

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~F. HOFFMANN LA ROCHE AG 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, Svájc~~

2-Ariletil-(piperidin-4-il-metil)-amin-származékok, mint muszkarin
receptor-antagonisták egyedis előállításuk és a
receptorok + as + almasó gyógyászati
jelentőségük

K I V O N A T

Az (I) általános képletű vegyületek
(mely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxicsoport, halogénatom, halogén-alkil- vagy aminocsoport;

R^2 jelentése

- (1) alkilcsoport;
- (2) alkoxicsoport;
- (3) halogénatom;
- (4) halogén-alkil-csoport;
- (5) nitrocsoport;
- (6) adott esetben oxocsoporttal helyettesített heterociklikus csoport;
- (7) ~~$-O(CH_2)_pX$, ahol p értéke 0-6 és X jelentése ha-~~
~~logén-alkil vagy aril-csoport;~~
- (8) $-NR^7R^8$,
- (9) $-NR^6COR^9$,
- (10) $-NR^6CONR^7R^8$,
- (11) $-NR^6CSR^9$,
- (12) $-NR^6CSNR^7R^8$,

- (13) $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$,
- (14) $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (15) $-\text{SR}^9$,
- (16) $-\text{SOR}^9$,
- (17) $-\text{SO}_2\text{R}^9$,
- (18) $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$; vagy

R^1 és R^2 a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú monociklikus telített vagy telítetlen gyűrűt képeznek, amely adott esetben 0, 1 vagy 2 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazhat;

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkil-, alkenil- vagy cikloalkilcsoport;

R^5 jelentése

- (1) hidrogénatom,
- (2) COR^9 ,
- (3) $-\text{COOR}^7$,
- (4) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$,
- (5) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COR}^9$,
- (6) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^9$,
- (7) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^7\text{R}^8$,
- (8) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (9) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COR}^9$,
- (10) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$,
- (11) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$,
- (12) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (13) $-\text{CSR}^9$,
- (14) $-\text{CSNR}^7\text{R}^8$,
- (15) $-\text{SO}_2\text{R}^9$,
- (16) $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (17) $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, vagy
- (18) $-\text{SO}_2\text{NR}^6(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$; ahol

~~n értéke 1-6;~~

~~R⁶ és R⁷ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;~~

~~R⁸ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, cikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;~~

~~R⁹ jelentése~~

~~(1) alkilcsoport;~~

~~(2) cikloalkilcsoport;~~

~~(3) aralkilcsoport;~~

~~(4) adott esetben egy, két vagy három azonos vagy különböző kis szénatomszámú alkil-, alkoxi-, halogén-, halogén-alkil-, ciano-, nitro-, -CONR⁷R⁸, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁷R⁸, -NCOR⁹, -SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸ és/vagy -O(CH₂)_pX helyettesítőt hordozó aril-csoport, ahol p értéke 0-6 és X jelentése halogén-alkil- vagy arilcsoport;~~

~~(5) adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, oxo-, -COR⁷ és/vagy -COOR⁷ helyettesítőt hordozó heterociklikus csoport; vagy~~

~~(6) adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkil-, alkoxi-, halogén-, halogén-alkil-, ciano-, nitro-, -CONR⁷R⁸, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁷R⁸, -NCOR⁹, -SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸ és/vagy -O(CH₂)_pX helyettesítőt hordozó heteroaril-csoport, ahol p értéke 0-6 és X jelentése halogén-alkil- vagy arilcsoport)~~

és gyógyászatilag alkalmas sóik a gyógyászatban a muszkarin receptorral kapcsolatos betegségek kezelésére alkalmazhatók.

jelölés: (1)

jelölés: (2)

Képviselő: Dr. Tóth-Urbán László ügyvéd
Társképviselő. Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

500000

165/1210

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~2-Ariletil-~~ (piperidin-4-il-metil)-amin-származékok, ~~mint muszkarin~~
~~receptor-antagonisták~~

újítás előzetes kérésre és a
Közzététel tartalmát a jogszabályok szerinti

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, Svájc

Feltalálók:

CAROON Joan Marie	1938 Silverwood Avenue, Mountain View, CA 94043
CLARK Robin Douglas	2025 Columbia Street, Palo Alto, CA 94306
DILLON Michael Patrick	Apartment 210, 877 Heatherstone Way, Mountain View, CA 94040
HARRIS Ralph New, III	65-D Clinton Street, Redwood City, CA 94062
HEGDE Sharathchandra Surendra	525 Crater Lake Court, Sunnyvale, CA 94087
LIN Clara Jeou Jen	136 Kellogg Avenue, Palo Alto, CA 94301
MAAG Hans	745 Stanford Avenue, Menlo Park, CA 94025
REPKE David Bruce	406 South Temple Drive, Milpitas, CA 95035

Amerikai Egyesült Államok

Bejelentés napja: 1999. 02. 19.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP99/01102

A nemzetközi közzététel száma: WO 99/43657

Elsőbbségei:	1998. 02. 27.	60/076.113	USA
	1998. 11. 19.	60/109.097	USA

Találmányunk (I) általános képletű vegyületekre
(mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxicsoport, halogénatom, halogén-alkil- vagy aminocsoport;

R^2 jelentése

- (1) alkilcsoport;
- (2) alkoxicsoport;
- (3) halogénatom;
- (4) halogén-alkil-csoport;
- (5) nitrocsoport;
- (6) adott esetben oxocsoporttal helyettesített heterociklikus csoport;
- (7) $-O(CH_2)_pX$, ahol p értéke 0-6 és X jelentése halogén-alkil- vagy aril-csoport;
- (8) $-NR^7R^8$,
- (9) $-NR^6COR^9$,
- (10) $-NR^6CONR^7R^8$,
- (11) $-NR^6CSR^9$,
- (12) $-NR^6CSNR^7R^8$,
- (13) $-NR^6SO_2R^9$,
- (14) $-NR^6SO_2NR^7R^8$,
- (15) $-SR^9$,
- (16) $-SOR^9$,
- (17) $-SO_2R^9$,
- (18) $-SO_2NR^7R^8$; vagy

R^1 és R^2 a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú monociklikus telített vagy telítetlen gyűrűt képeznek, amely adott esetben 0, 1 vagy 2 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazhat;

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkil-, alkenil- vagy cikloalkilcsoport;

R^5 jelentése

- (1) hidrogénatom,
- (2) COR^9 ,
- (3) $-COOR^7$,
- (4) $-CONR^7R^8$,
- (5) $-CO(CH_2)_nCOR^9$,
- (6) $-CO(CH_2)_nSO_2R^9$,
- (7) $-CO(CH_2)_nCONR^7R^8$,
- (8) $-CO(CH_2)_nSO_2NR^7R^8$,
- (9) $-CO(CH_2)_nNR^6COR^9$,
- (10) $-CO(CH_2)_nNR^6SO_2R^9$,
- (11) $-CO(CH_2)_nNR^6CONR^7R^8$,
- (12) $-CO(CH_2)_nNR^6SO_2NR^7R^8$,
- (13) $-CSR^9$,
- (14) $-CSNR^7R^8$,
- (15) $-SO_2R^9$,
- (16) $-SO_2NR^7R^8$,
- (17) $-SO_2(CH_2)_nNR^6SO_2R^9$, vagy
- (18) $-SO_2NR^6(CH_2)_nCOOR^7$; ahol

n értéke 1-6;

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R^8 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, cikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R^9 jelentése

- (1) alkilcsoport;
- (2) cikloalkilcsoport;
- (3) aralkilcsoport;

- (4) adott esetben egy, két vagy három azonos vagy különböző kis szénatomszámú alkil-, alkoxi-, halogén-, halogén-alkil-, ciano-, nitro-, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NCOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ vagy $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{X}$ helyettesítőt hordozó aril-csoport, ahol p értéke 0-6 és X jelentése halogén-alkil- vagy arilcsoport;
- (5) adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, oxo-, $-\text{COR}^7$ és/vagy $-\text{COOR}^7$ helyettesítőt hordozó heterociklikus csoport; vagy
- (6) adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkil-, alkoxi-, halogén-, halogén-alkil-, ciano-, nitro-, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NCOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ és/vagy $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{X}$ helyettesítőt hordozó heteroaril-csoport, ahol p értéke 0-6 és X jelentése halogén-alkil- vagy arilcsoport)

és egyedi izomerjeikre vagy racém vagy nemracém keverékeikre és gyógyászatilag alkalmas sóikra vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek muszkarin receptor antagonisták.

A muszkarin receptor antagonisták az acetil-kolin hatását oly módon akadályozzák meg, hogy blokkolják az acetil-kolin kötődését a muszkarin kolinoceptorokhoz a simaizom, szívizom és mirigysejtek neuroeffektor helyein, a perifériális gangliában és a központi idegrendszerben. A muszkarin receptor antagonistákat túlnyomórészt a paraszimpatikus idegrendszer aktivitás hatásainak gátlására

alkalmazzák. Ennek megfelelően a muszkarin receptor antagonisták messzenyúló fiziológiai hatásokat fejtenek ki és a muszkarin receptorokkal szelektív kölcsönhatásba lépő gyógyszerek a gyógyászati felhasználásban igen fontosak. Így pl. a muszkarin receptor antagonistákat a gyomorbélrendszer, húgy- és ivarszervi rendszer, a légzőrendszer, kardiovaszkuláris rendszer és központi idegrendszer különböző rendellenességeinek kezelésére, továbbá az aneszteziológiában és a szemészetben használják.

A muszkarin receptor antagonistákat különböző gyomorbélrendszeri rendellenességek kezelésére sikeresen alkalmazzák, így pl. a gyomorbélrendszer fokozottan görcsös állapotával és motilitásával összefüggő állapotok (pl. hasmenés) esetében. A muszkarin receptor antagonisták a fokozott simaizom összehúzódás által fellépő állapotok esetében a tónus és motilitás csökkentésére használhatók.

A muszkarin receptor antagonisták továbbá különböző húgy- és ivarszervi rendellenességek kezelésére alkalmazhatók. Ezek a gyógyászati hatóanyagok az intravezikuláris nyomást csökkentik, a hólyag kapacitást növelik és a húgyhólyag paraszimpatikus szabályozásának antagonizálása révén a húgyhólyag összehúzódásainak gyakoriságát csökkentik.

A muszkarin receptor antagonisták különböző légúti rendellenességek kezelésére alkalmazhatók, különösen olyan esetekben, amelyek a felső és alsó légutak kiválasztását csökkentik és hörgtágulást idéznek elő. A muszkarin receptor antagonisták kedvező hatást fejtenek ki olyan esetekben, amikor a légutak elzáródása pl. kró-

nikus bronchitisszel, krónikus elzáródásos tüdőbetegséggel, hörguti asztmával vagy emphysemával társul.

A muszkarin receptor antagonisták továbbá különböző kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésére alkalmazhatók pl. olyan esetekben, amikor a túlzott mértékű vagális tónus sinus vagy nodális bradikardiát okoz.

A muszkarin receptor antagonisták központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére is alkalmazhatók. Ezek a gyógyászati hatóanyagok korai dystonia vagy Parkinson tünetek kezelésénél hatásosak és mozgásbetegség megakadályozásában igen hatékonynak bizonyultak.

A muszkarin receptor antagonisták az aneszteziológiában is alkalmazhatók, éspedig különösen gátolják a légúti rendszernek általános helyi érzéstelenítők beadása által kiváltott túlzott mértékű nyálképződését és kiválasztását, valamint az ezzel együttjáró hörgtágító hatást is gátolják. A muszkarin receptor antagonisták továbbá a szemészetben használhatók, éspedig helyi úton a szembe juttatva mydriasiszt és cikloplégiát idéznek elő.

A fenti és más gyógyászati felhasználások az alábbi irodalmi helyen kerültek ismertetésre: [Goodman & Gillman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9. kiadás. Mc.Graw-Hill, New York, (1996); 7. fejezet 148-160. oldal.].

A kémiai szabadalmi irodalomban bizonyos piperidin-amin-vegyületeket példaszerűen leírtak. Így pl. az 5 310 743, 5 541 195 és 5 646 144 sz. USA szabadalmi leírásokban (Schilling et al) P-anyag antagonistá hatású

1-acil-N-(2-klór-fenil)-etil-4-piperidin-amin-származékokat ismertettek. Más piperidin-származékokat az 5 286 735 sz. USA szabadalmi leírásban (Bonnaud és Bigg) ismertettek és e vegyületek szerotonin receptor ligandként és szorongás vagy depresszió kezelésére történő felhasználását írták le. A fenti típusú vegyületeket az 5 089 507 sz. USA szabadalmi leírásban (Vecchietti et al) fájdalom vagy hiponatrémiás betegség állapotok kezelésére történő felhasználásra; az 532 398 sz. európai közrebocsátási iratban (bejelentő Synthelabo) pszichózis, szorongás, hipertenzió és migrén kezelésére való alkalmazásra; és a WO 97/10212 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban (bejelentő Nerosearch A/S) szélhűdés, anoxia, iskémia, migrén, pszichózis, epilepszia vagy más konvulzív rendellenességek kezelésére történő felhasználásra írták le.

Találmányunk tárgya

- (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik, racém keverékeik és a megfelelő enantiomerek;
- eljárás a fenti vegyületek előállítására;
- a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és ezek előállítása;
- a fenti vegyületek felhasználása betegségek - különösen a fentemlitett típusú betegségek és rendellenességek - kezelésére vagy megelőzésére; és
- a fenti vegyületek felhasználása a megadott típusú betegségek és rendellenességek kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő:

Az „alkilcsoport” kifejezésen egyértékű egyenes- vagy elágazóláncú telített 1-12 szénatomos szénhidrogén-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, propil-, 1-etil-propil-, 2-propil-, butil-, tercier butil-, n-oktil-, n-nonil-csoport stb).

A kis szénatomszámú alkilcsoport kifejezés 1-6 szénatomos alkilcsoportokra vonatkozik.

Az „alkoxics csoport” kifejezésen -O-R általános képletű csoportok értendők (ahol R jelentése a fenti értelmezésnek megfelelő alkilcsoport).

A „cikloalkilcsoport” kifejezésen egyértékű telített 3-14 szénatomot tartalmazó karbociklikus csoportok értendők (pl. ciklopropil-metil-, ciklopropil-etil-, ciklobutil-, 3-etil-ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-csoport vagy más hasonló csoportok).

Az „alkenilcsoport” kifejezés lineáris egyértékű 2-6 szénatomot és kettőskötést tartalmazó, vagy elágazóláncú egyértékű 3-6 szénatomot és kettőskötést tartalmazó szénhidrogéncsoportokra vonatkozik (pl. etenil-, allil-, 1-propenil-, 2-butenil-csoport vagy más hasonló csoportok).

A „halogénatom” kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot öleli fel.

A „halogén-alkil-csoport” kifejezésen a fentiek szerint meghatározott, azonban bármely helyzetben egy, két vagy három halogénatommal helyettesített alkilcsoportok értendők (pl. 1,2-difluor-propil-, 1,2-diklór-propil-,

trifluor-metil-, 2,2,2-trifluor-etil-, 2,2,2-triklórmetil-csoport vagy más hasonló csoportok).

A „hidroxi-alkil-csoport” kifejezés egy, két vagy három hidroxilcsoporttal helyettesített alkilcsoportokra vonatkozik (pl. hidroxil-metil-, 1-hidroxil-etil-, 2-hidroxil-etil-, 1,3-dihidroxil-butil-csoport vagy más hasonló csoportok).

Az „arilcsoport” kifejezésen monociklikus aromás gyűrűk vagy 9-14 tagú, legalább egy aromás jellegű gyűrűt tartalmazó biciklikus vagy triciklikus gyűrűrendszerek értendők. Az arilcsoportok közül példálódzó, nem-korlátozó jelleggel a fenil-, naftil-, bifenil-, difenil-metil-, 9H-fluorenil-, indanilcsoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az „aralkil-csoport” kifejezésen R^a-R^b - általános képletű csoportok értendők (ahol R^a jelentése a fenti meghatározásnak megfelelő arilcsoport és R^b jelentése a fenti meghatározásnak megfelelő alkilcsoport), pl. benzil-, fenil-etil-, 3-fenil-propil-csoport vagy más hasonló csoportok.

