegyület	230	1,2	190
35. példa szerinti vegyület	670	4,2	160
43. példa szerinti vegyület [(IS*)-anyag]	21	0,26	80

Az 1. táblázat eredményeiből nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek sokkal nagyobb mértékben gátolják az m3-receptorokhoz való kötődést, mint az m2-receptorokhoz.

Muszkarin-receptorokkal szemben mutatott antagonizmus vizsgálata in vitro

1) M₂-receptorral szembeni antagonizmus vizsgálata patkányból izolált jobb átriumon

A fenti vizsgálatokat ismert módon végeztük. 300 - 500 g testtömegű hím SD patkányokat elvéreztetéssel leöltünk, és a jobb átriumot izoláltuk. Ezt a preparátumot izometrikusan fel függesztettük 20 ml Krebs-Hanseleit oldattal töltött szervfürdőben (amelyet 95% oxigén/5% szén-dioxid eleggyel levegőztetünk, és 32 °C-on tartottunk), 0,5 g kiindulási tenzióval. A szívritmust szívritmus-számlálóval regisztráltuk. Miután a preparátumot 30 percen keresztül ekvilibráltuk, 10⁻⁹ - 10⁻⁶ mol/l kar-

bakolt adtunk hozzá, kumulatív módon háromszorosra növelt dózisokban. Ily módon mértük a szívritmus csökkenését, és meghatároztuk a kontroll kísérlethez a dózis-válasz görbét. Miután a preparátumot friss oldattal kimosva helyreállítottuk a szívritmust, hozzáadtuk a tesztvegyületet. 10 perc elteltével ismét karbakolt adagoltunk kumulatív módon. A karbakolra adott válaszokat a karbakol adagolása előtti, 100%-nak tekintett szívritmus százalékában fejeztük ki. A tesztvegyület antagonistá aktivitását (K_B érték) a találmány szerinti egyes tesztvegyületekkel végzett kezeléssel kapott dózis-hatás görbe eltolódásának mértékéből határoztuk meg.

2) Légúti M_3 -receptorral szembeni antagonizmus patkányból izolált jobboldali légcsőben

A fenti vizsgálatokat ismert módon végeztük. 300 - 500 g testtömegű, elvéreztetéssel megölt hím SD patkányokból izoláltuk a légcsövet. 2 mm széles, gyűrű alakú szegmenseket vágunk ki a légcsőből, és az elülső porcnál keresztben szétvágjuk, ezáltal nyitott gyűrű alakú preparátumot készítettünk. A preparátumot 5 ml Krebs-Hanseleit oldattal töltött Magnus-csőben függesztettük fel (amelyet 95% O_2 /5% CO_2 eleggyel levegőztettünk és 32 °C-on tartottunk), 1,0 g kezdeti tenzióval, és 0,6 g nyugalmi tenzióval. A preparátum tenzióját izometrikusan regisztráltuk. Miután a preparátumot 1 órán keresztül ekvilibrálódni hagytuk, 10^{-4} mol/l karbakol hozzáadásával kétszer készítettük összehúzódásra, és a karbakollal indukált második kontrakciót tekintettük referencia kontrakciónak. A preparátumot friss oldattal kimostuk, hogy az alapértékre beállítsuk, majd hozzáadtuk a tesztvegyületet (vagy nem alkalmaztunk kezelést).

Muszkarin M₃-receptorokkal szembeni antagonizmus vizsgálata (in vivo)

Hörgőtágító hatás vizsgálata kutyán (orális adagolás)

12 - 24 hónapos, 10 - 15 kg testtömegű hím vadászkopókat 30 mg/kg iv. pentobarbitállal anasztetizáltunk, és az egyes kutyák légcsövét intubáltuk. A légút érzékenységet (metakolin reakció küszöbérték) legalább kétszer mértük két hetes időközökben egy metakolin provokáció tesztel, és a reprodukálható metakolin reakció küszöbértéket¹⁾ mutató kutyákat szelektáltuk. Azoknak a kutyáknak, amelyeknél megállapítottuk a metakolin reakció küszöbértéket, orálisan 0,1 mg/kg dózisban adagoltuk a tesztvegyületet. Az adagolás után 4 órával ismét végrehajtottuk a metakolin provokáció tesztet, és mértük a tesztvegyület adagolása után a metakolin reakció küszöbértéket²⁾. A tesztvegyület hörgőtágító aktivitását az alábbi egyenlettel számítottuk ki:

$$\text{Eltolódási érték} = \frac{\text{szer adagolása után mért metakolin reakció küszöbérték}^{2)}}{\text{szer adagolása nélkül mért metakolin reakció küszöbérték}^{1)}}$$

A metakolin provokáció tesztet Astograph TCK-6100H modell (mellkas) alkalmazásával hajtottuk végre. Hörgőösszehúzóként metakolin-kloridot alkalmaztunk, amelyet izotóniás nátrium-klorid-oldattal 40000 µg/ml-ről 10 lépésben hígítottunk, 20000, 10000, 5000, 2500, 1250, 625, 312,5, 156 és 78 µg/ml koncentrációra. A tesztállatokkal alkalmanként 1 percen keresztül lélegeztettük be ezeket a metakolin aeroszolókat, a legalacsonyabb koncentrációval kezdve, és folyamatosan regisztráltuk a légzési rezisztenciát. Azt a metakolin koncentrációt tekintettük metakolin küszöbértéknek, amelynél a légzési

rezisztencia a kiindulási szint kétszeresét érte el.

3. táblázat

Hörgőtágító aktivitás kutyában (orális adagolás)

	Metakolin provokáció teszt (0,1 mg/kg, p.o.) Eltolódási érték (4 órával később)
26. példa szerinti vegyület	7,1
26. példa szerinti vegyület	22
35. példa szerinti vegyület	5,8
43. példa szerinti vegyület [(IS*)-anyag]	22

A 3. táblázat adataiból nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek erős és nagyon tartós hörgőtágító aktivitást fejtenek ki.

Mint fent említettük, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek erős és szelektív antagonisták mutatnak muszkarin M_3 -receptorokkal szemben, és kiváló orális aktivitást, hatásidőtartamot és farmakokinetikai tulajdonságokat mutatnak. Ezért ezeket orálisan vagy parenterálisan biztonságos gyógyszerként, kevés mellékhatás mellett adagolhatjuk a betegeknek, különösen az alábbi betegségek kezelésére és/vagy profilaxisára: légzési betegségek, így például a krónikus elzáródásos tüdőbetegségek, krónikus bronchitisz, asztma, krónikus légúti elzáródások, tüdőfibrózis, tüdő-emfizéma és nátha; emésztőrendszeri betegségek, például az irritáló bél-szindróma, gör-

Gyakorlatban a találmány szerinti vegyületeket a fenti betegségek kezelésére vagy profilaxisára történő alkalmazásban gyógyászatilag elfogadható adjuvánsokkal kombinálhatjuk szokásos módon, hogy adagolásra alkalmas gyógyászati készítményeket kapjunk. Erre a célra, a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott különféle adjuvánsokat alkalmazhatjuk. A fenti adjuvánsokra példaként említjük az alábbiakat: zselatin, laktóz, szacharóz, titán-oxid, keményítő, kristályos cellulóz, hidroxipropilmetilcellulóz, karboximetilcellulóz, kukoricakeményítő, mikrokristályos viasz, fehér petrolátum, magnézium-aluminát-metaszilikát, vízmentes kalcium-foszfát, citromsav, trinátrium-citrát, hidroxipropilcellulóz, szorbit, szorbitán-zsírsav-észter, poliszorbát, szacharóz-zsírsav-észter, polioxietilén, keményített ricinusolaj, poli(vinil-pirrolidon), magnézium-sztearát, könnyű vízmentes kovasav, talkum, növényi olaj, benzil-alkohol, akác-mézga, propilénglikol, polialkilénglikol, ciklodextrin és hidroxipropilciklodextrin.

A fenti adjuvánsok alkalmazásával előállított gyógyászati készítmények dózisformái lehetnek például szilárd készítmények, például tabletták, kapszulák, granulák, porok és kúpok;

felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot diizopropil-éterrel mosva 53,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

3) lépés: 4-(t-Butoxikarbonil)amino-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorociklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin szintézise

220 mg 4-(*t*-butoxikarbonil)aminopiperidin és 256 mg (2*R*)-2-[(1*R*)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilecetsav 8 ml kloroformmal készült oldatához szobahőmérsékleten, 203 mg 1-hidroxibenzotriazolt és 201 mg 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidet adunk egymás után, majd az elegyet a fenti hőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, egymást követően 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 2/1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 314 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

4) lépés: 4-Amino-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin-monohidroklorid szintézise

84 mg 4-(t-butoxikarbonil)amino-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidint 2 ml 10% HCl/metanol elegyben oldunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a kapott maradékot etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva 60 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD) δ (ppm): 1,15-2,10 (12H, m), 2,50-

5,0 g etil-N-(t-butoxikarbonil)izonipekotát 100 ml tetrahidrofurán és 7,4 ml hexametilfoszforsav-triamid elegyével készült oldatához -78 °C-on, cseppenként 15,5 ml 1,5 mol/l koncentrációjú, ciklohexánnal készült lítium-diizopropilamid-oldatot adunk, és az elegyet 1 órán keresztül keverjük, majd a hőmérsékletet -40 °C-ra emeljük. A reakcióelegyet -78 °C-ra hűtjük, és cseppenként 3,6 ml metil-jodidot adunk hozzá, 1 órán keresztül

5) lépés: 4-Benziloxikarbonilamino-4-metilpiperidin szintézise

6) lépés: 4-Benziloxikarbonilamino-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-metilpiperidin szintézise

7) lépés: 4-Amino-1-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}}-4-metilpiperidin szintézise

568 mg 4-benziloxikarbonilamino-1-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilacetyl)-4-metilpiperidin 10 ml metanol és 5 ml etil-acetát elegyével készült oldatához 200 mg 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, majd az elegyet hidrogénatmoszférában 18 órán keresz-

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,03 (3H, s), 0,89-1,90 (6H, m), 1,95-2,45 (6H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,30-3,59 (2H, m), 7,21-7,42 (5H, m).