A „heteroarilcsoport” kifejezésen monociklikus aromás gyűrűk vagy 9-14 tagú, legalább egy aromás jellegű gyűrűt tartalmazó biciklikus gyűrűrendszerek értendők, amelyek a gyűrűben egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmaznak. A heteroarilcsoportok közül példálódzó, nem-korlátozó jelleggel a furil-, 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuril-, benzofuril-, 2,3-dihidrobenzofuril-, piranil-, benzo[1,3]dioxolil-, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinil-, indolil-, 2,3-dihidro-indolil-, piri-dil-, pirazolil-, pirazinil-, kinolil-, 1,2,3,4-tetrahid-

rokinolil-, izokinolil-, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolil-, pirrolil-, imidazolil-, 1,2,3,4-tetrahidro[1,5]naftiridinil-, 2H-3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazin, tienil-, benzo-[b]tienil-csoportot és hasonló csoportokat említjük meg.

A „heterociklikus csoport” kifejezés egyértékű telített 5-, 6- vagy 7-gyűrűtagot és ezen belül egy vagy két nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó karbociklikus csoportokra vonatkozik. A heterociklikus csoportok közül példálódzó, nem-korlátozó jelleggel a tetrahidrofuranil-, tetrahidropiranil-, piperadinil-, piperazinil-, morfolino-, tiomorfolino-, 1,1-dioxo-tiomorfolino-, imidazolidinil-, pirrolidinil-, pirrolidin-2-on-, pirrolidin-2,3-dion-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az „amino-védőcsoport” vagy „N-védőcsoport” kifejezés a nitrogénatomot a szintézis folyamán a nem-kívánatos reakciókkal szemben megvédő csoportokra vonatkozik, amelyek közül példálódzó nem-korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: benzil-, benziloxikarbonil- (karbo-benziloxi-, CBZ), p-metoxi-benziloxikarbonil-, p-nitro-benziloxikarbonil-, tercier butoxi-karbonil- (BOC), trifluor-acetil-csoport és más hasonló csoportok. Amino-védőcsoportként előnyösen BOC vagy CBZ alkalmazható, mert ezek a csoportok viszonylag könnyen eltávolíthatók: így pl. a BOC csoport enyhe savakkal (pl. trifluor-ecetsav vagy sósav segítségével etil-acetátban) vagy a CBZ csoport katalitikus hidrogénezéssel hasítható le.

Az „adott esetben” vagy „kívánt esetben” kifejezés azt jelenti, hogy a megjelölt esemény vagy körülmény vagy bekövetkezik vagy nem következik be és a szabadalmi le-

írás mindkét esetre vonatkozik. Így pl. az „adott esetben helyettesített arilcsoport” kifejezés a helyettesített és helyettesítetlen arilcsoportokra egyaránt kiterjed.

Az „inert szerves oldószer” vagy „inert oldószer” kifejezésen az alkalmazott reakciókörülmények között inert oldószerek értendők, pl. benzol, toluol, acetonitril, tetrahidrofurán, kloroform, metilén-klorid vagy diklór-metán (CH_2Cl_2), dietil-éter, etil-acetát, acetone, metil-etil-keton, metanol, etanol, propanol, izopropanol, tercier butanol, dioxán, piridin és más hasonló oldószerek. A jelen szabadalmi leírásban használt „oldószer” kifejezésen inert oldószerek értendők feltéve, hogy mást nem közlünk.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetriacentrumot tartalmazhatnak és ezért sztereoizomerek keverékei, vagy egyedi izolált vagy tisztított (R)- vagy (S)-sztereoizomerek alakjában állíthatók elő. Az egyedi izomereket oly módon nyerhetjük, hogy a szintézis megfelelő szakaszában egy közbenső termék racém vagy nem-racém keverékét rezolváljuk, majd a szintézist a királis centrum megtartásával befejezzük. Más módszer szerint valamely (I) általános képletű vegyületet szokásos módon rezolválunk. Találmányunk oltalmi köre az egyedi enantiomerekre, valamint racém vagy nem-racém keverékeikre egyaránt kiterjed. A szabadalmi leírásban közölt szerkezetek az összes enantiomert felölelik feltéve, hogy mást nem közlünk. A helyettesítők előtt levő „(R)” vagy „(S)” jelölés a szubsztituens Cahn-Ingold-Prelog szabályok szerinti abszolút sztereokonfigurációját jelzi [Cahn et al. Angew.Chem.Inter.Edit. 5, 385; errata 511 (1966);

Cahn et al. Angew.Chem. 78, 413 (1966); Cahn and Ingold J.Chem.Soc. (London) 612 (1951); Cahn et al. Experientia 12, 81 (1956); Cahn J.Chem.Educ. 41, 116 (1964)].

A „gyógyászatiilag alkalmas hordozó” kifejezésen gyógyászati készítmények előállításánál felhasználható, a többi komponenssel általában kompatibilis és biológiai vagy más szempontból nem káros hordozóanyagok értendők. A „hordozó” kifejezés humán és állatgyógyászati hordozóanyagokra egyaránt kiterjed. A jelen szabadalmi leírásban használt „gyógyászatiilag alkalmas hordozó” kifejezés egy vagy több hordozóra vonatkozhat.

A „gyógyászatiilag alkalmas só” kifejezésen az alapvegyület kívánt farmakológiai aktivitásával rendelkező, gyógyászatiilag elfogadható sók értendők. A sók az alábbi csoportokba sorolhatók:

(1) Szervetlen savakkal (pl. sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav stb.) vagy szerves savakkal (pl. ecetsav, propionsav, hexánsav, ciklopentán-propionsav, glikolsav, piroszőlősav, tejsav, malonsav, borostyánkősav, almasav, maleinsav, fumársav, borkősav, citromsav, benzoeshav, 3-(4-hidroxibenzil)-benzoeshav, fahéjsav, mandulasav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, 1,2-etándiszulfonsav, 2-hidroxietánszulfonsav, benzolszulfonsav, 2-naftalin-szulfonsav, 4-metil-biciklo[2.2.2]okt-2-én-1-karbonsav, glükohéptonsav, 4,4'-metilén-bisz-(3-hidroxietán-1-karbonsav), 3-fenil-propionsav, trimetil-ecetsav, tercier butil-ecetsav, laurilkénsav, glükonsav, glutaminsav, hidroxinaftoesav,

szalicilsav, sztearinsav, mükonsav stb) képezett savaddíciós sók.

(2) Az alapvegyületben levő savas proton fém-ionokkal helyettesíthető, pl. alkálifém-, alkáliföldfém- vagy alumínium-ionokkal képezett sók vagy szerves bázisokkal (pl. etanol-amin, dietanol-amin, trietanol-amin, tromethamine, N-metil-glükamin stb) képezett koordinált sók.

Előnyösek a sósavval, foszforsavval, trifluor-ecetsavval, vagy dibenzoil-L-borkősavval képezett gyógyszeratilag alkalmas sók.

Az „emlős” kifejezésen az ember, valamint a háziállatok és vadállatok egyaránt értendők, amelyek közül nemkorlátozó jelleggel a szarvasmarhát, lovat, sertést, birkát, kecskét, kutyát, macskát és más hasonló állatokat említünk meg.

A betegségek „kezelésén” az alábbiak értendők:

(1) A betegség megelőzése. Ennek során a betegség veszélyének kitett emlősön a betegség tünetei nem fejlődnek ki, illetve nem jelentkeznek.

(2) A betegség gátlása, azaz a betegség vagy klinikai tünetei kifejlődésének megállítása.

(3) A betegség enyhítése, azaz a betegség vagy klinikai tüneteinek regressziója.

A „gyógyászatilag hatékony mennyiség” kifejezés a betegség hatékony kezeléséhez szükséges mennyiséget jelenti. A „gyógyászatilag hatékony mennyiség” a hatóanyag aktivitásától, a kezelt betegség állapottól, a betegség súlyosságától, a beteg korától és viszonylagos egészség-

től, az adagolás módjától és formájától, a kezelő orvos megítélésétől és más tényezőktől függően változik.

A találmány szerinti vegyületek elnevezését és számozását az (IA) általános képletben tüntetjük fel.

A jelen szabadalmi leírásban használt nomenklatura általában az AutoNom rendszeren - a Beilstein Intézetnek a IUPAC rendszer nomenklaturáján alapuló komputerizált rendszer - alapul. Minthogy azonban az ajánlásokhoz való szigorú ragaszkodás már egyetlen helyettesítő megváltozása esetén is a név lényeges megváltozásához vezetne, a vegyületeket a molekula alapszerkezetének nomenklaturájával összhangban nevezzük el.

Így pl. az R^1 helyén hidrogénatomot, R^2 helyén trifluor-metil-csoportot, R^3 helyén metilcsoportot, R^4 helyén ciklopropil-metil-csoportot és R^5 helyén metánszulfonil-csoportot tartalmazó vegyület elnevezése N-[2-(4-trifluor-fenil)-1-metil-etil]-N-(ciklopropil-metil)-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin.

Így pl. az R^1 és R^2 és a hozzájuk kapcsolódó gyűrű együttes helyén 2,3-dihidro-benzofurán-5-il-csoportot, R^3 helyén metilcsoportot, R^4 helyén etilcsoportot és R^5 helyén dimetil-amino-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület elnevezése N-[2-(2,3-dihidro-benzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin.

Így pl. az R^1 helyén hidrogénatomot, R^2 helyén 4-metoxi-fenil-karbonil-amino-csoportot, R^3 helyén metilcsoportot, R^4 helyén propilcsoportot és R^5 helyén morfolin-4-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános

képletű vegyület elnevezése N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin.

A találmány szerinti vegyületek családján belül bizonyos (I) általános képletű vegyületek előnyösek. Így pl. előnyösek az R^3 és R^4 helyén egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkil- vagy cikloalkilcsoportot, különösen előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropil- vagy ciklopropil-metil-csoportot, legelőnyösebben R^3 helyén metilcsoportot és R^4 helyén etil-, propil-, izopropil- vagy ciklopropil-metil-csoportot tartalmazó vegyületek.

A fenti kategórián belül előnyös csoportot képeznek azok a vegyületek, amelyekben R^5 jelentése SO_2R^9 (ahol R^9 jelentése alkilcsoport, különösen előnyösen metil-, etil- vagy propilcsoport, legelőnyösebben metilcsoport); vagy R^5 jelentése $-COR^9$ (ahol R^9 jelentése heterociklikus vagy heteroarilcsoport, különösen előnyösen morfolino-, piperidinil- vagy 1,2,3,4-tetrahidro[1,5]naftiridinil-csoport; vagy R^5 jelentése $-CONR^7R^8$ (ahol R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkilcsoport, különösen előnyösen metil-, etil- vagy propilcsoport; vagy R^5 jelentése $-CO(CH_2)_nNR^6SO_2R^9$ (ahol n értéke 1-6, R^6 jelentése hidrogénatom és R^9 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, különösen előnyösen metil-, etil- vagy propilcsoport).

Egy másik előnyös csoportot képeznek azok a vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú monociklikus telített vagy telítetlen, a gyűrűben adott esetben egy vagy két nitrogén-, oxigén- és/vagy kén heteroatomot tartalmazó és adott

esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkil- vagy oxocsoporttal helyettesített gyűrűt, előnyösen 5- vagy 6-tagú monociklikus telített és adott esetben egy vagy két oxigénatomot tartalmazó gyűrűt, legelőnyösebben indanil-, 2,3-dihidrobenzofurán-5-il-, 2,3-dihidrobenzofurán-6-il-, 3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-6-il- vagy 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il-csoportot képez.

További előnyös csoportot képeznek azok a vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése alkoxi-, halogén-alkil-csoport vagy halogénatom, különösen előnyösen metoxi-, etoxi-, trifluor-metil-csoport, klóratom vagy fluoratom; vagy R^2 jelentése $-NR^6COR^9$, ahol R^6 jelentése hidrogénatom és R^9 jelentése helyettesítetlen vagy egy, két vagy három kis szénatomszámú alkil-, alkoxi-, halogén- vagy halogén-alkil-helyettesítőt hordozó arilcsoport; különösen előnyösen R^7 jelentése hidrogénatom és R^9 jelentése helyettesítetlen vagy egy, két vagy három metil-, etil-, metoxi-, etoxi-, klór- és/vagy trifluor-metil-helyettesítőt hordozó fenilcsoport.

A gyógyászatilag alkalmas sókon belül előnyös csoportot képeznek a találmány szerinti vegyületek sósavval, foszforsavval vagy dibenzoil-L-borkősavval, különösen előnyösen sósavval vagy foszforsavval képezett sói.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-etil]-
-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-
-metil]-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-etil]-N-
-(ciklopropil-metil)-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-
-il-metil]-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-
-(etil)-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-
-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-
-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-
-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenez[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-
-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-
-metil]-amin;

(S)-N-[3-[4-[[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-
-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-3-oxo-
-propil]-metánszulfonamid;

N-[2-(indán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszul-
fonil-piperidin-4-il-metil)-amin;

N-[2-(indán-5-il)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metán-
szulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin;

N-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-me-
til-etil]-N-etil-[1-morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-
-metil]-amin;

N-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-me-
til-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-
-amin;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dime-
tilaminokarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-
-[1-(dimetilaminokarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-
-[1-(piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(4-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-
-[1-(piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(4-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-
-[1-(dimetilaminokarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-
[1--(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-
-[1-(1,2,3,4-tetrahidro[1,5]naftiridin-1-karbonil)-pipe-
ridin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(piperi-
din-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-
[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-me-
til-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-
-il-metil]-amin; és

N-[2-[3-(4-metoxi-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-
-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-
-metil]-amin.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános
képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmas sóik előál-
lítására az irodalomból ismert módszerekkel.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyásza-
tilag alkalmas sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy

- a) (Ia) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (19) általános képletű vegyületet redukálószerrel redukálunk; vagy
 - b) (Ia) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (20) általános képletű vegyületekből a védőcsoportot eltávolítjuk; vagy
 - c) (Ib) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (4) általános képletű vegyületet egy (23) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy
 - d) (Ib) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (Ia) általános képletű vegyületet egy (18) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy
 - e) valamely (Ia) általános képletű vegyület piperidin-gyűrűjének 1-helyzetében levő hidrogénatomot egy R^5 csoportra cserélünk le; vagy
 - f) egy vagy több R^1 - R^5 helyettesítőt a megadott definíciók körén belül módosítunk; és
- kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag alkalmas sóvá alakítunk.

A fenti vegyületek előállításánál felhasznált kiindulási anyagok a kereskedelemben beszerezhetők (pl. Aldrich Chemical Co. cégtől) vagy a szakember által ismert módszerekkel állíthatók elő, pl. az alábbi irodalmi helyeken foglaltak szerint: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, (1991) 1-15. kötet; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, (1989) 1-5. kötet és kiegészítő.

szító kötetek; és Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, (1991) 1-40 kötet.

Az alábbi reakciósémákon a találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló néhány módszert példálódzó jelleggel mutatunk be. A szakember tudása és a megadott irodalom alapján ezek számos módosítását képes elvégezni.

A kiindulási anyagokat és közbenső termékeket kívánt esetben szokásos módszerekkel izolálhatjuk és tisztíthatjuk. Ezek közül a módszerek közül példálódzó nem-korlátozó jelleggel az alábbiakat említjük meg: szűrés, desztilláció, kristályosítás, kromatográfia és más hasonló módszerek. A fenti anyagokat szokásos módon - pl. fizikai állandókkal vagy spektrum adatokkal - jellemezhetjük.

A reakciókat atmoszférikus nyomáson és kb. -78°C és kb. 150°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. 0°C és kb. 125°C között, legelőnyösebben kb. szobahőmérséklet körüli hőfokon (kb. 20°C -on) végezhetjük el feltéve, hogy mást nem közlünk.

Az (I) általános képletű vegyületeket általában oly módon állítjuk elő, hogy valamely aldehidet (piperidin-4-karboxaldehid) redukatív aminálási körülmények között valamely R^4 -helyettesített aminnal a megfelelő etil-piperidin-4-il-metil-amin keletkezése közben reagáltatunk, vagy egy R^4 -helyettesített amint acilezési körülmények között acilezünk, majd redukción hajtunk végre. Az A- és

B-reakciósémán az R^4 -helyettesített aminok és piperidin-4-karboxaldehidek előállítását mutatjuk be. A C-K reakciósémán különböző R^5 helyettesítőket tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatjuk be. Az L-P reakciósémán különböző R^2 helyettesítőket tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítását tüntetjük fel.

Az A-reakciósémán az (I) általános képletű vegyületeknek a (4) általános képletű R^4 -helyettesített aminokból történő előállítását mutatjuk be. A képletekben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az (I) általános képletnél megadott.

Az (a) reakcióút szerint a (4) általános képletű R^4 -helyettesített aminokat az (1) általános képletű aldehidekből a szakember által az irodalomból ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Az (1) általános képletű aldehidek kereskedelmi forgalomban levő termékek vagy a szakember által ismert módszerekkel állíthatók elő.

A (2) általános képletű nitro-sztirolokat a megfelelő (1) általános képletű aldehid és egy nitro-alkán Knoevenagel vagy Henry reakciókörülmények között végzett reakciójával állíthatjuk elő [lásd pl. Riley Chem. Reviews 22 406 (1943)]. A (3) általános képletű primer aminokat a (2) általános képletű nitro-sztiroloknak telített aminná történő redukciójával állíthatjuk elő. A redukciónál lítium-alumínium-hidriddel dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban, vagy borán/nátrium-borohidrid rendszerrel tetrahidrofuránban hajthatjuk végre.

A (4) általános képletű R^4 -helyettesített aminokat oly módon állíthatjuk elő, hogy a (3) általános képletű vegyületet redukatív aminálási körülmények között R^4 -CHO általános képletű aldehiddel reagáltatjuk, vagy valamely

$R^4C(O)L$ általános képletű acilezőszerrel (ahol L jelentése kilépő csoport, pl. klóratom) reagáltatjuk, majd redukáljuk; vagy alkilező körülmények között egy R^4L általános képletű alkilezőszerrel hozzuk reakcióba (ahol L jelentése kilépő csoport, pl. klóratom).

Az (aa) reakcióút szerint a (7) általános képletű ketonokat pl. az (5) általános képletű bróm-vegyületekből állíthatjuk elő. Az (5) általános képletű vegyületet ismert módszerekkel szerves fém-reagenssé (pl. Grignard-reagens) alakítjuk. A reakciót fém (pl. magnézium, cink vagy alumínium, előnyösen magnézium) és aktiváló szer (pl. 1,2-dibróm-etán) jelenlétében végezzük el. Reakcióközegként inert szerves oldószereket (pl. tetrahidrofurán, benzol, toluol, stb, előnyösen tetrahidrofurán) alkalmazhatunk. A (6) általános képletű vegyületet a szerves fém-vegyület és alkenil-halogenid (pl. 3-bróm-2-metil-propén) kapcsolásával állíthatjuk elő. A (7) általános képletű ketonokat oly módon állítjuk elő, hogy a (6) általános képletű vegyületet oxidáljuk (pl. ozonolízissel), majd redukálószerrel (pl. tiokarbamid, dimetil-szulfid, trimetil-foszfát, előnyösen tiokarbamid) reagáltatjuk. A reakciót szerves oldószerek elegyében (pl. diklór-metán és metanol elegy) hajtjuk végre. Alternatív módon a (7) általános képletű ketonok kereskedelmi úton beszerezhetők vagy a szakember által ismert módon szintetizálhatók [Stoemer and Stroh Chemische Berichte 68, 2112 (1935)].

Alternatív módon a (b) reakcióút szerint a (4) általános képletű R^4 -helyettesített aminokat vagy enantiomer-tiszta izomerjeiket a megfelelő (7) általános képletű ke-

tonokból az irodalomból ismert módszerekkel állíthatjuk elő [pl. Nichols et al. J.Med.Chem. 16, 480-483 (1973); J.Med.Chem. 29, 2009-2015 (1986); és J.Med.Chem. 34, 1662-1668 (1991)].

A (8) általános képletű vegyületeket (ahol W jelentése eltávolítható királis segédcsoport) a megfelelő (7) általános képletű keton és valamely királis segédanyag [pl. 1-fenil-etil-amin vagy 1-(2-naftalenil)-etil-amin] redukzív körülmények között végzett reakciójával állítjuk elő. A redukzív körülményeket pl. hidrogénnel és hidrogénező katalizátorral (pl. Raney-nikkel, platina vagy palládium-katalizátorok, mint pl. platinadioxid vagy szénre felvitt palládium) vagy más redukálószerekkel (pl. nátrium-ciano-borohidrid, nátrium-triacetoxi-borohidrid, nátrium-borohidrid és más hasonló redukálószerek) biztosíthatjuk. Oldószerként nátrium-ciano-borohidrid esetében alkoholokat (pl. metanol, etanol, előnyösen etanol) alkalmazhatunk. Nátrium-triacetoxi-borohidrid felhasználása esetén aprotikus szerves oldószeres közegben (pl. tetrahidrofurán, acetonitril vagy diklór-etán) dolgozhatunk.

A (9) általános képletű R^4 -helyettesített vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (8) általános képletű vegyületet egy aldehiddel redukatív aminálási körülmények között reagáltatunk; vagy egy acilezőszerrel hozzuk reakcióba, majd azt követően redukáljuk; vagy egy alkilezőszerrel reagáltatjuk.

A (4) általános képletű R^4 -helyettesített aminokat oly módon állítjuk elő, hogy valamely (9) általános képletű vegyületből a W királis segédcsoportot katalitikus

hidrogenolízissel eltávolítjuk. A katalitikus hidrogenolízist platina vagy palládium-katalizátor és hidrogén-donor (pl. ammónium-formiát) jelenlétében végezzük el. Reakcióközegként alkoholokat (pl. metanol vagy etanol) alkalmazhatunk.

Alternatív módon a (c) reakcióút szerint a (4) általános képletű R^4 -helyettesített aminokat a megfelelő (7) általános képletű ketonokból a kémiai irodalomból ismert módszerekkel állíthatjuk elő. A (7) általános képletű ketont redukív aminálási körülmények között R^4NH_2 általános képletű primer aminnal (pl. etil-amin) reagáltatjuk. A redukív aminálási körülmények az irodalomból ismertek. Így pl. a Magid, A. et al. J.Org.Chem. 61, 3849-386 (1996) irodalmi helyen leírtak szerint redukálószerként nátrium-triacetoxi-borohidridet, míg a Borch, R. et al. J.Am.Chem.Soc. 93, 2897-2904 (1971) irodalmi hely szerint nátrium-ciano-borohidridet alkalmazhatunk.

A (7) általános képletű vegyületeknek az A-reakcióséma (aa) reakcióútja szerint történő előállítását az 1. kiindulási anyag példában mutatjuk be. A (4) általános képletű vegyületeknek a (b) és (c) reakcióút szerint történő előállítását a 2. illetve 3. kiindulási anyag példában mutatjuk be.

A B-reakciósémán az (I) általános képletű vegyületeknek a megfelelő (13) vagy (17) általános képletű piperidin-4-karboxaldehidekből történő előállítását mutatjuk be (ahol P jelentése amino-védőcsoport).

A (10) képletű piperidin-karbonsav, a (12) általános képletű N-védett aktivált származékok és a (14) általános

képletű piperidin-karbonsav-észterek a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy ismert módon állíthatók elő.

Az a) reakcióút szerint a (11) általános képletű N-védett piperidin-4-karbonsavakat (ahol P jelentése amino-védőcsoport) oly módon állítjuk elő, hogy a (10) képletű 4-piperidin-karbonsavba önmagában ismert módon megfelelő amino-védőcsoportot [pl. benzil-, tercier butoxikarbonil- (BOC) vagy karbobenziloxi-csoport (CBZ)] viszunk be. Reakcióközegként pl. diklór-metánt, xilolokat és más hasonló oldószereket alkalmazhatunk.

A (12) általános képletű N-védett aktivált származékokat (ahol L jelentése kilépő csoport pl. N-metoxi-N-metilamino-csoport) oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (11) általános képletű vegyületet ismert módon N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatunk.

A (13) általános képletű N-védett-piperidin-4-karboxaldehydekeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (12) általános képletű vegyületet redukálószerrel (pl. lítium-alumínium-hidrid, nátrium-alumínium-hidrid vagy diizobutil-alumínium-hidrid) reagáltatunk. Reakcióközegként aprotikus szerves oldószereket (pl. dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán és más hasonló oldószerek) alkalmazhatunk.

Alternatív módon a (b) reakcióút szerint a (15) általános képletű N-helyettesített-4-piperidin-karbonsav-észterekeket a (14) általános képletű vegyület és R^5SO_2L általános képletű szulfonálószer vagy R^5COL általános képletű acilezőszer (ahol L jelentése kilépő csoport, pl. halogénatom, előnyösen klóratom) reakciójával állítjuk elő. A reakciót bázis (pl. trietil-amin) jelenlétében, megfe-

lelő inert szerves oldószerben (pl. diklór-metán, diklór-etán, széndiszulfid vagy más hasonló oldószerek, előnyösen diklórmetán) hajthatjuk végre.

A (16) általános képletű N-helyettesített-4-(hidroximetil)-piperidineket a (15) általános képletű vegyületekből redukálószerrel (pl. lítium-alumínium-hidrid, diizobutil-alumínium-hidrid, lítium-triborohidrid, előnyösen lítium-alumínium-hidrid) történő kezeléssel állítjuk elő. Reakcióközegként aprotikus szerves oldószereket (pl. dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán és más hasonló oldószerek) alkalmazhatunk.

A (17) általános képletű N-helyettesített piperidin-4-karboxaldehydekeket a (16) általános képletű 4-(hidroximetil)-piperidinek oxidálószerrel (pl. dimetil-szulfid, oxalil-klorid jelenlétében) történő kezelésével állítjuk elő. Reakcióközegként inert szerves oldószereket (pl. halogénezett szénhidrogének, mint pl. diklór-metán vagy diklór-etán) alkalmazhatunk.

A (13) és (17) általános képletű vegyületeknek a B-reakcióséma kapcsán leírt reakciókörülmények között történő előállítását a 4. illetve 5. kiindulási anyag példában ismertetjük.

A C-reakciósémán R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (Ia) általános képletű vegyületek] előállítását tüntetjük fel.

Az (a) reakcióút szerint a (18) általános képletű N-védett piperidin-4-karboxamidokat (ahol P jelentése amino-védőcsoport, előnyösen CBZ) a (4) általános képletű R^4 -helyettesített aminok és (12) általános képletű aktivált származékok acilezési körülmények között végzett re-

akciójával állítjuk elő (L jelentése kilépő csoport). A reakciót bázis (pl. vizes kálium-karbonát- vagy vizes nátrium-karbonát-oldat) jelenlétében végezzük el. Reakcióközegként inert szerves oldószereket (pl. diklór-metán, diklór-etán, toluol vagy etil-acetát, előnyösen toluol) alkalmazhatunk.

A (19) általános képletű piperidin-4-karboxamidokat oly módon állítjuk elő, hogy valamely (18) általános képletű vegyületből az N-védőcsoportot eltávolítjuk. A CBZ csoportot hidrogénező körülmények között, pl. Raney-nikkel, platina vagy palládium-katalizátor jelenlétében, alkoholos (pl. metanolos vagy etanolos) közegben hasíthatjuk le. A BOC csoportot erős szerves savval (pl. trifluor-ecetsav) inert szerves oldószerben (pl. halogénezett szénhidrogének, mint pl. diklór-metán vagy diklór-etán, előnyösen diklór-metán) távolíthatjuk el.

Az (Ia) általános képletű vegyületeket a (19) általános képletű vegyületekből redukálószerrel (pl. lítium-alumínium-hidrid, diborán és más hasonló redukálószer) történő kezeléssel állítjuk elő. A reakciót visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben, inert szerves oldószerben (pl. dietil-éter, dioxán, tetrahidrofuran és más hasonló oldószerek, előnyösen tetrahidrofuran) végezhetjük el.

Alternatív módon a (b) reakcióút szerint a (20) általános képletű N-védett-piperidin-4-il-metil-aminokat (ahol P jelentése előnyösen BOC) oly módon állítjuk elő, hogy valamely (4) általános képletű R^4 -helyettesített amint redukatív aminálási reakciókörülmények között valamely (13) általános képletű piperidin-4-karboxaldehiddel

reagáltatunk. A reakciót redukálószer (pl. nátrium-triacetoxi-borohidrid) jelenlétében, inert szerves oldószerben (pl. halogénezett szénhidrogének, mint pl. diklór-metán vagy diklór-etán, előnyösen diklór-etán) végezhetjük el.

Az (Ia) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (20) általános képletű vegyületből a védőcsoportot erős szerves savval (pl. trifluor-ecetsav) lehasítjuk. A reakciót szobahőmérsékleten, megfelelő oldószerben (pl. halogénezett szénhidrogének, mint pl. diklór-metán, diklór-etán és más hasonló oldószerek, előnyösen diklór-metán) végezhetjük el.

Az (Ia) általános képletű vegyületeknek a C-reakciósémánál megadott reakciókörülmények között történő előállítását az 1. példában ismertetjük.

A D-reakciósémán az R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (Ia) általános képletű vegyületek] előállítását tüntetjük fel.

A (7) általános képletű ketonokat az A-reakcióséma (aa) reakcióútja szerint állíthatjuk elő.

A (21) általános képletű N-védett-4-(amino-metil)-piperidineket (ahol P jelentése amino-védőcsoport, különösen BOC) az alábbi irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő: Prugh, J.D.Synth.Comm. 22, 2357-2360 (1992).

A (22) általános képletű N-védett aminokat oly módon állítjuk elő, hogy valamely (7) általános képletű ketont redukatív aminálási körülmények között egy (21) általános képletű vegyülettel kapcsolunk. A reakciót redukálószer (pl. nátrium-ciano-borohidrid) jelenlétében végezzük el.

Reakcióközegként alkoholos oldószereket (pl. metanol vagy etanol) alkalmazhatunk.

A (20) általános képletű R^4 -helyettesített aminokat oly módon állítjuk elő, hogy valamely (22) általános képletű vegyületet redukatív aminálási körülmények között, redukálószer (pl. nátrium-triacetoxi-borohidrid) jelenlétében egy $R^4\text{CHO}$ általános képletű aldehiddel reagáltatunk. Reakcióközegként inert szerves oldószereket (pl. diklór-metán, diklór-etán, tetrahidrofurán, acetonitril) alkalmazhatunk.

Az (Ia) általános képletű vegyületeket a (20) általános képletű vegyületekből az N-védőcsoport eltávolításával állítjuk elő. A CBZ csoportot hidrogénező körülmények között, pl. Raney-nikkel, platina vagy palládium katalizátor jelenlétében, alkoholos oldószerben (pl. metanol vagy etanol) hasíthatjuk le. A BOC csoportot erős szerves savval (pl. trifluor-ecetsav) inert szerves oldószerben (pl. diklór-metán vagy diklór-etán, előnyösen diklór-metán) történő kezeléssel távolíthatjuk el. A reakciót szobahőmérsékleten hajthatjuk végre.

Az (Ia) általános képletű vegyületeknek a D-reakciósémánál megadott reakciókörülmények között történő előállítását a 2. példában ismertetjük.

Az E-reakciósémán R^5 helyén $-\text{COR}^9$ vagy $-\text{CSR}^9$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (Ib) általános képletű vegyületek] előállítását mutatjuk be.

Az (a) reakcióút szerint az (Ib) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (4) általános képletű R^4 -helyettesített amint a C-reakciósémánál

ismertetett reduktív aminálási körülmények között egy (23) általános képletű piperidin-4-karboxaldehiddel reagáltatunk.

Alternatív módon a (b) reakcióút szerint az (Ib) általános képletű vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyület és $R^9C(O)L$ vagy $R^9C(S)L$ általános képletű acilezőszer reakciójával állítjuk elő (ahol L jelentése kilepő csoport, előnyösen klóratom). A reakciót bázis (pl. vizes nátrium-karbonát- vagy vizes kálium-karbonát-oldat) jelenlétében, inert szerves oldószerben (pl. aromás szénhidrogének, mint pl. toluol, benzol stb.) végezhetjük el.

Az (Ib) általános képletű vegyületeknek az E-reakciósémánál megadott reakciókörülmények között történő előállítását a 3. példában ismertetjük.

Az F-reakciósémán R^5 helyén $-CONR^7R^8$ vagy $-CSNR^7R^8$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (Ic) általános képletű vegyületek] előállítását tüntetjük fel.

Az (a) reakcióút szerint az (Ic) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (Ia) általános képletű vegyületet előbb foszgénnel vagy valamely egyenértékű foszgén-származékkal (pl. trifoszgén), majd valamely primer vagy szekunder aminnal reagáltatunk. A reakciót szobahőmérsékleten, aprotikus szerves oldószerben (pl. dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán stb) végezhetjük el.