Alternatív eljárás

25 g 4-piperidon-monoklorid-monohidrát 500 ml kloroformmal készült oldatához 38,5 ml trietil-amint és 36,2 g di-(terc-butil)-dikarbonátot adunk egymás után, jeges hűtés közben, majd az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és 0,1 n sósavoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztillálva 31,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

2,66 g metiltrifenilfoszfónium-bromid 20 ml tetrahidrofurával készült oldatához jeges hűtés közben, cseppenként 1,7 ml 1,63 mol/l koncentrációjú, hexánnal készült n-butillítium-oldatot adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az elegyhez cseppenként hozzáadjuk 482 mg 1-(t-butoxikarbonil)-4-piperidon 5 ml tetrahidrofurával készült olda-

roxi-2-fenilacetil}-4-metilpiperidin szintézise

szerint állítjuk elő 4-azido-4-metilpiperidint alkalmazva.

-hidroxi-2-fenilacetil}-4-metilpiperidin szintézise

18 mg 4-azido-1-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-metilpiperidin 2 ml metanollal készült oldatához 5 mg 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládium-katalizátort adunk, majd a reakcióelegyet hidrogénatmoszférában 2 órán keresztül keverjük. A katalizátort leszűrjük, az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk [KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck); kloroform/metanol = 10/1]. 16 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

4. példa

4-Amino-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroksi-2-fenilacetil)-4-metilpiperidin

A cím szerinti vegyületet a 3. példában leírtak szerint állítjuk elő (2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilecetsavat alkalmazva, színtelen olaj formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,74-1,90 (12H, m), 1,03 (3H, s), 2,81-2,99 (1H, m), 3,20-3,79 (4H, m), 5,20-5,48 (1H, széles), 7,10-7,45 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e , $C_{19}H_{28}N_2O_2+H$)⁺: 317.

5. példa

4-Amino-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-etilpiperidin

A cím szerinti vegyületet a 3. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő etil-jodidot alkalmazva, szintelen, olajos anyag formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,65-1,85 (11H, m), 1,95-2,50 (4H, m), 3,10-3,90 (5H, m), 7,25-7,40 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₀H₂₆F₂N₂O₂+H)⁺: 367.

6. példa

4-Amino-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]-4-etilpiperidin

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő (2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilecetsavat alkalmazva, szintelen, olajos anyag formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,83 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,20-2,00 (14H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 3,30-3,80 (4H, m), 7,20-7,43 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₀H₃₀N₂O₂+H)⁺: 331.

7. példa

4-Aminometil-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 5) - 7) lépésében leírtak szerint állítjuk elő 1-(t-butoxikarbonil)-4-azidometilpiperidint alkalmazva, szintelen hab formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,71-0,98 (2H, m), 1,31-1,52 (2H, m), 1,52-1,68 (2H, m), 1,68-1,86 (4H, m), 1,98-2,49 (5H, m), 2,49-2,75 (2H, m), 3,09-3,25 (1H, m), 7,20-

-7,41 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $C_{19}H_{26}F_2N_2O_2+H$)⁺: 353.

8. példa

4-Aminometil-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin

A cím szerinti vegyületet a 7. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő (2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilecetsavat alkalmazva, szintelen, olajos anyag formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,90-0,97 (1H, m), 1,21-2,08 (14H, m), 2,40-2,85 (4H, m), 2,85-3,04 (1H, m), 4,00-4,62 (2H, széles), 7,18-7,45 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $C_{19}H_{28}N_2O_2+H$)⁺: 317.

9. példa

4-Aminometil-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]-4-metilpiperidin

1) lépés: N-(t-Butoxikarbonil)-4-metilpiperidin-4-metanol szintézise

527 mg etil-N-(t-butoxikarbonil)-4-metilpiperidin-4-karboxilát 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához jeges hűtés közben 90 mg lítium-alumíniumhidridet adunk, majd az elegyet a fenti hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez nátrium-szulfát-dekahidrátot adunk, 1 órán keresztül keverjük, és celiten szűrjük. Az oldószert vákuumban ledesztillálva cím szerinti vegyületet kapunk.

2) lépés: N-(t-butoxikarbonil)-4-metilpiperidin-4-karbaldehid szintézise

0,4 ml dimetil-szulfoxid 5 ml kloroformmal készült oldatához -60 °C-on, cseppenként oxalil-kloridot adunk, majd az ele-

gyet a fenti hőmérsékleten 5 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyhez cseppenként hozzáadjuk az 1) lépés szerint előállított N-(t-butoxikarbonil)-4-metilpiperidin-4-metanol 1 ml kloroformmal készült oldatát, és az elegyet a fenti hőmérsékleten 20 percen keresztül keverjük, majd 2 ml trietil-amint adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékletre való melegítés közben 0,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen, kromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 4/1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 367 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

3) lépés: 4-Aminometil-1-(t-butoxikarbonil)-4-metilpiperidin szintézise

367 mg N-(t-butoxikarbonil)-4-metilpiperidin-4-karbaldehid 5 ml metanollal készült oldatához 1,2 g ammónium-acetátot és 130 mg nátrium-cianobórhidridet adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet kloroformmal hígítjuk, 3 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Cím szerinti vegyületet kapunk.

4) lépés: 4-Benziloxikarbonilaminometil-1-(t-butoxikarbonil)-4-metilpiperidin szintézise

A 3) lépés szerint előállított 4-aminometil-1-(t-butoxikarbonil)-4-metilpiperidin 6 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 1 ml diizopropil-etil-amint, majd 0,3 ml benziloxikarbonil-kloridot adunk, és az elegyet a fenti hőmérsékleten 1 órán ke-

resztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 5/1 → 2/1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 324 mg cím szerinti nyersterméket kapunk.

5) lépés: 4-Benziloxikarbonilaminometil-4-metilpiperidin szintézise

30 mg 4-benziloxikarbonilaminometil-1-(t-butoxikarbonil)-4-metilpiperidin 2 ml kloroformmal készült oldatához szobahőmérsékleten 1 ml trifluorecetsavat adunk, majd az elegyet a fenti hőmérsékleten 0,5 órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és azeotróposan desztilláljuk kloroform és toluol elegyével. Cím szerinti vegyületet kapunk.

6) lépés: 4-Benziloxikarbonilaminometil-1-((2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetyl)-4-metilpiperidin szintézise

A cím szerinti vegyületet az 1. példa 3) lépésében leírtak szerint állítjuk elő, 4-benziloxikarbonilaminometil-4-metilpiperidin alkalmazásával.

7) lépés: 4-Aminometil-1-((2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetyl)-4-metilpiperidin szintézise

16 mg 4-benziloxikarbonilaminometil-1-((2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetyl)-4-metilpiperidin 2 ml metanollal készült oldatához 4 mg 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, majd hidrogénatmoszférában 4 órán keresztül keverjük. A katalizátort leszűrjük, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot 1

10. példa

1) lépés: 1-Benzil-4-etilpiperidin-4-karbonitril szintézise

2) lépés: 1-Benzil-4-(t-butoxikarbonil)aminometil-4-etilpiperidin szintézise

100 mg 1-benzil-4-etilpiperidin-4-karbonitril 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához jeges hűtés közben 38 mg lítium-alumínium-hidridet adunk, és a reakcióelegyet 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet jéggel lehűtjük, nátrium-szulfát-dekahidrátot adunk hozzá, és 1 órán keresztül keverjük, majd celiten szűrjük. Az oldószeret ledesztilláljuk, és a kapott maradékot 5 ml 0,5 mol/l koncentrációjú vizes nátrium-hidroxid-oldat és 5 ml dioxán között megosztjuk, 110 mg dibutil-dikarbonátot adunk hozzá, majd egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk [Kiesel-

gelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck); kloroform/metanol = 20/1]. 34 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

3) lépés: 4-(t-Butoxikarbonil)aminometil-4-etilpiperidin szintézise

29 mg 1-benzil-4-(t-butoxikarbonil)aminometil-4-etilpiperidin 2 ml etanollal készült oldatához 5 mg szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, majd hidrogénatmoszférában 3 órán keresztül keverjük. A katalizátort leszűrjük, majd az oldószert vákuumban ledesztillálva cím szerinti vegyületet kapunk.

4) lépés: 4-Aminometil-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-etilpiperidin szintézise

A cím szerinti vegyületet az 1. példa 3) lépésében leírtak szerint állítjuk elő 4-(t-butoxikarbonil)aminometil-4-etilpiperidint alkalmazva, szintelen, olajos anyag formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,72 (3H, t, J=7,5 Hz), 0,80-1,50 (8H, m), 1,50-2,40 (6H, m), 2,56 (2H, s), 2,80-3,80 (5H, m), 7,20-7,40 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₁H₃₀F₂N₂O₂+H)⁺: 381.

11. példa

4-(1-Aminometil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin

1) lépés: N-(t-Butoxikarbonil)izonipekotinsav szintézise

1,0 g etil-N-(t-butoxikarbonil)izonipekotátot 50 ml 90%-os vizes metanololdatban oldunk, hozzáadunk 2 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd 1,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, kloroformmal extraháljuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztillálva 873 mg

cím szerinti vegyületet kapunk.

2) lépés: N-Metoxi-N-metil-1-(t-butoxikarbonil)izonipekotamid szintézise

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 6) lépésében leírtak szerint állítjuk elő, N-(t-butoxikarbonil)izonipekotinsav és N,O-dimetilhidroxilamin alkalmazásával.

3) lépés: N-(t-butoxikarbonil)piperidin-4-il-metil-ke-ton szintézise

88 mg N-metoxi-N-metil-1-(t-butoxikarbonil)izonipekotamid 3 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához jeges hűtés közben 0,7 ml 1 mol/l metilmagnézium-bromid/tetrahidrofurán oldatot adunk, majd az elegyet a fenti hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, az eluálást hexán → 5/1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 38 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

4) lépés: 1-{(2R)-1-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-(1-oxoetil)piperidin szintézise

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 5) és 6) lépéseiben leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő, N-(t-butoxikarbonil)piperidin-4-il-metil-ke-ton alkalmazásával.

5) lépés: 4-(1-aminoetil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin szintézise

A cím szerinti vegyületet a 9. példa 3) lépésében leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő 1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-

-2-hidroxi-2-fenilacetyl}-4-(1-oxoetil)piperidin alkalmazásával, szintelen, olajos anyag formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (3/2H, d, J=6,3 Hz), 0,97 (3/2H, d, J=6,3 Hz), 0,80-1,10 (2H, m), 1,18-1,38 (2H, m), 3,98 (4H, m), 1,98-2,43 (5H, m), 2,43-2,68 (3H, m), 3,08-3,25 (1H, m), 7,22-7,40 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₀H₂₈F₂N₂O₂+H)⁺: 367.

12. példa

4-(1-Aminometil)-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetyl]piperidin

A cím szerinti vegyületet a 11. példában leírtak szerint állítjuk elő (2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilecetsav alkalmazásával, és szintelen olajos anyagként kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,85-1,05 (3H, m), 1,10-1,76 (13H, m), 1,76-1,91 (2H, m), 2,35-2,71 (3H, m), 2,81-2,99 (1H, m), 3,98-4,64 (2H, széles), 4,95-5,50 (1H, széles), 7,15-7,42 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₀H₃₀N₂O₂+H)⁺: 331.

13. példa

4-(2-Aminoetil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetyl}piperidin

1) lépés: Etil-N-(t-butoxikarbonil)-4-piperidilidénacetát szintézise

9,1 g 60%-os olajos nátrium-hidrid 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához jeges hűtés közben, cseppenként 38,0 ml etil-dietilfoszfonoacetátot adunk, az elegyet 20 percen keresztül keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 31,4 g 1-(t-butoxikarbonil)-4-piperidon 500 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és a

reakcióelegyet a fenti hőmérsékleten 40 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot metanolból átkristályosítjuk. 33,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

2) lépés: Etil-N-(t-butoxikarbonil)piperidin-4-acetát szintézise

355 mg etil-N-(t-butoxikarbonil)-4-piperidilidénacetát 10 ml metanollal készült oldatához 50 mg 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, majd 3 atmoszféra hidrogénnyomás alatt 13 órán keresztül keverjük. A katalizátor leszűrése után az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 334 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

3) lépés: N-(t-Butoxikarbonil)-4-piperidinetanol szintézise

263 mg etil-N-(t-butoxikarbonil)piperidin-4-acetát 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához jeges hűtés közben 100 mg lítium-alumíniumhidridet adunk, majd az elegyet a fenti hőmérsékleten 20 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyhez nátrium-szulfát-dekahidrátot adunk, és 30 percen keresztül keverjük, majd celiten szűrjük. Az oldószert vákuumban ledesztillálva 207 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

4) lépés: N-(t-Butoxikarbonil)-4-piperidiletíl-metánszulfonát szintézise

207 mg N-(t-butoxikarbonil)-4-piperidinetanol 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0,2 ml trietil-amint és 0,1 ml metánszulfonil-kloridot adunk, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten 20 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-ol-

dattal, vízzel, végül sóoldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztillálva cím szerinti vegyületet kapunk.

5) lépés: 4-(2-Azidoetil)-1-(t-butoxikarbonil)piperidin szintézise

A 4) lépés szerint előállított N-(t-butoxikarbonil)-4-piperidiletal-metánszulfonát 7 ml N,N-dimetilformamiddal készült oldatához 100 mg nátrium-azidot adunk szobahőmérsékleten, majd 90 °C-on 0,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztillálva 260 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

6) lépés: 4-(2-Aminoetil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin szintézise

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 5) - 7) lépésében leírtak szerint állítjuk elő 4-(2-azidoetil)-1-(t-butoxikarbonil)piperidin alkalmazásával, és színtelen olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,09-1,87 (12H, m), 1,94-2,47 (4H, m), 2,47-2,74 (3H, m), 3,08-3,28 (1H, m), 3,99-4,44 (2H, széles), 5,00-5,50 (1H, széles), 7,11-7,41 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₀H₂₈F₂N₂O₂+H)⁺: 367.

14. példa

4-(2-Aminoetil)-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]-4-piperidin

A cím szerinti vegyületet a 13. példában leírtak szerint állítjuk elő (2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilecetsav alkalmazásával.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,83-1,00 (1H, m), 1,23-1,80 (14H, m), 1,82-1,88 (2H, m), 2,44-2,57 (1H, m), 2,60-2,70 (3H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 7,20-7,42 (5H, m).

15. példa

4-(2-Aminoetil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroksi-2-fenilacetil}-4-metilpiperidin

1) lépés: N-(t-Butoxikarbonil)-4-metil-4-vinilpiperidin szintézise

160 mg metiltrifenilfoszfónium-bromid 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához jeges hűtés közben, cseppenként 0,32 ml 1,63 mol/l n-butillítium/hexán oldatot adunk, majd ezen a hőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyhez cseppenként hozzáadjuk 93 mg N-(t-butoxikarbonil)-4-metilpiperidin-4-karbaldehyd 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd a fenti hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, telített vizes ammónium-klorid-oldattal és sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 3/1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 15 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

2) lépés: N-(t-Butoxikarbonil)-4-metilpiperidin-4-etanol szintézise

15 mg N-(t-butoxikarbonil)-4-metil-4-vinilpiperidin 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához jeges hűtés közben, cseppenként 0,1 ml 2,0 mol/l borán-dimetilszulfid komplex/tet-

rahidrofurán oldatot adunk, majd szobahőmérsékletre melegítjük, és 8 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 0,5 ml 3 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot és 0,5 ml 35%-os hidrogén-peroxid oldatot adunk, majd szobahőmérsékleten 11 órán keresztül keverjük, dietil-éterrel hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk [KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck); kloroform/metanol = 20/1]. 13 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

3) lépés: 4-(2-Aminoetil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-metilpiperidin szintézise

A cím szerinti vegyületet a 13. példa 4) - 6) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő N-(t-butoxikarbonil)-4-metilpiperidin-4-etanol alkalmazásával, és szintelen olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,65-1,68 (6H, m), 0,85 (3H, s), 1,68-1,84 (2H, m), 1,84-2,43 (4H, m), 2,58 (2H, dd, J=5,8, 8,4 Hz), 3,02-3,37 (3H, m), 3,44-3,79 (2H, m), 7,20-7,44 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS(m/e, C₂₁H₃₀F₂N₂O₂+H)⁺: 381.

16. példa

4-(2-Amino-1-metiletil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 2) lépésében, majd a 13. példa 3) - 6) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő, N-(t-butoxikarbonil)-4-piperidin-ecetsav alkalmazásával, és

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,70-0,80 (3H, m), 0,82-0,95 (2H, m), 1,20-1,85 (10H, m), 1,97-2,67 (6H, m), 3,12-3,24 (1H, m), 7,25-7,40 (5H, m).

17. példa

A cím szerinti vegyületet a 16. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő (2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilecetsav alkalmazásával, és szintelen, olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,70-0,80 (3H, m), 0,83-1,15 (2H, m), 1,15-1,80 (12H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,38-2,67 (4H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 7,23-7,43 (5H, m).

18. példa

A cím szerinti vegyületet a 16. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő etil-jodid alkalmazásával, és szintelen, olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,73-0,90 (3H, m), 1,90-1,13 (12H, m), 1,70-1,85 (3H, m), 1,98-2,40 (3H, m), 2,40-2,68 (2H, m), 3,08-3,25 (1H, m), 7,25-7,41 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e , $C_{22}H_{32}F_2N_2O_2+H$)⁺: 395.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,55-0,99 (5H, m), 0,99-

-1,92 (1H, m), 1,92-2,81 (8H, m), 3,01-3,39 (1H, m), 3,82-4,69 (2H, széles), 7,14 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $C_{22}H_{32}F_2N_2O_2+H$)⁺: 395.

22. példa

4-(2-Aminopentil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 7) lépésében, és a 19. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő allilmagnézium-bromid alkalmazásával, és szintelen, olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,54-1,00 (3H, m), 1,00-1,92 (13H, m), 1,92-2,47 (5H, m), 2,47-2,84 (3H, m), 3,06-3,39 (1H, m), 3,80-4,60 (2H, széles), 7,21-7,45 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $C_{23}H_{34}F_2N_2O_2+H$)⁺: 409.

23. példa

4-(2-Amino-2-metilpropil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin

A cím szerinti vegyületet egymást követően a 9. példa 2) lépésében, a 13. példa 1) - 2) lépésében, a 3. példa 2) lépésében és a 3. példa 2) - 7) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő, N-(t-butoxikarbonil)piperidin-4-metanol alkalmazásával, és szintelen, olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,75-1,40 (6H, m), 1,09 (6H, s), 1,40-1,90 (5H, m), 1,90-2,45 (4H, m), 2,50-2,80 (2H, m), 3,06-3,24 (1H, m), 3,80-4,40 (2H, széles), 7,10-7,45 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $C_{22}H_{32}F_2N_2O_2+H$)⁺: 395.