Alternatív módon a (b) reakcióút szerint az (Ic) általános képletű vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyületek és valamely karbamoil/tiokarbamoil-halogenid reakciójával állítjuk elő. A reakciót bázis (pl. trietil-

-amin) jelenlétében, szobahőmérsékleten végezhetjük el. Reakcióközegként halogénezett szénhidrogéneket (pl. diklór-etán vagy diklór-metán) alkalmazhatunk.

Alternatív módon a (c) reakcióút szerint az (Ic) általános képletű vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyületek és valamely izocianát vagy izotiocianát aprotikus szerves oldószerben (pl. dietil-éter, tetrahidrofurán, toluol vagy más hasonló oldószerek) végzett reakciójával állítjuk elő.

Alternatív módon a (d) reakcióút szerint az (Ic) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (Ia) általános képletű vegyületet Wohler reakciókörülmények között valamely cianát/tiocianát só [pl. kálium-cianát/tiocianát vagy nátrium-cianát/tiocianát] vizes oldatával reagáltatunk. A reakciót visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben végezhetjük el.

Az (Ic) általános képletű vegyületeknek az F-reakciósémán megadott reakciókörülmények között történő előállítását a 4. példában ismertetjük.

A G-reakciósémán R^5 helyén $-COOR^7$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (Id) általános képletű vegyületek] előállítását tüntetjük fel.

Az (Id) általános képletű vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyület és valamely $R^7OC(O)Cl$ általános képletű acilezőszer reakciójával állíthatjuk elő. A reakciót bázis (pl. trietil-amin) jelenlétében, szobahőmérsékleten hajthatjuk végre. Reakcióközegként halogénezett szénhidrogéneket (pl. diklór-etán, diklór-metán stb) alkalmazhatunk.

Az (Id) általános képletű vegyületeknek a G-reakciósémánál megadott reakciókörülmények között történő előállítását az 5. példában ismertetjük.

A H-reakciósémán R^5 helyén $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ vagy $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COR}^9$ csoportot és R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (Ie) általános képletű vegyületek] előállítását tüntetjük fel.

A (24) általános képletű N-védett vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyület és valamely N-védett aminosav peptid kapcsolószer (pl. karbonil-diimidazol) jelenlétében végzett reakciójával állítjuk elő. A reakciót szobahőmérsékleten, halogénezett szénhidrogénben (pl. diklór-metán vagy diklór-etán) végezhetjük el.

A (25) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (24) általános képletű vegyületből a P-védőcsoportot eltávolítjuk. A BOC csoportot erős szerves savval (pl. trifluor-ecetsav) szobahőmérsékleten hasíthatjuk le. A CBZ csoportot hidrogénező körülmények között távolíthatjuk el.

Az (Ie) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (25) általános képletű vegyületet bázis (pl. diizopropil-etil-amin) jelenlétében valamely szulfonil-halogeniddel vagy acil-halogeniddel reagáltatunk. A reakciót halogénezett szerves oldószerben (pl. diklór-metán, diklór-etán vagy más hasonló oldószer) hajthatjuk végre.

Az (Ie) általános képletű vegyületeknek a H-reakciósémánál megadott reakciókörülmények között történő előállítását a 6. példában ismertetjük.

Az I-reakciósémán R^5 helyén $-SO_2R^9$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (If) általános képletű vegyületek] előállítását mutatjuk be.

Az (a) reakcióút szerint az (If) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (4) általános képletű R^4 -helyettesített amint a C-reakcióséma kapcsán ismertetett redukatív aminálási körülmények között valamely (26) általános képletű piperidin-4-karbox-aldehiddel reagáltatunk.

Alternatív módon a (b) reakcióút szerint a (28) általános képletű karboxamidokat valamely (4) általános képletű R^4 -helyettesített amin és egy (27) általános képletű aktivált származék (ahol L jelentése kilépő csoport, különösen klóratom) bázis (pl. trietil-amin) jelenlétében végzett reakciójával állítjuk elő. Reakcióközegként diklór-metánt, diklór-etánt vagy piridint alkalmazhatunk.

Az (If) általános képletű vegyületeket a (28) általános képletű vegyületek redukciójával állítjuk elő. Redukálószerként pl. lítium-alumínium-hidridet vagy diboránt alkalmazhatunk. A reakciót 0°C körüli hőmérsékleten, inert atmoszférában végezhetjük el. Reakcióközegként aprotikus szerves oldószereket (pl. dietil-éter, dioxán vagy tetrahidrofurán) alkalmazhatunk.

Alternatív módon a (c) reakcióút szerint az (If) általános képletű vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyületek és R^9SO_2Cl általános képletű szulfonil-halogenidek (ahol L jelentése kilépő csoport, előnyösen klóratom) reakciójával állítjuk elő. A szulfonil-halogenidek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy az alábbi irodalmi helyeken leírtak szerint állíthatók elő:

Langer, R.F. Can. J. Chem. 61, 1583-1592 (1983); Aveta, R. et al. Gazzetta Chimica Italiana 116, 649-652 (1986); King, J.F. and Hillhouse, J.H. Can. J. Chem. 498 (1976) és Szymonifka, M.J. and Heck, J.V. Tetrahedron Lett 2860-2872 (1989). A reakciót bázis (pl. trietil-amin) jelenlétében, megfelelő oldószerben (pl. diklór-metán, diklór-etán vagy más hasonló oldószerek) hajthatjuk végre.

Az (If) általános képletű vegyületeknek az I-reakciósémánál megadott reakciókörülmények között történő előállítását a 7. példában ismertetjük.

A J-reakciósémán R^5 helyén $-SO_2NR^7R^8$ vagy $-SO_2NR^6(CH_2)_nCOOR^7$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (Ig), illetve (Ig') általános képletű vegyületek] előállítását tüntetjük fel.

A (29) általános képletű vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyületek klór-szulfonsavval, majd foszfor-pentakloriddal történő reagáltatásával állítjuk elő. A reakciót bázis (pl. trietil-amin) jelenlétében, halogénezett szénhidrogénben (pl. diklór-metán, diklór-etán vagy más hasonló oldószerek) végezhetjük el.

Az (Ig) általános képletű vegyületeket a (29) általános képletű vegyület és valamely primer vagy szekunder amin reakciójával állítjuk elő. A reakciót bázis (pl. diizopropil-etil-amin) jelenlétében, aprotikus oldószerben (pl. tetrahidrofurán, metilén-klorid vagy más hasonló oldószerek) végezhetjük el.

Az (Ig') általános képletű vegyületeket a (29) általános képletű vegyületek és valamely aminosav reakciójával állíthatjuk elő. A reakciót visszafolyató hűtő alkal-

mazása mellett történő forralás közben, alkil-szilil-cianid jelenlétében végezhetjük el. Reakcióközegként aprotikus poláros oldószereket (pl. acetonitril, tetrahidrofurán vagy más hasonló oldószerek) alkalmazhatunk.

Az (Ig) vagy (Ig') általános képletű vegyületeknek a J-reakciósémánál megadott reakciókörülmények között történő előállítását a 8. példában ismertetjük.

A K-reakciósémán R^5 helyén $-SO_2(CH_2)_2NR^6SO_2R^9$ csoportot és R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (Ih) általános képletű vegyületek] előállítását mutatjuk be.

A (30) általános képletű vinil-szulfonamid-vegyületeket (Ia) általános képletű vegyületek és szulfonálószerke [pl. 2-(klór-etil)-szulfonil-klorid] megfelelő oldószerben (pl. diklór-metán vagy diklór-etán) végzett reakciójával állítjuk elő.

Az (Ih) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (30) általános képletű vegyületet egy $H_2NSO_2R^9$ általános képletű szulfonamiddal erős bázis (pl. nátrium-hidrid) jelenlétében reagáltatunk. A reakciót aprotikus poláros oldószerben (pl. tetrahidrofurán vagy dimetil-formamid) végezhetjük el.

Az (Ih) általános képletű vegyületeknek a K-reakciósémánál megadott reakciókörülmények között történő előállítását a 9. példában mutatjuk be.

Az L-reakciósémán az R^2 helyén $-NR^6COR^9$ csoportot és R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (Ij) általános képletű vegyületek] előállítását tüntetjük fel.

Az (Ii) vagy (9') általános képletű anilin vegyületek általában a nitrocsoportnak aminocsoporttá történő redukciójával, az A-reakcióséma kapcsán ismertetett reakciókörülmények között állíthatók elő.

Az (a) reakcióút szerint az (Ij) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (Ii) általános képletű vegyületet az E-reakcióséma kapcsán ismertetett reakciókörülmények között valamely $R^9C(O)L$ általános képletű acilezőszerrel (ahol L jelentése kilépő csoport, előnyösen klóratom) reagáltatunk.

A (b) reakcióút szerint az (Ij) általános képletű vegyületeket alternatív módon az (Ii) általános képletű vegyületek és R^9COOH általános képletű karbonsavszármazékok kapcsoló szer [pl. N,N'-karbonil-diimidazol (CDI) diciklohexilkarbodiimid (DCC) vagy 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidroklorid (EDCI)] jelenlétében végzett reakciójával állíthatjuk elő. A reakciót adalékanyag (pl. 1-hidroxi-benzotriazol-hidrát) jelenlétében hajtjuk végre. Reakcióközegként aprotikus szerves oldószereket (pl. tetrahidrofurán, N,N-dimetil-formamid stb) alkalmazhatunk.

Alternatív módon a (c) reakcióút szerint a (4') általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (9'') általános képletű vegyületből a W királis segédcsoportot az A-reakcióséma (b) reakcióútjánál ismertetett körülmények között eltávolítjuk. Az (Ij) általános képletű vegyületeket a (4') általános képletű amin és (17) általános képletű piperidin-4-karboxaldehid reakciójával, a C-reakcióséma (b) reakcióútja kapcsán ismerte-

tett körülmények között végzett redukzív aminálással állítjuk elő.

Az (Ij) általános képletű vegyületeknek az L-reakciósémánál ismertetett reakciókörülmények között történő előállítását a 10. példában mutatjuk be.

Az M-reakciósémán R^2 helyén $-NR^6CONR^7R^8$ vagy $-NR^6CSNR^7R^8$ csoportot és R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (Ik) általános képletű vegyületek] előállítását mutatjuk be.

Az (a) reakcióút szerint az (Ik) általános képletű vegyületeket az (Ii) általános képletű anilin-származékok és karbamoil/tiokarbamoil-halogenidek reakciójával, az F-reakcióséma (b) reakcióútján ismertetett reakciókörülmények között állítjuk elő.

Alternatív módon a (b) reakcióút szerint az (Ik) általános képletű vegyületeket az (Ii) általános képletű anilin-származékok és izocianátok/izotiocianátok reakciójával, az F-reakcióséma (c) reakcióútjánál ismertetett reakciókörülmények között állítjuk elő.

Alternatív módon a (c) reakcióút szerint az (Ik) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (Ii) általános képletű anilin-származékot valamely cianát/tiocianát só (pl. kálium-cianát vagy kálium-tiocianát) vizes oldatának az F-reakcióséma (d) lépésénél ismertetett reakciókörülmények között végzett reakciójával állítjuk elő.

Az (Ik) általános képletű vegyületeknek az M-reakciósémánál megadott reakciókörülmények között történő előállítását a 11. példában ismertetjük.

Az N-reakciósémán R^2 helyén $-NR^6SO_2R^9$ csoportot és R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek [azaz (II) általános képletű vegyületek] előállítását tüntetjük fel.

Az (II) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (Ii) általános képletű vegyületet az I-reakcióséma (c) reakcióútjánál ismerttetett reakciókörülmények között valamely R^9SO_2L általános képletű szulfonálószerrel reagáltatunk (ahol L jelentése kilépő csoport, előnyösen klóratom).

Az (II) általános képletű vegyületeknek az N-reakcióséma szerint történő megadott reakciókörülmények között történő előállítását a 12. példában mutatjuk be.

Az O-reakciósémán R^2 helyén $-NR^6SO_2NR^7R^8$ csoportot és R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek - [azaz (Im) általános képletű vegyületek] - előállítását tüntetjük fel.

Az (Im) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (Ii) általános képletű anilin-származékot a J-reakciósémánál leírt reakciókörülmények között valamely $R^8R^7NSO_2L$ általános képletű szulfonálószerrel reagáltatunk (mely képletben L jelentése kilépő csoport, előnyösen klóratom).

Az (Im) általános képletű vegyületeknek az O-reakciósémánál ismerttetett reakciókörülmények között történő előállítását a 13. példában mutatjuk be.

A P-reakciósémán R^2 helyén $-NR^7R^8$ csoportot és R^7 és R^8 helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek - [azaz (Ih) általános képletű vegyületek] - előállítását tüntetjük fel.

Az (In) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (Ii) általános képletű anilinszármazékot redukív metilezési körülmények között (pl. Eschweiler-Clarke reakciókörülmények között) hangyasavval és formaldehiddel reagáltatunk. A reakciót kb. 50-120 °C-on végezhetjük el.

Az (In) általános képletű vegyületeknek a P-reakciósémán megadott reakciókörülmények között történő előállítását a 14. példában ismertetjük.

Általános hasznosság

A muszkarin receptorok az acetil-kolin celluláris hatásait közvetítik paraszimpatikus idegrendszer által beidegzett központi idegrendszerben és perifériás szövetekben [Caufield, M.P. Pharmacol. Ther. 58, 319-379 (1993)]. A muszkarin receptorok az alsó urogenitális, gasztrointesztinális és légzési rendszerben a simaizom funkció szabályozásában kulcsszerepet játszanak [Eglen, R.M. et al. Pharmacol. Rev. 48, 531-565 (1996)]. Ennek megfelelően a találmány szerinti muszkarin receptor antagonisták a muszkarin receptorok blokkolásával javítható állapotok kezelésére alkalmazhatók. Ide tartoznak a gyomorbélrendszer, húgy- és ivarszervi rendszer és a légzőrendszer sima izmainak megváltozott motilitásával és/vagy tónusával társult betegségek és rendellenességek.

A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető gyomorbélrendszeri rendellenességek közül az alábbiakat említjük meg: ingerelhető bélszindróma, divertikuláris betegség, achalasia, gasztrointesztinális hipermotilitás rend-

ellenességek és hasmenés. A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető hím- és ivarszervi rendellenességek közül a túlzott aktivitáson alapuló hólyagbetegségeket (tünetei közé tartozik a sürgős és túl gyakori vizelés, valamint a vizelés inkonitencia) és a stressz inkonitenciát említjük meg. A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető légzési rendszeri rendellenességek közül a krónikus elzáródásos tüdőbetegséget, aszthmát és a tüdőfibrózist említjük meg.

Ezen kívül a szívben levő muszkarin receptorok a sinus ritmus szabályozásában kulcsszerepet játszanak. A találmány szerinti vegyületek várhatóan a bradyarrhitmia különböző formáinak (beleértve a sinus bradykardiát) kezelésében hatékonyak. A találmány szerinti vegyületek a központi idegrendszerben a szinaptikus transzmisszió közvetítésében fontos szerepet játszanak. A találmány szerinti vegyületek várhatóan a központi idegrendszeri rendellenességek (beleértve a Parkinson-betegséget, Alzheimer-betegséget és mozgás betegséget) kezelésében hatékonyak. Végül a találmány szerinti vegyületek az aneszteziológiában (pl. érzéstelenítés előtti gyógykezelés) és az oftalmológiában (mydriasis és cikloplegia előidézése) hatásosak.

Tesztek

A találmány szerinti vegyületek muszkarin receptor antagonisták. A teszt-vegyületek muszkarin receptor aktivitása in vitro receptor kötődési teszttel határozható meg. A teszt során kínai hörcsög petefészek sejtéből

nyert, a rekombináns humán muszkarin receptorokat (m1-m5) kifejező sejtmembrán készítményt használunk. A teszt részleteit a 16. példában ismertetjük.

A teszt-vegyületek muszkarin antagonistá tulajdonságait in vivo teszttel határozzuk meg. A teszt során érzéstelenített patkányon meghatározzuk a muszkarin receptor által közvetített hólyagösszehúzódást és nyálkiválasztást gátló aktivitást. A tesztet a 17. példában részletesen ismertetjük.

A találmány szerinti vegyületek muszkarin antagonistá tulajdonságait in vivo teszttel érzéstelenített kutyán határozzuk meg. A teszt során meghatározzuk a muszkarin receptor által közvetített hólyagösszehúzódást és nyálkiválasztást. A teszt részleteit a 18. példában mutatjuk be.