24. példa

4-(2-Aminoetilidén)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetyl}piperidin

1) lépés: N-(t-Butoxikarbonil)piperidilidén-4-etanol szintézise

330 mg etil-N-(t-butoxikarbonil)piperidilidén-4-acetát 5 ml diklórmétánnal készült oldatához -75 °C-on 3,2 ml 0,95 mol/l diizobutil-alumíniumhidridet adunk, majd az elegyet a fenti hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, és szobahőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztillálva cím szerinti vegyületet kapunk.

2) lépés: 4-(2-Azidoetilidén)-1-(t-butoxikarbonil)piperidin szintézise

Az 1) lépés szerint előállított N-(t-butoxikarbonil)piperidilidén-4-etanol 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 162 mg trifenilfoszfint, 0,13 ml diizopropil-azodikarboxilátot és 175 mg difenilfoszforil-azidot adunk egymást követően, jeges hűtés közben, majd szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztillálva cím szerinti vegyületet kapunk.

3) lépés: 4-(2-Azidoetilidén)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetyl}piperidin szintézise

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 5) és 6) lépésében leírtak szerint állítjuk elő 4-(2-azidoetilidén)-1-(t-butoxikarbonil)-piperidin alkalmazásával.

4) lépés: 4-(2-Aminoetilidén)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin szintézise

18 mg 4-(2-azidoetilidén)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin 2,2 ml 10%-os vizes tetrahidrofuránnal készült oldatához 15 mg trifenilfoszfint adunk szobahőmérsékleten, majd az elegyet 15 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban le-desztilláljuk, és a maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk [KieselgelTM 60F₆₅₄, Art 5744 (Merck); kloroform/metanol/vizes ammónia = 20/1]. 15 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen, olajos anyag formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,10-2,40 (12H, m), 3,00-3,28 (3H, m), 3,28-3,80 (4H, m), 5,24 (1H, t, J=6,6 Hz), 7,20-7,45 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₀H₃₆F₂N₂O₂+H)⁺: 365.

25. példa

4-(2-Aminoetil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-1,2,3,6-tetrahidropiridin

1) lépés: N-(t-Butoxikarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-acetát szintézise

99 mg etil-N-(t-butoxikarbonil)piperidilidén-4-acetát 4 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0,4 ml 1,5 mol/l lítium-di-izopropilamid/ciklohexán oldatot adunk -78 °C-on, majd a reakcióelegyet a fenti hőmérsékleten 10 percen keresztül keverjük. Hozzáadunk 0,05 ml ecetsavat, és az elegyet 1 órán keresztül keverjük, miközben szobahőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd sóoldattal mossuk, vízmentes magné-

zium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Cím szerinti vegyületet kapunk.

2) lépés: 4-(2-Aminoetil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetyl}-1,2,3,6-tetrahidropiridin szintézise

A cím szerinti vegyületet a 13. példa 3) - 5) lépésében és a 24. példa 3) - 4) lépésében leírtak szerint állítjuk elő etil-N-(t-butoxikarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-acetát alkalmazásával, és szintelen, olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,20-1,92 (6H, m), 1,92-2,45 (6H, m), 2,67 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,05-3,24 (1H, m), 3,45-3,64 (1H, m), 3,70-3,90 (1H, m), 3,90-4,40 (2H, széles), 5,45 (1H, széles), 7,20-7,45 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₀H₂₆F₂N₂O₂+H)⁺: 365.

26. példa

8-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetyl}-2,8-diazaspiro[4.5]dekán

1) lépés: Etil-4-allil-N-(t-butoxikarbonil)piperidin-4-karboxilát szintézise

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 2) lépésében leírtak szerint állítjuk elő allil-bromidot alkalmazva.

2) lépés: 4-Allil-N-(t-butoxikarbonil)piperidin-4-metanol szintézise

A cím szerinti vegyületet a 9. példa 1) lépésében leírtak szerint állítjuk elő etil-4-allil-N-(t-butoxikarbonil)piperidin-4-karboxilát alkalmazásával.

3) lépés: 8-(t-Butoxikarbonil)-3-hidroxi-2-oxa-8-azaspiro[4.5]-dekán szintézise

89 mg 4-allil-N-(t-butoxikarbonil)piperidin-4-metanol 2 ml tetrahidrofuránnal és 4 ml vízzel készült elegyéhez 240 mg nátrium-perjodátot és 0,1 ml 4%-os vizes ozmium-tetraoxid oldatot adunk egymást követően, jeges hűtés közben, majd az elegyet a fenti hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez vizes nátrium-szulfít-oldatot adunk, 30 percen keresztül keverjük, majd etil-acetáttal hígítjuk, és vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 82 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

4) lépés: N-(t-Butoxikarbonil)-4-(2-hidroxietyl)-4-hidroximetilpiperidin szintézise

61 mg 8-(t-butoxikarbonil)-3-hidroxi-2-oxa-8-azaspiro[4.5]dekán 2 ml metanollal készült oldatához 40 mg nátrium-bórhidridet adunk jeges hűtés közben, majd az elegyet a fenti hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez acetont adunk, etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztillálva 53 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

5) lépés: 8-(t-Butoxikarbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]dekán szintézise

A cím szerinti vegyületet a 13. példa 4) és 5) lépésében és a 24. példa 4) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő N-(t-butoxikarbonil)-4-(2-hidroxietyl)-4-hidroximetilpiperidin alkalmazásával.

vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a kapott maradékot 200 ml toluolban oldjuk, hozzáadunk 21 g kálium-karbonátot és 7 ml benzil-amint, majd visszafolyató hűtő alatt 12 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 40/1 arányú kloroform/metanol eleggyel végezzük. 5,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

3) lépés: 9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-cisz-4,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán szintézise

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 5) - 7) lépésében leírtak szerint állítjuk elő 4-benzil-9-(t-butoxikarbonil)-cisz-4,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán alkalmazásával, és szintelen habos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,10-1,98 (8H, m), 1,98-2,70 (8H, m), 2,70-3,60 (5H, m), 3,60-3,86 (1H, széles s), 7,20-7,50 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₁H₂₈F₂N₂O₂+H)⁺: 379.

30. példa

3-{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,7-diazabiciklo[3.3.0]oktán-monohidroklorid

A cím szerinti vegyületet az 1. példa 3) és 4) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 3-(t-butoxikarbonil)-3,7-diazabiciklo[3.3.0]oktán alkalmazásával, és fehér, szilárd anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD) δ (ppm): 1,75-2,13 (8H, m), 2,77-

-3,23 (5H, m), 3,40-3,73 (4H, m), 7,26-7,50 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $C_{19}H_{24}F_2N_2O_2+H$)⁺: 351.

31. példa

7-((2R)-2-((1R)-3,3-Difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenil-acetil)-2,7-diazaspiro[4.5]dekán

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 5) - 7) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő, 2-benzil-7-(t-butoxikarbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]dekán alkalmazásával, és színtelen olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,10-2,40 (12H, m), 2,97-3,82 (9H, m), 5,05-5,36 (1H, m), 7,20-7,50 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $C_{21}H_{28}F_2N_2O_2+H$)⁺: 379.

32. példa

3-((2R)-2-((1R)-3,3-Difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenil-acetil)-3,9-diazaspiro[5.5]undekán-monohidroklorid

A cím szerinti vegyületet az 1. példa 3) és 4) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő, 3-(t-butoxikarbonil)-3,9-diazaspiro[5.5]undekán alkalmazásával, és fehér, szilárd anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,60-2,40 (14H, m), 2,90-3,70 (9H, m), 4,77 (1H, s), 7,20-7,45 (5H, m), 9,40 (1H, széles s).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $C_{22}H_{30}F_2N_2O_2+H$)⁺: 393.

33. példa

9-((2R)-2-((1R)-3,3-Difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenil-acetil)-2,9-diazaspiro[5.5]undekán

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 5) - 7) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő, 2-benzil-9-(t-butoxikarbonil)-

-2,9-diazaspiro[5.5]undekán alkalmazásával, és szintelen, olajos anyag formájában kapjuk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm): 0,70-1,69 (7H, m), 1,69-1,94 (2H, m), 1,94-2,49 (6H, m), 2,53 (2H, s), 2,69-2,91 (2H, m), 3,05-3,88 (5H, m), 4,82-5,73 (1H, széles s).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$) $^+$: 393.

34. példa

(5R*)- és (5S*)-2-[(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetyl]-2,7-diazaspiro[4.4]nonán

Az 1. példa 3) és 4) lépésében leírtak szerint hajtjuk végre a reakciókat 2-(t-butoxikarbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonán alkalmazásával, majd a diasztereomereket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással választjuk szét [KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck); kloroform/metanol/ammónia víz =50/10/1]. Az egyik cím szerinti vegyületet, amelyet célszerűen (5R*)-anyagnak nevezünk, kevésbé poláros anyagként, és a másik cím szerinti vegyületet, amelyet (5S*)-anyagnak nevezünk, erősen poláros anyagként, és mindkettőt szintelen, olajos anyag formájában kapjuk.

(5R*)-anyag:

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm): 0,80-2,45 (12H, m), 2,45-3,70 (8H, m), 7,15-7,50 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$) $^+$: 365.

(5S*)-anyag:

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm): 0,80-2,65 (12H, m), 2,65-3,80 (8H, m), 7,15-7,70 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$) $^+$: 365.

35. példa

3-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenil-acetil}-3,7-diazabicyclo[3.3.0]okt-1(5)-én

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 6) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő, 3,7-diazabicyclo[3.3.0]okt-1(5)-én-di-hidrobromid alkalmazásával, és fehér, szilárd anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,67-2,50 (6H, m), 3,20-3,35 (1H, m), 3,35-4,36 (8H, m), 7,29-7,48 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₁₉H₂₂F₂N₂O₂+H)⁺: 349.

36. példa

2-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenil-acetil}-4-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán

A cím szerinti vegyületet az 1. példa 3) és 4) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 8-(t-butoxikarbonil)-4-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán alkalmazásával, és színtelen, olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,52-2,56 (14H, m), 2,56-3,03 (4H, m), 3,03-3,82 (5H, m), 7,18-7,47 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₂H₃₀F₂N₂O₂+H)⁺: 393.

37. példa

8-{{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenil-acetil}-3-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 5) - 7) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 2-benzil-8-(t-butoxikarbonil)-3-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán alkalmazásával, és színtelen, olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,85-1,87 (8H, m), 1,95-

-2,42 (4H, m), 1,11 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 2,57 (1H, d, $J=11$ Hz), 2,75 (1H, d, $J=11$ Hz), 3,05-3,79 (6H, m), 5,12-5,40 (1H, m), 7,20-7,41 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e , $C_{22}H_{30}F_2N_2O_2+H$)⁺: 393.

38. példa

8-((2R)-2-((1R)-3,3-Difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenil-acetil)-4-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 5) - 7) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 2-benzil-8-(t-butoxikarbonil)-4-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán alkalmazásával, és színtelen, olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,56-1,92 (14H, m), 1,92-2,54 (6H, m), 2,54-2,93 (2H, m), 2,93-3,23 (1H, m), 7,10-7,40 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e , $C_{22}H_{30}F_2N_2O_2+H$)⁺: 393.

39. példa

7-((2R)-2-((1R)-3,3-Difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenil-acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-monohidroklorid

A cím szerinti vegyületet az 1. példa 3) és 4) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 2-(t-butoxikarbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán alkalmazásával, és fehér, szilárd anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CD_3OD) δ (ppm): 1,20-2,11 (10H, m), 2,95-3,12 (1H, m), 3,12-4,00 (8H, m), 7,20-7,45 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e , $C_{20}H_{26}F_2N_2O_2+H$)⁺: 365.

40. példa

**(1R*,6S*)- és (1S*,6R*)-3-[(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklo-
lopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]-3,8-diazaspiro[4.3.0]nonán-monohidroklorid**

Az 1. példa 3) lépésében leírtak szerint végezzük a reakciót 8-(t-butoxikarbonil)-cisz-3,8-diazabiciklo[4.3.0]nonán alkalmazásával, majd a diasztereomereket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással szétválasztjuk [KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck); hexán/etil-acetát = 1/2]. Az (1R*,6S*)-anyagnak nevezett egyik cím szerinti vegyület t-(butoxikarbonil)-védett formáját kissé poláros anyagként, és az (1S*,6R*)-anyagnak nevezett másik cím szerinti vegyület t-(butoxikarbonil)-védett formáját erősen poláros anyagként kapjuk. Mindkét vegyületet az 1. példa 4) lépésében leírtak szerint kezelve állítjuk elő a cím szerinti vegyületeket, mindkettőt szintelen, olajos anyag formájában.

(1R*,6S*)-anyag:

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD) δ (ppm): 1,20-2,43 (12H, m), 2,70-3,68 (6H, m), 4,15-4,35 (1H, m), 7,25-7,55 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₀H₂₆F₂N₂O₂+H)⁺: 365.

(1S*,6R*)-anyag:

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD) δ (ppm): 0,80-2,10 (11H, m), 2,30-2,50 (1H, m), 2,70-3,80 (6H, m), 4,05-4,32 (1H, m), 7,27-7,44 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₀H₂₆F₂N₂O₂+H)⁺: 365.

41. példa

(1R*,6R*)- és (1S*,6S*)-8-[(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil]-3,8-diazabicyclo[4.3.0]nonán-monohidroklorid

A 3. példa 6) lépésében leírtak szerint végrehajtjuk a reakciót 3-benzil--cisz-3,8-diazabicyclo[4.3.0]nonán alkalmazásával, majd a diasztereomereket szilikagélen, kromatográfiásan szétválasztjuk, az eluálást etil-acetáttal végezzük. Az (1R*,6R*)-anyagnak nevezett cím szerinti vegyület benzilcsoporttal védett formáját elsőként eluálódó anyagként, míg az (1S*,6S*)-anyagnak nevezett cím szerinti másik vegyület benzil-védett formáját erősen poláros anyagként kapjuk, majd mindkét vegyületet a 3. példa 7) lépésében és az 1. példa 4) lépésében leírtak szerint kezelve előállítjuk a cím szerinti vegyületeket, mindkettőt szintelen, szilárd anyag formájában.

(1R*,6R*)-anyag:

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD) δ (ppm): 0,85-1,05 (1H, m), 1,20-1,55 (1H, m), 1,70-2,55 (7H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 2,90-3,24 (5H, m), 3,25-3,90 (4H, m), 7,25-7,50 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₀H₂₆F₂N₂O₂+H)⁺: 365.

(1S*,6S*)-anyag:

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD) δ (ppm): 1,20-2,12 (7H, m), 2,18-2,70 (2H, m), 2,90-3,20 (6H, m), 3,20-3,81 (4H, m), 7,22-7,47 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₀H₂₆F₂N₂O₂+H)⁺: 365.

**(1R*,7R*)- és (1S*,7S*)-9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklo-
lopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,9-diazabicyklo[5.3.0]-
dekán**

A 3. példa 5) és 6) lépésében leírtak szerinti eljárást 3-benzil-9-(t-butoxikarbonil)-cisz-3,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán alkalmazásával elvégezzük, majd a diasztereomereket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással szétválasztjuk [KieselgelTM 60F₂₅₄, 5744 (Merck); kloroform/metanol = 20/1]. Az (1R*,7R*)-anyagnak nevezett egyik cím szerinti vegyület benzil-védett formáját kevésbé poláros anyagként, míg az (1S*,7S*)-anyagnak nevezett másik cím szerinti vegyület benzil-védett formáját erősen poláros anyagként kapjuk, mindkettőt a 3. példa 7) lépésében leírtak szerint kezelve állítjuk elő a cím szerinti vegyületeket, mindkettőt szintelen, olajos anyag formájában.

(1R*,7R*)-anyag:

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,20-2,28 (14H, m), 2,40-2,98 (2H, m), 3,10-3,77 (5H, m), 7,26-7,39 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e , $C_{21}H_{28}F_2N_2O_2+H$)⁺: 379.

(1S*,7S*)-anyag:

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,20-1,87 (6H, m), 1,96-2,63 (10H, m), 2,82-3,77 (5H, m), 7,22-7,42 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e , $C_{21}H_{28}F_2N_2O_2+H$)⁺: 379.

43. példa

(1R*)- és (1S*)-8-{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-1-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán

A 3. példa 5) és 6) lépésében leírtak szerint járunk el, 2-

-benziloxikarbonil-8-(t-butoxikarbonil)-1-metil-2,8-diazaspiro-[4.5]dekán alkalmazásával, majd a diasztereomereket nagy nyomású folyadékkromatográfiás eljárással választjuk szét (Chiralpak AD, oldószer: hexán/2-propanol = 9/1). Az (1R*)-anyagnak nevezett egyik cím szerinti vegyület benziloxikarbonil-védett formáját korábban eluálódó anyagként, és az (1S*)-anyagnak nevezett másik cím szerinti vegyület benziloxikarbonil-védett formáját erősen poláros anyagként kapjuk, mindkét vegyületet a 3. példa 7) lépésében leírtak szerint kezelve állítjuk elő a cím szerinti vegyületeket, mindkettőt szintelen, olajos anyag formájában.

(1R*)-anyag:

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,76-1,88 (3H, m), 1,43-1,83 (10H, m), 1,96-2,43 (4H, m), 2,56 (1H, q, J=6,9 Hz), 2,64-3,00 (4H, m), 3,12-3,25 (1H, m), 7,25-7,40 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₂H₃₀F₂N₂O₂+H)⁺: 393.

(1S*)-anyag:

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,19-2,34 (15H, m), 2,45-3,39 (8H, m), 7,25-7,38 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₂H₃₀F₂N₂O₂+H)⁺: 393.

44. példa

2-{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenil-acetil}-2,7-diazaspiro[4.5]dekán

A cím szerinti vegyületet az 1. példa 3) és 4) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 7-(t-butoxikarbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]dekán alkalmazásával, és szintelen, olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,72-2,95 (16H, m), 3,14-



-3,37 (3H, m), 3,42-3,60 (2H, m), 5,04-5,40 (1H, m), 7,00-7,46 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e , $C_{21}H_{28}F_2N_2O_2+H$)⁺: 379.

45. példa

**(1R*,7R*)- és (1S*,7S*)-9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklo-
lopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4,9-diazabicyklo[5.3.0]-
dekán**

A 3. példa 5) és 6) lépésében leírtak szerint járunk el 4-benzil-9-(t-butoxikarbonil)-transz-4,9-diazabiciklo[5.3.0]dekánt alkalmazva, majd a diasztereomereket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással választjuk szét [KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck); kloroform/metanol = 20/1]. Az (1R*,7R*)-anyagnak nevezett egyik cím szerinti vegyület benzil-védett formáját kevésbé poláros anyagként, míg az (1S*,7S*)-anyagnak nevezett másik cím szerinti vegyület benzil-védett formáját erősen poláros anyagként kapjuk, mindkettőt a 3. példa 7) lépésében leírtak szerint kezelve állítjuk elő a két cím szerinti vegyületet szintelen, olajos anyag formájában.

(1R*,7R*)-anyag:

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,18-2,39 (12H, m), 2,65-2,80 (1H, m), 2,92-3,25 (4H, m), 2,25-3,40 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 3,83-3,98 (1H, m), 5,02 (1H, s), 7,20-7,45 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e , $C_{21}H_{28}F_2N_2O_2+H$)⁺: 379.