Adagolás és gyógyászati készítmények

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely valamely találmány szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját vagy származékát és egy vagy több gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot és adott esetben más gyógyászati és/vagy profilaktikus komponenseket tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületeket általában a hasonló indikációkban használatos adagolási módok szerint, gyógyászatilag hatékony mennyiségben adagolhatjuk. A napi dózis általában 1-500 mg, előnyösen 1-100 mg, legelőnyösebben 1-30 mg. A napi dózis több tényezőtől függ, pl. a kezelendő betegség súlyosságától, a kezelt egyén korától és viszonylagos egészségi állapotától, a hatóanyag akti-

vitásától, az adagolás módjától és formájától, az adott indikációtól. Az alkalmazandó dózist az adott eset összes körülményeinek figyelembevételével a kezelő orvos határozza meg. A szakember az adott betegség kezeléséhez szükséges gyógyászatilag hatékony hatóanyag mennyiséget szakmai tudása és gyakorlata alapján minden további nélkül meg tudja állapítani.

A találmány szerinti vegyületeket orális (beleértve a bukkális és szublingvális adagolást), rektális, nazális, helyi, pulmonáris, vaginális vagy parenterális (beleértve az intramuszkuláris, intraartériás, intratekális, szubkutáns és intravénás adagolást) úton adagolható gyógyászati készítmények formájában, vagy belélegeztetés vagy inhalálás útján juttathatjuk a szervezetbe. Előnyös az orális adagolási mód, amelynél a napi dózis a szükségleteknek megfelelően egyszerűen beállítható.

A találmány szerinti vegyületeket (hatóanyagot) és gyógyászatilag alkalmas adjuvánsokat, hordozóanyagokat vagy higítóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények és adagolási egységek alakjában alkalmazhatjuk. A gyógyászati készítmények és adagolási egységek szokásos komponenseket szokásos arányban tartalmazhatnak, az előírt napi dózishoz megfelelően. A gyógyászati készítmények orális felhasználáshoz szilárd (pl. tabletták vagy töltött kapszulák), félszilárd, por, késleltetett hatóanyagleadású készítmény vagy folyadék (pl. oldat, szuszpenziók, emulzió, elixir vagy töltött kapszula) formában állíthatók elő. Rektális vagy vaginális alkalmazáshoz kúpokat állíthatunk elő. A parenterális alkalmazás céljainak a steril befecskendezhető oldatok felelnek meg. A talál-

mányunk szerinti adagolási formák előnyös képviselői a 0,01-100 mg, előnyösen 1 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták.

A találmány szerinti vegyületeket sokféle orálisan adagolható gyógyszerformává alakíthatjuk. A gyógyászati készítmények hatóanyagként valamely találmány szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját tartalmaznak. Szilárd vagy folyékony gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagok alkalmazhatók. A szilárd gyógyszerformák porok, tabletták, pilulák, kapszulák, ostyák, kúpok vagy diszpergálható granulák lehetnek. Szilárd hordozóanyagként egy vagy több olyan anyag alkalmazható, amely a higítószer, ízesítőanyag, szolubilizáló szer, lubrikáns, szuszpendálószer, kötőanyag, tartósítószer, szétesést elősegítő anyag vagy kapszulázóanyag szerepét is betölti. A porok készítményekben hordozóanyagként a finom eloszlású szilárd hordozóanyagot a finom eloszlású hatóanyaggal összekeverve alkalmazzuk. A tabletták előállításánál a hatóanyagot a hordozóanyaggal a szükséges megkötő kapacitást biztosító arányban összekeverjük, majd a kívánt alakú és nagyságú tablettákká préseljük. A porok és tabletták előnyösen kb. 1-70 % hatóanyagot tartalmaznak. Hordozóanyagként pl. magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragacanth, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, alacsony olvadáspontú viasz, kakaóvaj és más hasonló hordozóanyagok alkalmazhatók. A "készítmény" kifejezés a hatóanyagot és hordozóanyagként kapszulázó anyagot tartalmazó gyógyszerformát is felöleli, amelynél a hatóanyagot - adott esetben hordozóanyagok jelenlétében

vagy azok nélkül - hordozóanyagként maga a kapszula veszi körül. Ide tartoznak az ostyák és cukorkák is. Orális adagolás céljaira előnyösen tablettákat, porokat, kapszulákat, pilulákat, ostyákat és cukorkákat alkalmazhatunk.

Orális adagoláshoz folyékony készítményeket is felhasználhatunk. Így pl. emulziókat, szirupokat, elixíreket, vizes oldatokat, vizes szuszpenziókat vagy közvetlenül a felhasználás előtt folyékony készítménnyé átalakítandó szilárd gyógyszerformákat. Az emulziók vizes propilénglikol oldatokkal képezett oldatokban állíthatók elő vagy emulgeálószeret (pl. lecitin, szorbitán-monoleát vagy akácia gumi) tartalmazhatnak. A vizes oldatokat oly módon állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot vízben oldjuk és megfelelő színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, stabilizálószereket és sűrítőanyagokat adunk hozzá. A vizes szuszpenziókat oly módon állíthatjuk elő, hogy a finom eloszlású komponenst viszkózus anyag (pl. természetes vagy szintetikus gumik, gyanták, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz és más ismert szuszpendálószeret) jelenlétében vízben diszpergáljuk. A szilárd gyógyszerformák oldatok, szuszpenziók vagy emulziók lehetnek, amelyek a hatóanyag mellett színezőanyagokat, ízesítő anyagokat, stabilizálószereket, puffereket, mesterséges és természetes édesítőszereket, diszpergálószeret, sűrítőanyagokat, szolubilizáló szereket stb. tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületeket parenterálisan felhasználható készítményekben is adagolhatjuk (pl. injekciós készítmények, bolus injekció vagy folyamatos infúzió). A parenterális készítmények dózis egység formájá-

ban ampullákban, előretöltött fecskendőkből, kis térfogatú infúziós készítmények alakjában vagy hozzáadott tartósítószerrel tartalmazó több-dózisú tartályokban alkalmazhatók. A készítmények szuszpenziók, oldatok, vagy olajos vagy vizes hordozóval képezett emulziók lehetnek (pl. vizes polietilén-glikollal képezett oldatok). Olajos vagy nem-vizes hordozóanyagként, higítószerként, oldószerként vagy hordozóanyagként propilén-glikol, polietilén-glikol, növényi olajok (pl. olívaolaj) és befecskendezhető szerves észterek (pl. etil-oleát) alkalmazhatók; ezek az anyagok segédanyagokat (pl. tartósító-, nedvesítő, emulgeáló-, diszpergáló-, stabilizáló- és/vagy diszpergálószer) tartalmazhatnak. A hatóanyag továbbá porkészítmény formájában is felhasználható, amely a steril szilárd anyag aseptikus izolálásával vagy megfelelő hordozóval (pl. steril pirogén anyagoktól mentes víz) történő összekeverés (azaz felhasználás) előtt oldatból végzett liofilizálással állíthatók elő.

A találmány szerinti vegyületek az epidermisre kenőcsök, krémek vagy öblítőfolyadékok alakjában vagy transzdermális tapasz formájában helyi úton vihetők fel. A kenőcsöket és krémeket pl. vizes vagy olajos alapanyaggal megfelelő sűrítőanyagok és/vagy gélképzők hozzáadásával állíthatjuk elő. Az öblítőfolyadékokat vizes olajos alapanyagban képezzük és általában egy vagy több emulgeáló-, stabilizáló-, diszpergáló-, szuszpendálószerrel, sűrítőanyagokat vagy színezőanyagot adhatunk hozzá. A szájban helyi úton történő alkalmazáshoz cukorkák szolgálnak, amelyek a hatóanyagot ízesített alapanyagban (általában szacharóz, akácia, tragacanth) tartalmazzák. A pasztillák

a hatóanyagot inert alapon (pl. zselatin és glicerín vagy szacharóz és akácia) tartalmazzák. A szájvizek a hatóanyagot megfelelő folyékony hordozóban tartalmazzák.

A találmány szerinti vegyületek kúpok alakjában is adagolhatók. A kúpok előállítása oly módon történik, hogy alacsony hőmérsékleten olvadó viaszt (pl. zsírsav-gliceridek keveréke vagy kakaóvaj) megolvasztunk, majd a hatóanyagot az ömledékben homogénen diszpergáljuk (pl. keveréssel). A homogén megömlesztett keveréket megfelelő nagyságú formákba öntjük, majd lehűlni és megszilárdulni hagyjuk.

A találmány szerinti vegyületek vaginálisan is alkalmazhatók. E célra pesszárriumok, tamponok, krémek, gélek, paszták, habok vagy sprayk szolgálhatnak, amelyek a hatóanyag mellett az irodalomból ismert hordozóanyagokat tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületeket nazálisan is adagolhatjuk. A hatóanyagtartalmú oldatokat megfelelő eszközökkel (pl. csepegtetők, pipetták vagy spray) segítségével közvetlenül az orrüregbe juttatjuk. A készítmények egy- vagy többdózisú formában állíthatók elő. Utóbbi esetben a beteg csepegtető vagy pipetta felhasználásával előre meghatározott térfogatú oldatot vagy szuszpenziót juttathat az orr üregébe. A spray adagolása beosztással ellátott porlasztó szivattyú segítségével történhet.

A találmány szerinti vegyületeket különösen a légutak kezelése esetén aeroszol formájában is alkalmazhatjuk; ide tartozik az intranazális adagolás is. E készítmények előállításához általában kis részecskenagyságú (pl. 5 mikron vagy kisebb) hatóanyagot alkalmazunk. A

hatóanyagot megfelelő hajtógázzal [pl. klórozott-fluorozott szénhidrogének (CFC), mint pl. diklór-difluor-metán, triklór-fluor-metán vagy diklór-tetrafluor-etán, széndioxid vagy más megfelelő gázok] nyomásálló tartályba helyezük. Az aeroszol előnyösen felületaktív anyagokat (pl. lecitin) is tartalmazhat. A hatóanyag adagolását beosztással ellátott szelep végzi. Alternatív módon a hatóanyagot száraz porok alakjában alkalmazzuk; ez esetben a hatóanyagot megfelelő poralakú hordozóanyagokkal [pl. laktóz, keményítő-származékok, pl. hidroxipropil-metil-cellulóz és polivinil-pirrolidon (PVP)] keverjük össze. A porkészítmények dózis egységek alakjában állíthatók elő, pl. kapszulák vagy hüvelyek (pl. zselatin vagy bliszter csomagolás) formájában, amelyekből a por inhaler segítségével adagolható.

A készítmények kívánt esetben a hatóanyag késleltetett vagy szabályozott leadásának biztosítása céljából enteroszolvens bevonatokkal láthatók el.

A gyógyászati készítmények előnyösen adagolási egységek formájában állíthatók elő. Az ilyen gyógyszerformák megfelelő mennyiségű hatóanyagot tartalmazó dózis-egységekre oszthatók. A becsomagolt készítmény meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmazó dózis-egységeket foglalhat magában, pl. becsomagolt tabletták, kapszulák vagy üvegcsékbe vagy ampullába bemért porok esetében. A dózis egység továbbá kapszula, tableta, ostya vagy cukorka lehet, vagy a fenti adagolási egységek dobozba csomagolva hozhatók forgalomba.

További megfelelő gyógyászati hordozóanyagok és gyógyszerformák az alábbi irodalmi helyen kerültek ismer-

tetésre: The Science and Practice of Pharmacy 1995, kiadó: by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19. kiadás, Easton, Pennsylvania. A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítását a 15. példában mutatjuk be.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

Példák

Kiindulási anyagok előállítása

1. Kiindulási anyag példa

Az A-reakcióséma (7) képletű vegyületének előállítása

A) 5-(2-metil-allil)-2,3-dihidrobenezofurán

50 g (0,251 mól) 5-bróm-2,3-dihidrobenezofurán és 2,2 ml 1,2 dibró-m-etán 250 ml tetrahidrofuránal képezett oldatát keverés közben 45 perc alatt 7,5 g (0,31 g-atom) magnéziumforgács és 50 ml tetrahidrofurán szuszpenziójához adjuk. Az adagolás alatt a hőmérsékletet 30 °C-on tartjuk. Az oldatot jégfürdőn lehűtjük és egyszerre 3-bróm-2-metil-propént adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át keverjük, a reakciót 2 %-os hideg sósav hozzáadásával leállítjuk és az elegyet éterrel extraháljuk. Az oldószer eltávolítása után olaj alakjában 43,4 g 5-(2-metil-allil)-2,3-dihidrobenezofuránt kapunk.

Kitermelés 99 %, M^+ 174.

B) 1-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-propán-2-on

58 g (0,333 mól) 5-(2-metil-allil)-2,3-dihidrobenezofurán és 27 ml piridin 450 ml metilén-kloriddal és 150 ml metanollal képezett oldatát szárazjeges/acetonos fürdőben lehűtjük és egy órán keresztül ózont vezetünk át. Ezután 18 g (0,24 mól) tiokarbamidot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, a kiváló csapadékot leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó olajat vákuumban ledesztilláljuk. 32 g 1-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-propán-2-ont kapunk.

Kitermelés 54 %, fp.: 110 °C, 120 mT.

2. Kiindulási anyag példa

Az A-reakcióséma (4) képletű vegyületének előállítás

A (4) képletű vegyületet az alábbi irodalmi helyeken leírt eljárások szerint állítjuk elő: Nichols et al. J. Med.Chem. 16, 480-483 (1973); J.Med.Chem. 29, 2009-2015 (1986); és J. Med. Chem. 34, 1662-1668 (1991).

A) (S,S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-1-fenil-etil-amin-hidroklorid

17,5 ml (0,136 mól) (S)-(-)-1-fenil-etil-amint keverés közben 32 g (0,18 mól) 1-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-propán-2-on 300 ml benzollal képezett oldatához adunk. A reakcióelegyet a víz elválasztása mellett 4 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldatot bepároljuk, az olajos formában visszamaradó imint 300 ml etanolban oldjuk, 6 g aktivált Raney-nikkel katalizátort adunk hozzá és az elegyet 50 psi nyomáson 24 órán keresztül hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és az oldatot 1,0 mólos éteres hidrogén-kloriddal megsavanyítjuk. A sót leszűrjük és szárítjuk. 26 g (S,S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-1-fenil-etil-amin-hidrokloridot kapunk. Op.: 151 °C.

B) (S,S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-fenil-etil)-amin

26 g (0,123 mól) nátrium-triacetoxi-borohidridet 26 g (0,08 mól) (S,S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-1-fenil-etil-amin-hidroklorid 300 ml diklór-etán és 11,5 ml trietil-amin szuszpenziójához adunk.

Az elegyet 5 percen át keverjük, majd 4,8 ml (0,086 mól) acetaldehidet adunk hozzá. A reakcióelegyet további 2 órán át keverjük, 400 ml 5 %-os vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk hozzá és az elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. Az oldószert eltávolítása után olaj alakjában 23 g (S,S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil--etil]-N-etil-(1-fenil-etil)-amint kapunk. Kitermelés 91 %, M^+ 309.

C) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amin

23 g (0,074 mól) (S,S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-fenil-etil)-amin, 30 g (0,48 mól) ammónium-formiát és 3,7 g 10 %-os palládium-szén katalizátor 300 ml etanollal képezett elegyét 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 5 %-os nátrium-hidroxid-oldat és éter között megosztjuk. A szerves fázis bepárlása után olaj alakjában 14 g (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amint kapunk. Kitermelés 92 %, M^+ 205.

3. Kiindulási anyag példa

A (4) képletű vegyület alternatív előállítás

A) [2-(1-metil-2-(3-nitro-fenil)-etil)-etil-amin-hidroklorid

1,44 g (8 millimól) 1-(3-nitro-fenil)-propán-2-on, 0,42 g (8 millimól) etil-amin-hidroklorid és 1,1 ml (11 millimól) trietil-amin elegyét nitrogén-atmoszférában

szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Az elegyhez egy részletben 2,5 g (11,7 millimól) nátrium-triacetoxi-borohidridet adunk. A reakcióelegyet nitrogén-atmoszférában 18 órán át keverjük, további 0,4 g etil-amin-hidrokloridot adunk hozzá, majd további 18 óra elteltével etil-éterrel hígítjuk, 50 ml 10 %-os nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó olajat etanolban felvesszük, 1 mólos sósavval megsavanyítjuk. A söt további mennyiségű éter hozzáadásával kicsapjuk. A kiváló szilárd anyagot szűrjük és levegőn szárítjuk. 1,4 g [2-(1-metil-2-(3-nitro-fenil)-etil]-etil-amin-hidrokloridot kapunk, kitermelés 85 %, op.: 173-175 °C, M^rH 208.

B) [2-(4-bróm-fenil)-1-metil-etil]-etil-amin-hidroklorid

5 g (23,5 millimól) 1-(4-bróm-fenil)-propán-2-on, 19 g (0,23 mól) etil-amin-hidroklorid és 100 ml metanol elegyét 22 °C-on 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot 25 ml 1,0 n nátrium-hidroxid-oldat és 60 ml etil-éter között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes magnéziumszulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot hidroklorid sóvá alakítjuk és etanol/etil-éter elegyből átkristályosítjuk. 3,8 g [2-(4-bróm-fenil)-1-metil-etil]-etil-amin-hidrokloridot kapunk. Kitermelés 58 %, op.: 175-176 °C.

C) A 3B) kiindulási anyag példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy 1-(4-bróm-fenil)-propán-2-on vagy 1-(3-nitro-fenil)-propán-2-on helyett más ketonokat és adott esetben etil-amin helyett más aminokat alkalmazunk. Az alábbi (4) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

[2-(2-fluor-fenil)-1-metil-etil]-etil-amin-hidroklorid, op.: 146 °C;

(S)-[2-(4-klór-fenil)-1-metil-etil]-propil-amin-hidroklorid, op.: 184-185 °C;

(R)-2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-propil-amin-hidroklorid, op.: 180-181 °C;

[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-propil-amin-hidroklorid, op.: 151-152 °C.

4. Kiindulási anyag példa

A B-reakcióséma (13) képletű vegyületének előállítása

A) 1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-karbonsav

10 g (0,08 mól) piperidin-4-karbonsav, 52 ml 3 n nátrium-hidroxid-oldat, 48 ml víz és 100 ml dioxán oldathoz 18,6 g (0,085 mól) di-tercier butil-dikarbonátot és 3,4 g (0,084 mól) magnézium-oxidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, az elegyet szűrjük, a szűrletet nátrium-biszulfáttal megsavanyítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Fehér, szilárd anyag alakjában 17,7 g 1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-karbonsavat kapunk. Kitermelés 99 %.

B) 1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-(N-metoxi-N-metil)-karboxamid

17,7 g (0,08 mól) 1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-karbonsav és 200 ml diklór-metán oldatához 9,2 g (0,094 mól) N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidrokloridot, 12,17 g (0,094 mól) diizopropil-etil-amint, 16,2 g (0,079 mól) diciklohexilkarbodiimidet és 4,8 g (0,048 mól) dimetil-amino-piridint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Az oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 40 % etil-acetátot tartalmazó hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Olaj alakjában 17,51 g 1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-(N-metoxi-N-metil)-karboxamidot kapunk. Kitermelés 82 %, M^rH 273.

C) 1-(Tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-karboxaldehid

7,0 g (0,026 mól) 1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-(N-metoxi-N-metil)-karboxamid és 50 ml vízmentes tetrahidrofurán hideg oldatához 0 °C-on részletekben 2,5 g (0,066 mól) lítium-alumínium-hidridet adunk. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük, és előbb 100 ml étert, majd 100 ml 20 %-os citromsavat adunk hozzá. A keverést további 30 percen át folytatjuk. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes réteget etil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, 10 %-os citromsavval és vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és váku-

umban bepároljuk. Olaj alakjában 5,02 g 1-(tercier butoxi-karbonil)-piperidin-4-karboxaldehidet kapunk.

Kitermelés 92 %, M^H 213.

5. Kiindulási anyag példa

B-reakcióséma (17) képletű vegyületének előállítása

A) 1-metánszulfonil-piperidin-4-karbonsav-etil-észter

28 ml (0,36 mól) metánszulfonil-klorid és 50 ml diklór-metán oldatát 0 °C-on 50 g (0,32 mól) piperidin-4-karbonsav-etil-észter, 53 ml (0,38 mól) trietil-amin és 350 ml diklór-metán oldatához adjuk. A reakcióelegyet 0-5 °C-on 3 órán át keverjük, az oldatot 2x100 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot 100 ml etil-éterrel kezeljük, szűrjük és szárítjuk. 68 g 1-metánszulfonil-piperidin-4-karbonsav-etil-észtert kapunk, kitermelés 90 %, op.: 91-92 °C.

B) 1-metánszulfonil-piperidin-4-metanol

200 ml (0,2 mól) 1,0 mólos tetrahydrofurános lítium-alumínium-hidrid-oldatot kb. +5 °C-on 68 g (0,29 mól) 1-metánszulfonil-piperidin-4-karbonsav-etil-észter 500 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatához csepegtetünk. A reakcióelegyet 5-10 °C-on 15 percen át keverjük, 10 ml vizet csepegtetünk hozzá és az elegyet szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot 100 ml 50 %-os éter-hexán eleggyel eldörzsöljük. A kiváló fehér, szilárd anyagot szűrjük és szárítjuk. 46 g 1-metánszulfonil-piperidin-4-metanol kapunk, kitermelés 82 %, op.: 96-97 °C.

C) 1-metánszulfonil-piperidin-4-karboxaldehid

39 ml (0,55 mól) dimetil-szulfoxid 300 ml diklór-metánnal képezett oldatát $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on lassan 22,7 ml (0,264 mól) oxalil-klorid és 700 ml diklór-metán oldatához adjuk. Ezután 10 perc alatt lassan 46 g (0,238 mól) 1-metánszulfonil-piperidin-4-metanol 500 ml diklór-metánnal képezett oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 30 percen át $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on keverjük, majd 167 ml trietil-amint adunk hozzá. Az elegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot 1,2 liter etil-acetát és 200 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk. 34 g 1-metánszulfonil-piperidin-4-karboxaldehidet kapunk, op.: $97\text{ }^{\circ}\text{C}$.

D) A 5A kiindulási anyag példában ismertetett eljárás szerint járunk el azzal a változtatással, hogy metánszulfonil-klorid helyett más kloridokat alkalmazunk. Az alábbi (17) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-karboxaldehid,
op.: $78-79\text{ }^{\circ}\text{C}$;

1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-karboxaldehid,
 $M^+ 223$.

1. példa

(1a) általános képletű vegyületek előállítása a C-reakcióséma (a) reakcióútja szerint

1A) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-
(piperidin-4-il-metil)-amin-dihidroklorid-hemihidrát

2,0 g (8,71 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-etil-amin-hidroklorid, 3,2 g (30 millimól) nátrium-karbonát, 75 ml toluol és 50 ml víz elegyéhez 2,67 g (9,5 millimól) 1-benziloxikarbonil-piperidin-4-karbonil-klorid 25 ml toluollal képezett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 22 °C-on 16 órán át keverjük. Az elegyet 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett flash-kromatografálással és 30 % etil-acetátot tartalmazó hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Olaj alakjában N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(benziloxikarbonil)-piperidin-4-il-karbonil]-amint kapunk. Kitermelés 95 %, M^+H 439.

3,5 g (8,3 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(benziloxikarbonil)-piperidin-4-il-karbonil]-amin és 0,7 g (10 %-os palládium-szén katalizátor 40 ml etanollal képezett elegyét 22 °C-on 50 p.s.i. nyomáson 2,5 órán át hidrogénezzük. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Szirup alakjában 2,11 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-karbonil)-amint kapunk. Kitermelés 84 %, M^+H 305.

30 millimól lítium-alumínium-hidrid 120 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát visszafolyató hűtő alkalmazá-

sa mellett forraljuk. Ezután 7,8 g (25,6 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-karbonil)-amin és 40 ml tetrahidrofurán oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyhez 30 perc múlva 22 °C-on fölös mennyiségű vizet adunk. Az elegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amint acetónitrilből hidroklorid sója alakjában izoláljuk. Kitermelés 7,0 g, 75 %. Op.: 144-146 °C, M^+H 405.

1B) Az 1A) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-etil-amin-hidroklorid helyett (S)-N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-etil-amin-hidrokloridot alkalmazunk és ily módon (S)-N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amint állítunk elő. M^+H 291.

(b) reakcióút

1C) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin

2,38 g (11,6 millimól) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amin és 2,47 g (11,6 millimól) 1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-karboxaldehyd 20 ml diklór-etánnal képezett oldatához 3,67 g (17,4 millimól) nátrium-triacetoxi-borohidridet adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot diklór-metán és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, kálium-kar-

bonát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 30 % etil-acetátot tartalmazó hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Olaj alakjában 3,78 g (S)-N-[2-(2,3-dihidro-benzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amint kapunk. Kitermelés 82 %, M^+H 403.

3,78 g (9,4 millimól) (S)-N-[2-(2,3-dihidro-benzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amint 50 ml 20 %-os trifluor-ecetsav diklór-metános oldatához adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metán és 1 n nátrium-hidroxid-oldat között megosztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában 2,42 g (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amint kapunk. Kitermelés 85 %, M^+H 303.

2. példa

(Ia) általános képletű vegyületek alternatív előállítás
a D-reakcióséma szerint

2A) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-
-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin

1,07 g (17 millimól) nátrium-cianoborohidrid, 3,0 g (14,3 millimól) 4-(amino-metil)-1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin és 2,35 g (14,31 millimól) 1-(4-metoxi-fenil)-propán-2-on 50 ml metanollal képezett oldatát 22

°C-on 17 órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot etil-acetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában 4,28 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-[1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amint kapunk. Kitermelés 82 %. A hidroklorid metanol/etil-éter elegyből történő kristályosítás után 198-199 °C-on olvad. M^+H 391.

0,87 g (2,4 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-[1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin 0,2 ml (2,5 millimól) propionaldehid és 0,763 g (3,6 millimól) nátrium-triacetoxi-borohidrid 25 ml 1,2-diklór-etánnal képezett elegyét 22 °C-on 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml etil-éter és 25 ml 10 %-os vizes nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen (230-400 mesh) végzett flash-kromatografálással és 10 % etil-acetátot tartalmazó hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk. Szirup alakjában 0,93 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amint kapunk.

Kitermelés 95 %, M^+H 405.

2B) A 2A) példában ismertetett eljárás szerint járunk el azzal a változtatással, hogy propionaldehid helyett acetaldehidet alkalmazunk és ily módon N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amint állítunk elő.

3. példa

Az (Ib) általános képletű vegyületek előállítására az E-reakcióséma (a) reakcióútja szerint

3A) N-[2-(4-fluor-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrát

0,5 g (2,76 millimól) N-[2-(4-fluor-fenil)-1-metil-etil]-etil-amin, 0,616 g (2,76 millimól) 1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-karboxaldehid és 0,88 g (4,15 millimól) nátrium-triacetoxi-borohidrid 20 ml 1,2-diklóretánnal képezett elegyét 16 órán át keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml 1,0 n nátrium-hidroxid-oldat és 50 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Etil-éterben dibenzoil-L-tartarát sót képezünk. 1,9 g N-[2-(4-fluor-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrátot kapunk, kitermelés 92 %, op.: 121-123 °C.

3B) A 3A) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy N-[2-(4-fluor-fenil)-1-metil-etil]-etil-amin helyett más (4) általános képletű vegyületeket és adott esetben 1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-karboxaldehid helyett más (23) általános képletű vegyületeket alkalmazunk. Az alábbi (Ib) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-[2-(3-fenoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 463;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-butil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 429;

N-[2-(3,4-diklór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrát, M^+H 439;

N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrát, M^+H 405;

N-[2-[4-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrát, M^+H 439;

N-[2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 429;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrát, M^+H 404;

N-[2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrát, M^+H 483;

N-[2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrát, M^+H 483;

N-[2-(4-fenoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrát, M^+H 463;

N-[2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 432;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 442;

N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 408;

N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-(ciklopropil-metil)-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 434;

N-[2-(3-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 419;

N-[2-(3-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dihidroklorid, M^+H 403;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 456;

N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 416;

N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-6-il)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 430;

N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 416;



(S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, $[\alpha]_D^{25} + 15^\circ$ (c 1,0 CHCl₃), M⁺H 416;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M⁺H 429;

N-[2-(3-oxo-4H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M⁺H 459;

N-[2-(4-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M⁺H 433;

(S)-N-[2-(3-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M⁺H 419;

N-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, op.: 203-204 °C;

(S)-N-[2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M⁺H 444.

(b) reakcióút

3C) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-di-p-to-luil-L-tartarát-hidrát

0,28 g (0,72 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin és 5 ml trifluor-ecetsav oldatát vákuumban bepároljuk. A maradékot 15 ml 10 %-os vizes nátri-

um-karbonát-oldattal, 10 ml toluollal és 0,134 ml (1,0 millimól) ciklohexánkarbonil-kloriddal elegyítjük. A reakcióelegyet 22 °C-on 15 órán át reagálni hagyjuk, majd 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A terméket di-p-toluil-L-tartarát sója alakjában izoláljuk. 0,29 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-di-p-toluil-L-tartarát-hidrátot kapunk, kitermelés 51 %, op.: 119-120 °C, M⁺H 401.

3D) (S)-N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid

1,54 g (5,3 millimól) (S)-N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin 1,6 g (15 millimól) nátrium-karbonát, 50 ml toluol és 30 ml víz elegyéhez 0,74 ml (5,5 millimól) ciklohexánkarbonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 16 óra múlva 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A terméket etil-acetát/etil-éter elegyből hidroklorid sója alakjában izoláljuk. 1,25 g (S)-N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidrokloridot kapunk, kitermelés 54 %, op.: 159-160 °C.

3E) A 3D) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy (S)-N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin

helyett más (Ia) általános képletű vegyületeket és adott esetben ciklohexánkarbonil-klorid helyett más karbonil-kloridokat alkalmazunk. Az alábbi (Ib) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-izobutiril-piperidin-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, op.: 119-120 °C (etil-éter);

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, op.: 121-123 °C (etil-éter);

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(tetrahidropirán-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, op.: 116-118 °C (etil-éter);

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-acetil-piperidin-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, op.: 114-115 °C (etil-éter);

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(difenil-metil-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, M^+H 485;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexánkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, M^+H 439;

N-[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-1-(tetrahidropirán-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 431;

N-[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(tetrahidropirán-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, M^+H 431;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(tetrahidropirán-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 441;

N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(tetrahidropirán-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 407;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-etil]-N-(ciklopropil-metil)-[1-(tetrahidropirán-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 442;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-(ciklopropil-metil)-[1-(tetrahidropirán-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 442;

N-[2-(4-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 420;

N-[2-(4-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(piperidin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dihidroklorid, M^+H 431;

N-[2-(4-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(1-trifluor-acetil-piridin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dihidroklorid, M^+H 527;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(2-hidroxil-fenilkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 451;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(4-metánszulfonil-fenil-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 632;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(furán-2-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 544;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(etoxi-dikarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 550;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(piperidin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 555;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(tercier butil-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 534;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(ciklohexilkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 560;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(piridin-3-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 555;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-acetil-piperidin-4-il-metil)-amin-trifluoracetát, M^+H 492;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(etilkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 506;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(2-metil-fenil-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 568;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(ciklobutilkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 532;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(4-ciano-fenil-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 579;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-izobutylkarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 534; és

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(izoxazol-5-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 545.

4. példa

(Ic) általános képletű vegyületek előállítása az (a) reakcióút szerint

4A) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(pirrolidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát

2,0 ml (4 millimól) 2 mólos foszgén/toluol 20 ml etil-éterrel képezett oldatához 0,23 g (0,79 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin 30 ml éterrel képezett oldatát adjuk. A kiváló csapadékot 30 perc múlva leszűrjük és vákuumban szárítjuk. 0,238 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-klór-karbonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidrokloridot kapunk. Kitermelés 77 %, op.: 141-145 °C.

0,1 g (0,257 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-klór-karbonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid és 10 ml etil-éter szuszpenziójához 0,1 ml (1,2 millimól) pirrolidint adunk. A reakcióelegyet 22 °C-on 15 órán át keverjük, majd 10 ml 10 %-os vizes nátrium-karbonát-oldattal kirázzuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett

flash-kromatografálással és etil-acetátos eluálással tisztítjuk. A terméket etil-éterből dibenzoil-L-tartarátja alakjában izoláljuk. 0,087 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(pirrolidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrátot kapunk, kitermelés 45 %, op.: 110-112 °C.