(1S*,7S*)-anyag:

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 0,79-2,40 (12H, m), 2,60-2,81 (1H, m), 2,81-3,66 (6H, m), 3,66-3,93 (2H, m), 7,20-7,45 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₁H₂₈F₂N₂O₂+H)⁺: 379.

46. példa

8-{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenil-acetil}-1-etil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 5) - 7) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 2-benziloxikarbonil-8-(t-butoxikarbonil)-1-etil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán alkalmazásával, és szintelen, olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,01 (3H, t, J=3,0 Hz), 1,10-2,40 (16H, m), 2,59-2,79 (3H, m), 3,10-3,30 (3H, m), 7,24-7,40 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₃H₃₂F₂N₂O₂+H)⁺: 407.

47. példa

9-{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenil-acetil}-3-metil-cisz-4,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán

A cím szerinti vegyületet a 3. példa 5) - 7) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 4-benzil-9-(t-butoxikarbonil)-3-metil-cisz-4,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán alkalmazásával, és szintelen, olajos anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,40-2,40 (13H, m), 2,59-3,80 (7H, m), 7,27-7,40 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, C₂₂H₃₀F₂N₂O₂+H)⁺: 393.

48. példa

4-Aminometil-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-1,2,3,6-tetrahidropiridin

A cím szerinti vegyületet az 1. példa 3) és 4) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 4-(t-butoxikarbonil)aminometil-1,2,3,6-tetrahidropiridin alkalmazásával, és szintelen, olajos

anyag formájában kapjuk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm): 1,50-2,80 (9H, m), 3,05-3,30 (4H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,80-3,94 (2H, m), 3,94-4,38 (1H, széles), 5,40-5,58 (1H, széles), 7,15-7,46 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e , $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$) $^+$: 351.

49. példa

(5R*)- és (5S*)-2-{(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,7-diazaspiro[4.5]dekán

Az 1. példa 3) lépésében leírtak szerint járunk el 7-(t-butoxikarbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]dekánt alkalmazva, majd a diasztereomereket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással szétválasztjuk [KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck); hexán/etil-acetát = 1/1]. Az (5R*)-anyagnak nevezett egyik cím szerinti vegyület (t-butoxikarbonil)-védett formáját kevésbé poláros anyagként, míg az (5S*)-anyagnak nevezett másik cím szerinti vegyület (t-butoxikarbonil)-védett formáját erősen poláros anyagként kapjuk, a kapott vegyületeket az 1. példa 4) lépésében leírtak szerint kezelve állítjuk elő a cím szerinti vegyületeket, mindkettőt szintelen, olajos anyag formájában.

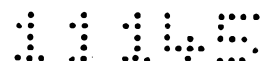
(5R*)-anyag:

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm): 0,75-1,92 (8H, m), 1,92-2,62 (5H, m), 2,42 (2H, s), 2,62-2,80 (2H, m), 3,13-3,42 (3H, m), 3,42-3,64 (2H, m), 5,10-5,38 (1H, m), 7,18-7,50 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e , $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$) $^+$: 379.

(5S*)-anyag:

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm): 1,00-1,61 (6H, m), 1,61-



-1,95 (3H, m), 1,95-2,48 (4H, m), 2,48-3,11 (4H, m), 3,11-3,40 (3H, m), 3,40-3,65 (2H, m), 5,10-5,50 (1H, m), 7,25-7,52 (5H, m).

Kisfeloldású FAB-MS (m/e, $C_{21}H_{28}F_2N_2O_2+H$)⁺: 379.

1. referenciapéllda

(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenil-ecetsav

1) lépés: (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1R)-3-oxociklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on és (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1S)-3-oxociklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on szintézise

510 mg (2R,5R)-2-(t-butil)-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on [amelyet D. Seebach és munkatársai módszere szerint állítunk elő, Tetrahedron 40, 1313-1324 (1984)] 20 ml tetrahidrofuránnal és 1 ml hexametilfoszforsav-triamiddal készült elegyéhez -78 °C-on, cseppenként, 1,7 ml 1,5 mol/l koncentrációjú, hexánnal készült lítium-diizopropilamid-oldatot adunk, majd az elegyet 30 percen keresztül keverjük. Ezután hozzáadunk 285 mg cikloppenont 1,5 ml tetrahidrofuránban oldva, majd további 1,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot szilikagélen, közepes nyomású oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 15/1 → 10/1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 150 mg, illetve 254 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában. Az egyes vegyületek konfigurációját az NMR NOE-ből határozzuk meg.



2) lépés: (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on szintézise

2,8 g (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1R)-3-oxociklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on 30 ml kloroformmal készült oldatához jeges hűtés közben 4,89 ml dietilaminokén-trifluoridot adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet kloroformmal hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot szilikagélén, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 20/1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 2,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

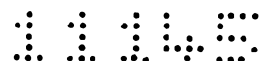
3) lépés: (2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilecetsav szintézise

2,4 g (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on 30 ml metanollal készült oldatához 10 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. A metanolt vákuumban ledesztilláljuk, majd a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist 1 n sósavoldattal megsavanyítjuk, és dietil-éterrel extraháljuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztillálva 1,66 g cím szerinti vegyületet kapunk.

2. referenciapélda

(2R)-2-[(1S)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilecetsav

A cím szerinti vegyületet az 1. referenciapéldában leírtak szerint eljárva állítjuk elő, (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1S)-3-oxo-



ciklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on alkalmazásával.

3. referenciapélda

(2R)-2-[(1S)-3-fluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilecetsav

1) lépés: (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1S)-3-hidroxiciklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on szintézise

169 mg (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1S)-3-oxociklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on 2 ml metanollal készült oldatához jeges hűtés közben 71 mg nátrium-bórhidridet adunk, majd az elegyet a fenti hőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet dietil-éterrel hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 157 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen, olajos anyag formájában.

2) lépés: (2R)-2-[(1S)-3-fluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilecetsav szintézise

A cím szerinti vegyületet az 1. referenciapélda 2) és 3) lépésében leírtak szerint állítjuk elő (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1S)-3-hidroxiciklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on alkalmazásával.

4. referenciapélda

(2R)-2-[(1S)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilecetsav

1) lépés: (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1R,2R,3S,6R,7S)-5-oxotriciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-én-3-il]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on szintézise

32 g (2R,5R)-2-(t-butil)-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on 1,1 l tetrahidrofuránnal készült oldatához 105 ml 1,5 mol/l koncentrációjú, hexánnal készült lítium-diizopropilamid oldatot adunk

4) lépés: (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1R)-3-hidroxiiminociklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on szintézise

5) lépés: (2R,5R)-2-(t-butil)-5-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on szintézise

6) lépés: (2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenil-
ecetsav szintézise

A cím szerinti vegyületet az 1. referenciapélda 3) lépése szerint állítjuk elő (2R,5R)-2-(t-butil)-5-(1R)-3,3-difluorciklopentil]-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on alkalmazásával.

**(2R)-2-[(1R)-3,3-Difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenil-
ecetsav**

620 mg (2R,5R)-2-(t-butil)-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on 35 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához -78 ° C-on, cseppenként 2,2 ml 1,5 mol/l koncentrációjú, hexánnal készült lítium-diizopropamid-oldatot adunk, majd az elegyet 20 percen keresztül keverjük. Ezután hozzáadjuk 295 mg ciklopentenon 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és az elegyet 2 órán keresztül tovább keverjük, miközben a hőmérsékletet -60 °C-ra emeljük. A reakcióelegyhez 0,45 ml trimetilszilil-kloridot adunk, majd 40 percen keresztül tovább keverjük, miközben a hőmérsékletet -20 °C-ra emeljük. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, majd sóoldattal mossuk, és vízménnyel magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban desztillálva 1,23 g cím szerinti vegyületet kapunk nyerste-mék formájában.

800 mg (2R,5R)-2-(t-butyl)-5-(3-trimethylsililoxy-2-cyclopenten-1-yl)-5-phenyl-1,3-dioxolane-4-one 20 ml acetonitrillel készült oldatához szobahőmérsékleten 210 mg p-kinont és 270 mg palládium-acetátot adunk egymás után, majd az elegyet a fenti hőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet di-
etil-éterrel hígítjuk, és celiten átszűrjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot szilikagélen, oszlop-

2,82 g 1) lépés szerint előállított (2R,5R)-2-(t-butil)-5-(3-benziloxi-1-hidroxiciklobutil)-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on 80 ml kloroformmal készült oldatához jeges hűtés köz-ben 2,6 g 4-di-

metilaminopiridint adunk, majd az elegyet a fenti hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 1 ml metil-klór-glioxilátot adunk, majd 1 órán keresztül tovább keverjük. A reakcióelegyet kloroformmal hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradék és 1:1 arányú hexán/etil-acetát elegyét szilikagéloszlopon átszűrjük. A szűrletből az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradék 80 ml toluollal készült oldatához szobahőmérsékleten 56 mg 2,2'-azobisz(izobutironitrilt)-t és 2,3 ml tri(n-butyl)ón-hidridet adunk, majd az elegyet keverés közben 4 órán keresztül 110 °C-on melegítjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 8/1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 1,82 g cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyag formájában.