4B) A 4A) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin helyett más (Ia) általános képletű vegyületeket és adott esetben pirrolidin helyett más aminokat alkalmazunk. Az alábbi (Ic) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

(S)-N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, op.: 101-102 °C;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(4-tercier butoxikarbonil-piperazin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, op.: 108-109 °C; M^+H 503;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-1-[1-(2-hidroxi-metil-piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 470; és

(S)-N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(pirroldiin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 392.

(b) reakcióút

4C) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(di-izopropil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrát

0,205 g (0,564 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, 0,5 ml (3,6 millimól) trietil-amin és 0,115 g (0,7 millimól) diizopropil-karbamoil-klorid 25 ml diklór-metánnal képezett oldatát 22 °C-on 15 órán át keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot 5 %-os vizes nátrium-karbonát-oldat és etil-éter között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott szabad bázist dibenzoil-L-tartarát sóvá alakítjuk. 0,3 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(diizopropil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrátot kapunk, kitermelés 69 %, op.: 105-106 °C.

4D) A 4C) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin helyett más (Ia) általános képletű vegyületeket és adott esetben diizopropil-karbamoil-klorid helyett más karbamoil-kloridokat alkalmazunk. Az alábbi (Ic) általános képletű vegyületeket állítunk elő:

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 362;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hemihidrát, M^+H 362;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-propa-noil-piperidin-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 347;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(izo-propilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin,
op.: 123-124 °C;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 400;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(di-etilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, op.: 68-70 °C;

N-[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(di-etilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 418;

N-[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 390;

N-[2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(dimetilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-tartarát, M^+H 444;

N-[2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 430;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(dimetilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, op.: 109-110 °C;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 440;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 440;

N-[2-(3-klór-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 366;

N-[2-[4-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 440;

N-[2-[4-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 400;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(tercier butilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, op.: 96-97 °C;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(piridin-3-metilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dihidroklorid, M^+H 463;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(1,2,3,4-tetrahidro[1,5]naftiridin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dihidroklorid, M^+H 486;

N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 406;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(1,2,3,4-tetrahidrokinolin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 488;

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(3,4-dihidrokinolin-2H-benzo[1,4]oxazin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 490; és

N-[2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(2-metil-karboxi-piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 498;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(4-metil-piperazin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dihidroklorid,
op.: 182-183 °C, M^+H 576;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-1-tiomorfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, op.: 137-138 °C,
 M^+H 579;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(dietilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 549;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(dimetilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 521;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(diizopropilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 577;
és

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(fenilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 569.

(c) reakcióút

4E) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(metil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin

0,23 g (0,79 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin és 10 ml éter oldatához 0,2 ml (3,4 millimól) metil-izocianátot adunk. Az oldatot 22 °C-on egy órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-éter és hexán elegy-

ból átkristályosítjuk. 0,249 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(metil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amint kapunk, kitermelés 91 %, op.: 97-98 °C.

4F) A 4E) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin helyett más (Ia) általános képletű vegyületeket és adott esetben metil-izocianát helyett más izocianátokat alkalmazunk. Az alábbi (Ic) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(izopropil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 380;

N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(ciklohexil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 420;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(metil-amino-tiokarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát; M^+H 364;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(tercier butil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, op.: 155-160 °C, M^+H 549;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(tercier butil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 549;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(izopropil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 535;
és

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(metil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 507.

(d) reakcióút

4G) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-amino-karbonil-piperidin-4-il-metil)-amin

0,42 g (1,16 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid és 1,5 g (18,5 millimól) kálium-cianát 5 ml vízzel képezett elegyét kb. 20 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A hűtéskor képződő fehér, szilárd anyagot összegyűjtjük és kloroform/hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,3 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-amino-karbonil-piperidin-4-il-metil)-amint kapunk, kitermelés 77 %, op.: 104-105 °C.

4H) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(4-acetil-piperazin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát

0,325 g (0,65 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(4-tercier butoxikarbonil-piperazin-1-il-karbonil)-piperidin-4-il-metil]amin és 2,0 ml trifluor-ecetsav oldatát 22 °C-on 45 percen át állni hagyjuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot 1 n nátrium-hidroxid-oldat és etil-éter között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 5 ml piridin és 1,0 ml ecetsavanhidrid elegyében oldjuk és az oldatot 22 °C-on 15

órán át állni hagyjuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot 0,5 n nátrium-hidroxid-oldat és etil-éter között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A terméket etil-éterből dibenzoil-L-tartarát só alakjában izoláljuk. 0,13 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(4-acetil-piperazin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrátot kapunk, kitermelés 26 %, op.: 117-119 °C, M⁺H 445.

4I) A 4H) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid helyett más (Ia) általános képletű vegyületeket alkalmazunk. Az alábbi (Ic) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-karbamoil-piperidin-4-il-metil)-amin, op.: 182-183 °C, M⁺H 493; és

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M⁺H 611.

5. példa

(Id) általános képletű vegyületek előállítása a G-reakcióséma szerint

5A) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(izopropoxi-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát

0,2 g (0,55 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid és 0,4 ml (2,9 millimól) trietil-amin 10 ml diklór-metánnal képezett elegyéhez 0,83 ml (0,83 millimól) 1,0 mólos toluolos klór-hangyasav-izopropil-észtert adunk. A reakcióelegyet 22 °C-on 16 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml etil-acetát és 20 ml 5 %-os viizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen flash-kromatografálásnak vetjük alá és 0,5 % ammónium-hidroxidot tartalmazó kloroform és 1 % metanol elegyével eluáljuk. A terméket etil-éterből dibenzoil-L-tartarát só alakjában izoláljuk. 0,345 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(izopropoxi-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarátot kapunk, kitermelés 85 %, op.: 96-98 °C M⁺H 377.

5B) Az 5A) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid helyett más (Ia) általános képletű vegyületeket és klór-hangyasav-izopropil-észter helyett más klór-hangyasav-észtereket alkalmazunk. Az alábbi (Id) általános képletű vegyületet állítjuk elő:

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(etoxikarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M⁺H 522.

6. példa

(Ie) általános képletű vegyületek előállítás a H-reakció-séma szerint

6A) (S)-N-[3-[4-[[[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-3-oxo-propil]-metánszulfonamid

0,31 g (1,65 millimól) N-tercier butoxikarbonil- β -alanin és 5 ml diklór-metán oldatához 0,3 g (1,85 millimól) N,N'-karbonil-diimidazolt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 0,5 g (1,65 millimól) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-il]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin 2 ml diklór-metánnal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán át keverjük és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 0,1 % ammónium-hidroxidot tartalmazó diklór-metán és 2 % metanol elegyével végrehajtott eluálással tisztítjuk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk. Szilárd anyag alakjában 0,76 g (S)-3-tercier butoxikarbonilamino-1-[4-[[[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-propán-1-ont kapunk. Kitermelés 97 %.

0,76 g (1,60 millimól) (S)-3-tercier butoxikarbonil-amino-1-[4-[[[2-(2,3-dihidrobencofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-propán-1-onhoz 20 ml 20 %-os trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metán és 1 n nátrium-hidroxid-oldat között megosztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, kálium-karbonát felett szá-

rítjuk és bepároljuk. Olaj alakjában 0,59 g (S)-3-amino-1-[4-[[[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-propán-1-ont kapunk. Kitermelés 99 %, M^+H 373.

0,4 g (1,07 millimól) (S)-3-amino-1-[4-[[[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-propán-1-on és 0,21 g (1,62 millimól) diizopropil-etil-amin 10 ml diklór-metánnal képezett elegyéhez 0 °C-on 0,16 g (1,39 millimól) metánszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, vízzel mossuk, kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 0,1 % ammónium-hidroxidot tartalmazó diklór-metán és 3 % metanol elegyével végrehajtott eluálással tisztítjuk. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk. Olaj alakjában 0,32 g (S)-N-[3-[4-[[[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-3-oxo-propil]-metánszulfonamidot kapunk. Kitermelés 66 %. M^+H 452.

A hidroklorid só analízise:

talált: C%=51,83; H%=7,38; N%=7,87;

számított: C%=51,82; H%=7,56; N%=7,88.

6B) A 6A) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-piperidin-4-il-metil)-amin helyett más (Ia) általános képletű vegyületeket és adott esetben metnánszulfonil-klorid helyett más kloridokat alkalmazunk. Az alábbi (Ie) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-[1-[4-[[[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-3-oxo-propil]-metánszulfonamid-hidroklorid, M^+H 478;

N-[1-[4-[[[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-3-oxo-propil]-N-metil-metánszulfonamid-hidroklorid, M^+H 492;

N-[1-[4-[[[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-3-oxo-propil]-N,N-dimetil-metánszulfonamid-hidroklorid, M^+H 507;

(S)-N-[1-[4-[[[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-3-oxo-propil]-4-metil-fenilszulfonamid-hidroklorid, M^+H 554;

N-[1-[4-[[[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-karbonil]-2-metánszulfonil-etil]-metánszulfonamid-hidroklorid, M^+H 571;

(S)-N-[1-[4-[[[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-karbonil]-3-metánszulfonil-propil]-metánszulfonamid-hidroklorid, M^+H 536;

(S)-N-[1-[4-[[[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-karbonil]-3-metánszulfonil-propil]-metánszulfonamid-hidroklorid, M^+H 520;

(S)-N-[1-[4-[[[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-karbonil]-3-metánszulfonil-propil]-metánszulfonamid-hidroklorid, M^+H 536; és

(S)-N-[2-[4-[[[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-metánszulfonamid-hidroklorid, M^+H 466.

7. példa

(If) általános képletű vegyületek előállítása az I-reakcióséma szerint

(a) reakcióút

7A) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-
-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin

24 g (0,117 mól) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amint 300 ml diklór-etánban oldunk és 37,2 g (0,176 millimól) nátrium-triacetoxi-borohidridet adunk hozzá. Az elegyet 5 percen át keverjük, majd 22,4 g (0,117 mól) N-metánszulfonil-piperidin-4-karboxaldehydet adagolunk be. A reakcióelegyet további 2 órán át keverjük, 600 ml 5 %-os nátrium-karbonát-oldatot adunk hozzá és az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. Az oldószert eltávolítjuk és az olajos maradékot éterből átkristályosítjuk. 18 g (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint kapunk. Kitermelés 63 %, op.: 99-101 °C.

7B) (S)-N-[2-(2,3-dihidro-benzofurán-5-il)-1-metil-
-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-me-
til)-amin-hidroklorid

0,913 g (2,4 millimól) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint 20 ml meleg metanolban oldunk. Az oldathoz 2,5 ml 1 mólos etil-éteres hidrogén-kloridot adunk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 3,0 ml meleg 2-butanonban oldjuk, majd 22 °C-on 15 órán át állni hagyjuk. A kristályokat összegyűjtjük és vákuumban szárítjuk. 0,099 g (S)-N-[2-(2,3-dihidro-benzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-

-il-metil)-amin-hidrokloridot kapunk, kitermelés 99 %, op.: 112-114 °C, M⁺H 381.

7C) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-
-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-
-amin-foszfát

0,4 g (1,05 millimól) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint 10 ml 10 %-os forró vizes etanolban oldunk. Az oldatot 0,122 g (1,06 millimól) 85 %-os foszforsavat adunk. Az oldatot 22 °C-on 16 órán át állni hagyjuk. A kiváló kristályokat szűrjük és vákuumban 70 °C-on szárítjuk. 0,454 g (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-foszfátot kapunk. Kitermelés 97 %, op.: 209-210 °C.

7D) A 7A), 7B) vagy 7C) példában leírt módon járunk el, azzal a változtatással, hogy (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin helyett más (4) általános képletű vegyületeket és adott esetben metánszulfonil-klorid helyett más kloridokat alkalmazunk. Az alábbi (If) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-[2-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, M⁺H 451;

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M⁺H 407;

(S)-N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 407 $[\alpha]_D^{25} = +10,2^\circ$ (c = 1,0, metanol);

(R)-N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 407 $[\alpha]_D^{25} = -8,86^\circ$ (c = 1,0, metanol);

N-[2-(3-(trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil)-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, M^+H 407;

N-[2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 397;

(S)-N-[2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, $[\alpha]_D^{25} +11,2^\circ$ (c 1,0 CH_3OH); 1,0 M^+H 397;

N-[2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, M^+H 397;

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát-hidrát, M^+H 407;

N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 373;

(S)-N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, $[\alpha]_D^{25} +11,2^\circ$ (c 1,36 CH_3OH); M^+H 373;

(R)-N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, $[\alpha]_D^{25} -9,4^\circ$ (c 0,42 CH_3OH); M^+H 373;

N-[2-(3-aminoszulfonil-4-metoxi-fenil)-1-metil-
-etil]-N-propil-[1-(tercier butoxikarbonil)-piperidin-4-
-il-metil]-amin-hidroklorid, M⁺H 484;

N-[2-(3-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-me-
tánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid,
M⁺H 384;

N-[2-(3-aminoszulfonil-4-metoxi-fenil)-1-metil-
-etil]-N-propil-(1-(metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-
-amin-hidroklorid, M⁺H 462;

(R)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-
-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-
-amin, (28 gram, 63 %), $[\alpha]_D^{25} -9^\circ$ (c 1,0 CH₃OH);
M⁺H 381;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-
-etil]-N-(ciklopropil-metil)-(1-metánszulfonil-piperidin-
-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M⁺H 407;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-
-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hid-
roklorid, M⁺H 395;

(S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-
-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-
-amin-hidroklorid, M⁺H 395;

N-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-
-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidro-
klorid, M⁺H 383;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-
-etil]-N-izopropil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-me-
til)-amin-hidroklorid, M⁺H 411;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-
-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-
-amin-hidroklorid, M⁺H 395;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-
-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-
-amin-hidroklorid, M^+H 381;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-
-etil]-N-(ciklopropil-metil)-(1-metánszulfonil-piperidin-
-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 407;

N-[2-(3-oxo-4H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-1-metil-etil]-
-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hid-
roklorid, M^+H 424,1;

N-[2-(4-metil-tio-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-me-
tánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid,
op.: 71-72 °C;

N-[2-(indán-5-il)-1-metil-etil]-N-(ciklopropil-me-
til)-1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidro-
klorid, M^+H 405;

N-[2-(indán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszul-
fonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 379;

N-[2-(indán-5-il)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metán-
szulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 393;

(S)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-
-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklo-
rid, M^+H 399;

N-[2-(4-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-me-
tánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid,
 M^+H 398;

N-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-me-
til-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-
-amin-hidroklorid, op.: 67-69 °C;

N-[2-(3-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metán-
szulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, M^+H 384;

(S)-N-[2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 409;

N-[2-(benzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 379;

N-[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 393;

N-[2-(naftalin-2-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 389; és

N-[2-(kromán-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 395.

(b) reakcióút

7E) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid alternatív előállítása

1-metánszulfonil-piperidin-4-karbonil-klorid 10 ml diklór-metánnal képezett oldatát 1,21 g (5 millimól) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amin-hidroklorid és 10 ml diklór-metán szuszpenziójához adjuk. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük és 1,7 ml (12,2 millimól) trietil-amint csepegtetünk hozzá. Az adagolás befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és kb. egy órán át keverjük. Az elegyhez 20 ml telített ammónium-klorid-oldatot adunk és az elválasztott szerves fázist 1x20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szeves fázisokat 25 ml 1 n sósavval és 25

ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Csaknem fehér hab alakjában 2,21 g (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-karbonil)-amint kapunk.

2,21 g (5 millimól) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-karbonil)-amin és 5 ml tetrahidrofurán oldatát 0 °C-on nitrogén-atmoszférában 0,38 g (10 millimól) lítium-alumínium-hidrid 10 ml tetrahidrofuránnal képezett szuszpenziójához csepegtetjük. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez 380 ml vizet, 380 ml 15 %-os nátrium-hidroxid-oldatot és ismét 1550 µl vizet csepegtetünk. Az elegyet szobahőmérsékleten kb. 15 percen át keverjük, majd szűrjük. A szűrletet diklór-metánnal mossuk és az oldószert eltávolítjuk. Állás közben megszilárduló szintelen olajat kapunk, amely 1:1 arányú etil-acetát/hexán elegyből történő átkristályosítás után szintelen kristályokat képez. 1,02 g (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint kapunk.

(c) reakcióút

7F) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-izopropilszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát

0,2 g (0,55 millimól) N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid és 10 ml diklór-metán elegyéhez 0,4 ml (3 millimól) trietil-

-amint és 0,1 ml (0,89 millimól) izopropilszulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 22 °C-on 16 órán át keverjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot etil-acetát és 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 0,5 % ammónium-hidroxidot tartalmazó hexán és 50 % etil-acetát eleggyével eluáljuk. 0,211 g N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-izopropilszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarátot kapunk. Kitermelés 51 %. M^+H 397, (szabad bázis).