3) lépés: (2R,5R)-2-(t-butyl)-5-(3-oxociklobutil)-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on szintézise

1,82 g 2) lépés szerint előállított (2R,5R)-2-(t-butyl)-5-(3-benziloxiciklobutil)-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on 40 ml etanollal készült oldatához 430 mg szénhordozós palládium-hidroxid-katalizátort adunk, majd a reakcióelegyet hidrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten 6 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet celiten átszűrjük, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a kapott maradék 5 ml diklórmétánnal készült oldatát -78 °C-on, cseppenként hozzáadjuk 0,63 ml oxalil-klorid és 1,1 ml dimetil-sulfoxid 50 ml diklórmétánnal készült oldatának -78 °C-on 5 percen keresztüli keverésével kapott reakcióelegyhez, majd az

így kapott reakcióelegyet a fenti hőmérsékleten 15 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 0,5 ml trietil-amint adunk, majd 30 percen keresztül keverjük, miközben szobahőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet kloroformmal hígítjuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, és a kapott maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 8:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 1,36 g cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyag formájában.

4) lépés: (2R)-2-(3,3-difluorciklobutil)-2-hidroxi-2-fenilecetsav szintézise

A cím szerinti vegyületet az 1. referenciapéldában leírtak szerint állítjuk elő a 3) lépésben előállított (2R,5R)-2-(t-butil)-5-(3-oxociklobutil)-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on.

7. referenciapélda

(2R)-2-(4,4-Difluorciklohexil)-2-hidroxi-2-fenilecetsav

1) lépés: (2R,5R)-2-(t-butil)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on szintézise

A cím szerinti vegyületet a 6. referenciapélda 1) és 2) lépésében leírtak szerint állítjuk elő 8-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán alkalmazásával.

2) lépés: (2R,5R)-2-(t-butil)-5-(4-oxociklohexil)-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on szintézise

83 mg 1) lépésben előállított (2R,5R)-2-(t-butil)-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on 4 ml acetonnal és 0,4 ml vízzel készült oldatához 52 mg p-toluolszulfonsavat adunk szobahőmérsékleten, majd az elegyet 50 °C-on 13 órán keresztül keverjük. Az acetont vákuumban ledesztilláljuk, és a

reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd sóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldó-szert vákuumban desztillálva 70 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyag formájában.

3) lépés: (2R)-2-(4,4-difluorciklohexil)-2-hidroxi-2-fenilecetsav szintézise

A cím szerinti vegyületet az 1. referenciapéldában leírtak szerint állítjuk elő a 2) lépésben előállított (2R,5R)-2-(t-butil-5-(4-oxociklohexil)-5-fenil-1,3-dioxolán-4-on alkalmazásával.

1. gyógyászati készítmény példa

	mg/tabletta
1. példa szerinti vegyület	5,0
Laktóz	103,8
Kristályos cellulóz	20,0
Parciális alfa-keményítő	20,0
Magnézium-sztearát	1,2
Összesen:	150,0

20,0 g 1. példa szerinti vegyületet, 415,2 g laktózt, 80 g kristályos cellulózt és 80 g parciális alfa-keményítőt V-típusú keverővel összekeverünk, majd az elegyhez 4,8 g magnézium-sztearátot adunk, és tovább keverjük. A kevert port szokásos módon tablettázzuk. Összesen 3000 db tablettát kapunk, amelyek átmérője 7,0 mm, és tömege 150 mg.

2. gyógyászati készítmény példa

	mg/tabletta
1. készítménypélda szerinti tablettá	150
Hidroxipropilcellulóz 2910	3,6
Polietilénglikol 6000	0,7
Titán-dioxid	0,7
Összesen:	155,0

10,8 g hidroxipropilcellulóz 2910-et és 2,1 g polietilénglikol 6000-et 172,5 g tisztított vízben oldunk, majd az oldatban 2,1 g titán-dioxidot diszpergálva előállítjuk a bevonófolyadékot. A külön előállított 3000 db 1. készítménypélda szerinti tablettát a fenti bevonófolyadékkal bevonjuk High Coater Mini berendezés alkalmazásával. Egyenként 155 mg-os filmbevonatos tablettákat kapunk.

3. gyógyászati készítmény példa

900 ml fiziológiás sóoldatban oldunk 0,1 g 1. példa szerinti vegyületet, és az oldat térfogatát fiziológiás sóoldattal 1000 ml-re kiegészítjük, majd sterilre szűrjük 0,25 µm pórusátmérőjű membránszűrővel. A kapott oldatot steril ampullákba töltjük, ampullánként 1 ml mennyiségben. A készítményt inhalálószerként alkalmazhatjuk.

4. gyógyászati készítmény példa

10 g 1. példa szerinti vegyületet és 70 g laktózt homogénen összekeverünk, és a porkeveréket speciális por-inhalátorokba töltjük, inhalátoronként 100 mg mennyiségben. A kapott készítmény por-inhalálószerként alkalmazható, egy alkalommal 400

µg mennyiséget kell ebből belélegezni.

Ipari alkalmazhatóság

A találmány szerinti vegyületek, mivel nemcsak szelektív muszkarin M₃ receptor antagonistásként aktivitást mutatnak, hanem kiváló orális aktivitással, hatásidőtartammal és farmakokinetikai tulajdonságokkal is rendelkeznek, nagyon alkalmasak biztonságos és hatékony gyógyszerként légúti, húgyúti és emésztőrendszeri betegségek kevés mellékhatással történő kezelésére.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület és gyógyászatilag elfogadható sói, a képletben

Ar jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amely halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport és rövid szénláncú alkoxicssoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva;

R¹ jelentése 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely fluoratommal lehet szubsztituálva;

R² jelentése hidrogénatom, vagy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R³-mal kombinációban $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő egy szomszédos szénatommal együtt vagy iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy a gyűrűben $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az R⁴-gyel kombinációban, a gyűrűben lévő két szomszédos szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R⁵-tel együtt egyes

kötést jelent, vagy R^2 -vel kombinációban a fenti jelentéssel bír;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy $-(A^1)-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^5 -tel kombinációban $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő egy szomszédos szénatommal együtt vagy iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy a gyűrűben $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^2 -vel kombinációban jelentése a fent megadott;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva vagy R^3 -mal vagy R^4 -gyel kombinációban jelentése a fent megadott;

A^1 jelentése 1-8 szénatomos kétértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

A^2 jelentése 1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

B jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva;

m és n értéke azonosan vagy eltérően 0 vagy 1; és

X jelentése oxigénatom vagy kénatom,

azzal a megkötéssel, hogy

- a) R^2 és R^4 egyidejűleg nem jelent hidrogénatomot,
- b) ha R^2 vagy R^4 egyike $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, a másik jelentése hidrogénatom,
- c) ha R^2 és R^3 együttes jelentése a fent megadott, R^4 jelentése hidrogénatom és
- d) ha R^4 és R^5 együttes jelentése a fent megadott, R^2 jelentése hidrogénatom.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben Ar jelentése fenilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely bármely szubsztituálható helyzetben fluoratomo(ka)t tartalmaz.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R^1 jelentésére definiált 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport a ciklopentilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése 3,3-difluorciklopentil-csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 vagy R^4 egyike $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot jelent.

7. A 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben

m értéke 1, és

A^1 jelentése etiléncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

8. A 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben B jelentése hidrogénatom.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 és R^3 a gyűrűben lévő egy kapcsolódó szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot jelent, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

10. A 9. igénypont szerinti vegyület, amelyben az iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoport egy pirrolidingyűrű.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 és R^4 a gyűrűben lévő két kapcsolódó szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot jelent, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

12. A 11. igénypont szerinti vegyület, amelyben az iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoport egy perhidroazepin-gyűrű.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben X jelentése oxigénatom.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül az alábbiak:
 4-amino-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
 4-amino-1-{(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
 4-amino-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-metilpiperidin,
 4-amino-1-{(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-metilpiperidin,
 4-amino-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fe-

nilacetil}-4-etilpiperidin,
4-amino-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]-4-etilpiperidin,
4-aminometil-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
4-aminometil-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-aminometil-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-metilpiperidin,
4-aminometil-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-etilpiperidin,
4-(1-aminoetil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
4-(1-aminoetil)-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(2-aminoetil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
4-(2-aminoetil)-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(2-aminoetil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-4-metilpiperidin,
4-(2-amino-1-metiletil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
4-(2-amino-1-metiletil)-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
4-(1-aminometilpropil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
4-(2-aminopropil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-

- hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
- 4-(2-aminopropil)-1-[(2R)-2-ciklopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin,
- 4-(2-aminobutil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
- 4-(2-aminopentil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
- 4-(2-amino-2-metilpropil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
- 4-(2-aminoetilidén)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}piperidin,
- 4-(2-aminoetil)-1-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-1,2,3,6-tetrahidropiridin,
- 8-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
- 1-aminometil-6-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-6-azaspiro[2.5]oktán,
- 2-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
- 9-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-cisz-4,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán,
- 3-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,7-diazabiciklo[3.3.0]oktán,
- 7-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,7-diazaspiro[4.5]dekán,
- 3-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,9-diazaspiro[5.5]undekán,
- 9-[(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}

til}-2,9-diazaspiro[5.5]undekán,
 2-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-2,7-diazaspiro[4.4]nonán,
 3-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-3,7-diazasbicziklo[3.3.0]okt-1(5)-én,
 2-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-4-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
 8-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-3-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
 8-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-4-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
 7-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán,
 3-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-3,8-diazabicziklo[4.3.0]nonán,
 8-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-3,8-diazabicziklo[4.3.0]nonán,
 9-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-3,9-diazabicziklo[5.3.0]dekán,
 8-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-1-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
 2-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-2,7-diazaspiro[4.5]dekán,
 9-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-4,9-diazabicziklo[5.3.0]dekán,
 8-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-
 til)-1-etil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán,
 9-((2R)-2-((1R)-3,3-difluorciklopentil)-2-hidroxi-2-fenilace-



til}-3-metil-cisz-4,9-diazabiciklo[5.3.0]dekán,
4-aminometil-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-
-2-fenilacetil}-1,2,3,6-tetrahidropiridin, és
2-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilace-
til}-2,7-diazaspiro[4.5]dekán.

15. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely a 4-amino-1-
-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetyl}-
-piperidin.

16. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely a 4-(2-amino-
etil)-1-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenil-
acetil}-piperidin.

17. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely a 8-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-2,8-diazaspiro[4.5]dekán.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely a 9-{(2R)-2-
-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-cisz-4,9-
diazabiciklo[5.3.0.]dekán.

19. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely a 3-{(2R)-2-
-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-3,7-di-
azabiciklo[3.3.0]okt-1(5)-én.

20. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely a 8-{(2R)-2-[(1R)-3,3-difluorciklopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetil}-1-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekán.

21. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek - a képletben
Ar jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amely ha-
logénatom, rövid szénláncú alkilcsoport és rövid szén-
láncú alkoxics csoport közül választott szubsztituens cso-
porttal lehet szubsztituálva;

- R^1 jelentése 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely fluoratommal lehet szubsztituálva;
- R^2 jelentése hidrogénatom, vagy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^3 -mal kombinációban $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő egy szomszédos szénatommal együtt vagy iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy a gyűrűben $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az R^4 -gyel kombinációban, a gyűrűben lévő két szomszédos szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^5 -tel együtt egyes kötést jelent, vagy R^2 -vel kombinációban a fenti jelentéssel bír;
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy $-(A^1)-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^5 -tel kombinációban $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő egy szomszédos szénatommal együtt vagy iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva vagy R³-mal vagy R⁴-gyel kombinációban jelentése a fent megadott;

A² jelentése 1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

B jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva;

m és n értéke azonosan vagy eltérően 0 vagy 1; és

X jelentése oxigénatom vagy kénatom,

azzal a megkötéssel, hogy

- R^2 és R^4 egyidejűleg nem jelent hidrogénatomot,
- ha R^2 vagy R^4 egyike $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, a másik jelentése hidrogénatom,
- ha R^2 és R^3 együttes jelentése a fent megadott, R^4 jelentése hidrogénatom és

R^{20} jelentése hidrogénatom; vagy $-(A^1)_m-N(P^1)-B^p$ általános képletű csoport; vagy R^{30} -cal együtt $=A^2-N(P^1)-B^p$ általános képletű csoportot jelent; vagy a gyűrű egy kapcsolódó szénatomjával együtt vagy védhető iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy a gyűrűn $-(A^1)_m-N(P^1)-B^p$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva; vagy R^{40} -nel és gyűrűben lévő két kapcsolódó szénatommal együtt védhető iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

- R^{30} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^{50} -nel együtt egyes kötést jelent, vagy R^{20} -al együtt jelentése a fent megadott;
- R^{40} jelentése hidrogénatom; vagy $-(A^1)_m-N(P^1)-B^p$ általános képletű csoport; vagy R^{50} -nel együtt $=A^2-N(P^1)-B^p$ általános képletű csoportot jelent; vagy a gyűrű egy kapcsolódó szénatomjával együtt védhető iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot, amely a gyűrűn egy $-(A^1)_m-N(P^1)-B^p$ általános képletű csoportot tartalmaz, és amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva; vagy R^{20} -szal együtt jelentése a fent megadott;
- R^{50} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^{30} -cal vagy R^{40} -nel együtt jelentése a fent megadott;
- B^p jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választott csoporttal lehet szubsztituálva, vagy P^1 -gyel együtt amino-védőcsoportot jelent;
- P^1 jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport, vagy imino-védőcsoport, vagy B^p -vel együtt jelentése a fent megadott; és

A^1 , A^2 , m és n jelentése a fent megadott,

azzal a megkötéssel, hogy

- a) R^{20} és R^{40} egyidejű jelentése nem lehet hidrogénatom,
- b) ha R^{20} vagy R^{40} jelentése $-(A^1)_m-N(P^1)-B^p$ általános képletű csoport, a másik jelentése hidrogénatom,
- c) ha R^{20} és R^{30} együttes jelentése a fent megadott, R^{40} jelentése hidrogénatom, és
- d) ha R^{40} és R^{50} együttes jelentése a fent megadott, R^{20} jelentése hidrogénatom -

vagy annak sójával reagáltatva eltávolítunk egy amino-védőcsoportot vagy imino-védőcsoportot;

ezután kívánt esetben

- a) egy (V) általános képletű aldehiddel vagy ketonnal - a képletben

B^{10} jelentése 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva -

reduktív aminálást végzünk, vagy

- b) a reakcióban résztvevő valamely amino- vagy iminocsoport védőcsoportját eltávolítjuk, miközben a reakcióban nem résztvevő hidroxil- vagy oxocsoportot védjük, és a reagáltatást (V') általános képletű vegyülettel - a képletben

L jelentése kilépőcsoport, és

B jelentése a fent megadott -

végezzük bázis jelenlétében, majd kívánt esetben bármely jelenlévő amino-, imino-, hidroxil- vagy oxo-védőcsoportot eltávolítunk.

22. Gyógyászati készítmény muszkarin M_3 receptorokkal kapcsolatos betegségek kezelésére, amely hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet - a képletben

Ar jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amely halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport és rövid szénláncú alkoxics csoport közül választott szubsztituenssel lehet szubsztituálva;

R^1 jelentése 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely fluoratommal lehet szubsztituálva;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^3 -mal kombinációban $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő szomszédos szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot képez, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot képez, amely a gyűrűben $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmaz, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva vagy az R^4 -gyel kombinálva, a gyűrűben lévő két szomszédos szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot jelent, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^5 -tel együtt egyes kötést jelent, vagy R^2 -vel együtt a fenti jelentéssel bír;

- R^4 jelentése hidrogénatom vagy $-(A^1)-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^5 -tel együtt $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő szomszédos szénatomokkal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot jelent, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot, amely a gyűrűben $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmaz, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^2 -vel együtt jelentése a fent megadott;
- R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva vagy R^3 -mal vagy R^4 -gyel együtt jelentése a fent megadott;
- A^1 jelentése 1-8 szénatomos kétértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;
- A^2 jelentése 1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;
- B jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva;
- m és n értéke azonosan vagy eltérően 0 vagy 1;
- X jelentése oxigénatom vagy kénatom, azzal a megkötéssel, hogy

- a) R^2 és R^4 egyidejűleg nem jelent hidrogénatomot,
- b) ha R^2 vagy R^4 egyike $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, a másik jelentése hidrogénatom,
- c) ha R^2 és R^3 együttes jelentése a fent megadott, R^4 jelentése hidrogénatom és
- d) ha R^4 és R^5 együttes jelentése a fent megadott, R^2 jelentése hidrogénatom -

vagy annak valamely sóját tartalmazza.

23. Gyógyászati készítmény krónikus elzáródásos tüdőbetegségek, krónikus bronchitisz, asztma, krónikus légúti elzáródás, tüdőfibrózis, tüdő-emfizéma és nátha; irritáló bél-szindróma, görcsös vastagbélgyulladás, gyomor- és duodenális fekélyek, emésztőcsatorna görcsei vagy fokozott működése, divertikulitisz és az emésztőrendszeri símaizmok összehúzódásával járó fájdalom; vizeletvisszatartási képtelenség, vizeelési kényszer és gyakori vizeelés ideges gyakori vizeelés esetén, idegerezdetű hólyagbántalom, ágybavizelés, instabil hólyag, hólyag-görcs vagy krónikus húgyhólyaggyulladás; és mozgás okozta betegség gyógyszereként, amely hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet - a képletben

- Ar jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amely halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport és rövid szénláncú alkoxics csoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva;
- R^1 jelentése 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely fluoratommal lehet szubsztituálva;
- R^2 jelentése hidrogénatom, vagy $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^3 -mal kombinációban $=A^2-NH-$

-B általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő egy szomszédos szénatommal együtt vagy iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy a gyűrűben $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az R^4 -gyel kombinációban, a gyűrűben lévő két szomszédos szénatommal együtt iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R^5 -tel együtt egyes kötést jelent, vagy R^2 -vel kombinációban a fenti jelentéssel bír;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy $-(A^1)-NH-B$ általános képletű csoport, vagy R^5 -tel kombinációban $=A^2-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, vagy a gyűrűben lévő egy szomszédos szénatommal együtt vagy iminocsoportot tartalmazó 2-8 szénatomos alifás nitrogéntartalmú heterociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy a gyűrűben $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot tartalmazó 3-8 szénatomos alifás karbociklusos csoportot alkot, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szub-

sztituálva, vagy R^2 -vel kombinációban jelentése a fent megadott;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva vagy R^3 -mal vagy R^4 -gyel kombinációban jelentése a fent megadott;

A^1 jelentése 1-8 szénatomos kétértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

A^2 jelentése 1-8 szénatomos háromértékű alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

B jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely rövid szénláncú alkilcsoport és arilcsoport közül választott szubsztituens csoporttal lehet szubsztituálva;

m és n értéke azonosan vagy eltérően 0 vagy 1; és

X jelentése oxigénatom vagy kénatom,

azzal a megkötéssel, hogy

a) R^2 és R^4 egyidejűleg nem jelent hidrogénatomot,

b) ha R^2 vagy R^4 egyike $-(A^1)_m-NH-B$ általános képletű csoportot jelent, a másik jelentése hidrogénatom,

c) ha R^2 és R^3 együttes jelentése a fent megadott, R^4 jelentése hidrogénatom és

d) ha R^4 és R^5 együttes jelentése a fent megadott, R^2 jelentése hidrogénatom -

vagy annak valamely sóját tartalmazza.

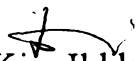
24. (IV-a) általános képletű vegyület, a képletben

- P^{2a} jelentése imino-védőcsoport, és
 R^0 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


dr. Kiss Ildikó
szabadalmi ügyvivő

+ 1 db rajz
Kiss Ildikó