7G) A 7F) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin helyett más (Ia) általános képletű vegyületeket és adott esetben izopropilszulfonil-klorid helyett más szulfonil-kloridokat alkalmazunk. Az alábbi (If) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid,
op.: 85-86 °C;

(S)-N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid,
 $[\alpha]_D^{25} +11,8^\circ$ (c 1,0 CH₃OH);

(R)-N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid,
 $[\alpha]_D^{25} -12,0^\circ$ (c 1,0 CH₃OH);

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metán-szulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát, op.: 119-120 °C;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-trifluor-metilszulfonil-piperidin-1-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 423;

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-izopropilszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 435;

N-[2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-izopropilszulfonil-piperidin-1-4-il-metil)-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 425;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(4-metil-fenilszulfonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 604;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(izopropilszulfonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 556; és

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(metánszulfonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 528.

7H) N-[2-(4-metánszulfonil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid

0,25 g (0,6 millimól) N-[2-(4-metil-tio-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid és 7 ml 30 %-os vizes metanol oldatát 0,73 g (1,2 millimól) Oxone® 10 ml vízzel képezett oldatához adjuk 0 °C-on. A reakcióelegyet 0 °C-on 2 órán át ke-

verjük, majd 10 ml-re bepároljuk és 3 n nátrium-hidroxid-oldattal erősen meglúgosítjuk. Az elegyet 50 ml etil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A terméket etil-éterből hidroklorid só alakjában izoláljuk. 0,25 g N-[2-(4-metánszulfonil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidrokloridot kapunk. Kitermelés 92 %, op.: 92-93 °C.

8. példa

(Ig) általános képletű vegyület előállítása a J-reakció-séma szerint

8A) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-szulfonil)-piperidin-4-il-metil]-amin

0,2 g (0,66 millimól) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin és 0,15 g (1,48 millimól) trietil-amin 4 ml diklór-metánnal képezett oldatához 0 °C-on 0,08 g (0,66 millimól) klór-szulfonsav és 0,5 ml diklór-metán oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz 4 ml benzolt és 0,14 g (0,67 millimól) foszfor-pentakloridot adunk. Az elegyet 2 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot etil-acetát és 1 n nátrium-hidroxid-oldat között megosztjuk. A szerves fázist konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Viszkózus olaj alakjában 0,18 g (S)-N-

-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-klór-szulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint kapunk. Kitermelés 70 %, M^+H 401.

0,18 g (0,45 millimól) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-klór-szulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, 0,04 g (0,45 millimól) morfolin és 0,12 g (0,93 millimól) diizopropil-etil-amin 10 ml tetrahidrofuránnal képezett elegyét szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 40 % etil-acetátot tartalmazó hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Olaj alakjában 0,17 g (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-szulfonil)-piperidin-4-il-metil]-amint kapunk. Kitermelés 85 %. M^+H 452. A hidroklorid só analízise:

talált: $C\%=54,06$; $H\%=7,62$; $N\%=8,24$;

számított: $C\%=54,01$; $H\%=8,00$; $N\%=8,22$.

8B) A 8A) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin helyett más (Ia) általános képletű vegyületeket és adott esetben morfolin helyett más aminokat alkalmazunk. Az alábbi (Ig) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetilaminoszulfonyl)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 436;

N-[2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetilaminoszulfonyl)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 426;

N-[2-(4-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetilaminoszulfonyl)-piperidin-4-il-metil]-amin-dibenzoil-L-tartarát, M^+H 436;

(S)-N-[2-(2,3-dihidrobenczofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(pirrolidin-1-szulfonyl)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid;

analízis: talált: $C\%=57,01$; $H\%=7,93$; $N\%=8,53$;

számított: $C\%=56,99$; $H\%=8,19$; $N\%=8,67$.

M^+H 436;

(S)-N-[2-(2,3-dihidrobenczofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-szulfonyl)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid; M^+H 500;

(S)-N-[2-(2,3-dihidrobenczofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(tiomorfolin-4-szulfonyl)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid;

analízis: talált: $C\%=53,47$; $H\%=7,56$; $N\%=8,08$;

számított: $C\%=53,46$; $H\%=7,69$; $N\%=8,13$.

M^+H 468; és

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(dimetilaminoszulfonyl)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 557.

8C) 3-[4-[[[2-(2,3-dihidrobenczofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-szulfonyl-amino]-propionsav

0,05 g (0,56 millimól) beta-alanin és 0,11 g (1,15 millimól) trimetil-szilil-cianidacetonitrillel képezett elegyét egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezután 0,2 g (0,50 millimól) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-klórszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin acetonitriles oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet további 5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, a reakciót metanol hozzáadásával leállítjuk és az elegyet bepároljuk. A maradékot Vydac C4 oszlopon végzett RP HPLC kromatografálással és 0,1 % trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril és 5-65 % víz elegyével végzett eluálással tisztítjuk. Trifluor-ecetsavas só alakjában 0,14 g (S)-3-[4-[[[2-(2,3-dihidro-benzofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-szulfonil-amino]-propion-savat kapunk. Kitermelés 51 %. M^+H 454.

Analízis: talált: C%=48,22; H%=5,88; N%=7,00;
számított: C%=48,08; H%=5,89; N%=6,73.

9. példa

(Ih) általános képletű vegyület előállítás a K-reakcióséma szerint

9A) (S)-N-[2-[4-[[[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-szulfonil]-etil]-metánszulfonamid

0,32 g (1,99 millimól) 2-klór-etil-szulfonil-klorid és 5 ml diklór-metán hideg oldatához 0,60 g (1,99 millimól) (S)-N-[1-(2,3-dihidro-benzofurán-5-il)-1-metil-

-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin 2 ml diklór-metánnal képezett oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, vízzel mossuk, kálium-karbonát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen végzett flash-kromatografálással és 25-50 % hexánt tartalmazó etil-acetát/hexán elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Olaj alakjában 0,036 g (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-eténszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint kapunk. Kitermelés 46 %.

0,18 g (1,84 millimól) metánszulfonamid és 2 ml dimetil-formamid oldatához 0,048 g (1,2 millimól) 60 %-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót adunk. Az elegyet 120 °C-on 30 percen át hevítjük, majd 100 °C-ra hűtjük. Ezután 0,36 g (0,92 millimól) (S)-N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-eténszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin dimetil-formamidos oldatát adjuk egyszerre hozzá. A reakcióelegyet 40 percen át 100 °C-on melegítjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist kálium-karbonát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot flash-kromatografálással és etil-acetátos eluálással tisztítjuk. Olaj alakjában 0,32 g (S)-N-[2-[4-[[[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-szulfonil]-etil]-metánszulfonamidot kapunk. Kitermelés 71 %, M^+H 488.

A hidroklorid só analízise:

talált: C%=48,26; H%=7,09; N%=8,10;

számított: C%=48,59; H%=7,42; N%=7,73.

9B) A 9A) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy 2-klór-etil-szulfonil-klorid helyett 3-klór-propil-szulfonil-kloridot alkalmazunk és ily módon (S)-N-[2-[4-[[[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-szulfonil]-propil]-metánszulfonamidot állítunk elő. M^+H 502.

10.példa

(Ij) általános képletű vegyület előállítása az L-reakció-séma szerint

(a) reakcióút

10A) N-[2-[3-(furán-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin

500 mg N-[2-(3-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint 50 mg 10 %-os palládium-szén jelenlétében 25 ml etanolban 40 p.s.i. nyomáson 18 órán át hidrogénezzük. Az elegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 ml etil-acetátban oldjuk és 500 mg kálium-karbonát 5 ml vízzel képezett oldatát adjuk hozzá. Az elegyet jégfürdőn lehűtjük, 0,07 ml 2-furoil-kloridot adunk hozzá és az elegyet 3 órán át keverjük. A rétegeket szétválasztjuk, a vizes fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó olajat izopropanolban felvesszük és 1 mólos éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá. A kiváló sót szűrjük és szárítjuk. Ily módon N-[2-[3-(furán-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-

-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidrokloridot kapunk. M^+H 462.

10B) A 10A) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy N-[2-(3-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin helyett más aminokat és adott esetben 2-furoil-klorid helyett más karbonil-kloridokat alkalmazunk. Az alábbi (Ij) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-[2-[3-(ciklohexán-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 513;

N-[2-[3-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 485;

N-[2-[4-(ciklohexán-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 513;

N-[2-[4-(etil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 459;

N-[2-[4-(morfolin-4-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 516;

N-[2-[3-(3-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, M^+H 537;

N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, M^+H 537;



N-[2-[3-(2-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, M^+H 537;

N-[2-[3-(furán-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, M^+H 497;

N-[2-(3-naftalin-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, M^+H 557;

N-[2-[3-(tiofén-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, M^+H 513;

N-[2-[3-(naftalin-1-karbonil-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, M^+H 557;

N-[2-[3-(4-nitro-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 551;

N-[2-[3-(fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 507;

N-[2-[3-(4-klór-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, M^+H 541;

N-[2-[3-(4-bróm-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 585;

N-[2-[3-(4-metil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-trifluoracetát, M^+H 521;

N-[2-[3-(izopropil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 438;

N-[2-[3-(fenil-etil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, M^+H 500;

N-[2-[3-(butil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, M^+H 452;

N-[2-[3-(furán-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, M^+H 462;

N-[2-[3-(4-fluor-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, M^+H 490;

N-[2-[3-(nonil-karbonil-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, M^+H 522;

N-[2-[3-(ciklohexán-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, M^+H 464;

N-[2-[4-(ciklohexán-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, M^+H 478;

N-[2-[4-(furán-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 462; és

N-[2-[3-(furán-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 448.

(b) reakcióút

10C) N-[2-[3-(4-szulfamoil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin

78 mg N-[2-[3-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolino-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amint 2,5 ml N,N-dimetil-formamidban oldunk és 40 mg 4-szulfamido-benzoésavat adunk hozzá. A kapott oldathoz egymásután 0,03 ml 4-metil-morfolint, 27 mg 1-hidroxí-benzotriazolt és 40 mg 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten nitrogén-atmoszférában 18 órán át keverjük, majd víz és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 5 % metanolt tartalmazó diklór-metán/metanol eleggyel eluáljuk. Ily módon 70 mg N-[2-[3-(4-szulfamoil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amint kapunk, M^+H 586.

10D) A 10C) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy N-[2-[3-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolino-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin helyett más (Ii) általános képletű aminokat és 4-szulfamido-benzoésav helyett más benzoésav-származékokat alkalmazunk. Az alábbi (Ij) általános képletű vegyületeket állítjuk elő.



N-[2-[3-(4-szulfamoil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 586;

N-[2-[3-(2,3-dihidrobenezofurán-5-karbonil-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 541;

N-[2-[3-(1H-pirazol-4-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 497;

N-[2-[3-(1-oxid-piperidin-4-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 524;

N-[2-[3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 565;

N-[2-[3-(1H-1,2,4-triazol-3-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 498;

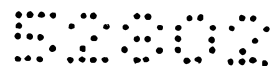
(R)-N-[2-[3-(4-szulfamoil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(izopropil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 558; és

(R)-N-[2-[3-(imidazol-4-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(izopropil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 469.

(c) reakcióút

10E) (R)-N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin

(R,R)-N-[2-(4-nitro-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-



-(1-fenil-etil)-amin-hidrokloridot 100 ml etanolban és 16 ml vízben oldunk. Az oldathoz 2,44 g vasport és 2,25 g ammónium-formiátot adunk. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, szobahőmérsékletre hűtjük és üvegszálás szűrőn átszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot etil-acetát és híg nátrium-hidroxid-oldat között megosztjuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Sárga szirup alakjában 2,9 g (R,R)-N-[2-(4-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-fenil-etil)-amint kapunk.

0,95 g (R,R)-N-[2-(4-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-fenil-etil)-amint 50 ml etil-acetátban és 50 ml telített kálium-karbonát-oldatban oldunk. Az elegyet jégfürdőn lehűtjük és 0,55 g 4-metoxi-benzoil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán át keverjük és a rétegeket szétválasztjuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot izopropanolban oldjuk és 1 ekvivalens 1 mólos sósavat adunk hozzá. A kristályosítást éter lassú hozzáadásával beindítjuk. A kristályokat szűrjük és szárítószekrényben 18 órán át szárítjuk. 0,98 g (R,R)-N-[2--[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-fenil-etil)-amin-hidrokloridot kapunk. M^+H 431.

0,98 g (R,R)-N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-fenil-etil)-amint 100 ml etanolban oldunk és 0,1 g 10 %-os palládium-szén katalizátort adunk hozzá. Az elegyhez 1,2 g ammónium-formiátot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató

hűtő alkalmazása mellett forraljuk, szobahőmérsékletre hűtjük és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát és híg nátrium-hidroxid-oldat között megosztjuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Ily módon (R)-N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-propil-amint kapunk.

0,32 g (R)-N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-propil-amin, 20 ml diklór-etán és 0,32 g 1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-karboxaldehid elegyét nitrogén-atmoszférában 30 percen át keverjük. Ezután 0,5 g nátrium-triacetoxi-borohidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kb. 72 órán át keverjük. Az elegyet 50 ml dietil-éterrel és 20 ml 10 %-os nátrium-hidroxid-oldattal hígítjuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatografáljuk és metanol/diklór-metán eleggyel eluáljuk. 0,42 g (R)-N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amint kapunk. $[\alpha]_D^{25} -42^\circ$ (c 1,0 CH₃OH); M⁺H 537.

10F) A 10E) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy (R)-N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-propil-amin helyett más (4') általános képletű vegyületeket és adott esetben 1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-karboxaldehid helyett más (17) általános képletű vegyületeket alkalmazunk. Az alábbi (Ij) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

(S)-N-[2-[3-(ciklohexán-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, $[\alpha]_D^{25} +16,2^\circ$ (c 1,0 CHCl₃) M⁺H 513;

(R)-N-[2-[3-(ciklohexán-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, $[\alpha]_D^{25} -30^\circ$ (c 1,0 CHCl₃) M⁺H 513;

(S)-N-[2-[3-(furán-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M⁺H 462;

(S)-N-[2-[3-(4-fluor-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, M⁺H 490;

(S)-N-[2-[3-(tetrahydrofurán-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M⁺H 466;

(S)-N-[2-[3-(tetrahydrofurán-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M⁺H 501;

(S)-N-[2-[3-(4-fluor-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, M⁺H 525;

(S)-N-[2-[3-(ciklohexán-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M⁺H 478;

(S)-N-[2-[3-(4-fluor-fenil-karbonil-amino)-4-metoxifenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M⁺H 502;

(S)-N-[2-[3-(fluor-fenil-karbonil-amino)-4-metoksi-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 537;

N-[2-[3-(morfolin-4-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 516;

N-[2-[3-(3,4,5-trimetoksi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, M^+H 597;

N-[2-[3-(3,5-diklór-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 575;

N-[2-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 551;

N-[2-[3-(4-trifluor-metil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 575;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 563;

N-[2-[3-(4-metánszulfonil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 585;

N-[2-[3-(ciklohexán-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 499;

N-[2-[3-(4-metil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 507;

N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 523;

N-[2-[3-(furán-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 483;

(R)-N-[2-[3-(4-metánszulfonil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 550;

N-[2-[3-(piperidin-3-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dihidroklorid, M^+H 508;

N-[2-[3-(4-trifluor-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 591;

N-[2-[3-(4-etil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 535;

N-[2-[3-(bifenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 583;

(R)-N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 528;

(R)-N-[2-[3-(4-trifluor-metil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 540;

N-[2-[3-(4-ciano-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 532;



N-[2-[3-(4-propil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 549;

N-[2-[3-(4-butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 563;

(R)-N-[2-[3-(4-ciano-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 497;

N-[2-[3-(4-tercier butil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-butil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 577;

N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-butil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 551;

N-[2-[3-(ciklohexán-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-butil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 527;

N-[2-[3-(furán-2-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-butil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 511;

N-[2-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-butil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 565;

N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-pentil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 565;

N-[2-[3-(piridin-4-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dihidroklorid, M^+H 508;

N-[2-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-allil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 549;

N-[2-[3-(4-trifluor-metil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(izopropil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 547;

N-[2-[3-(4-metoxi-karbonil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, M^+H 537;

N-[2-[3-(4-hidroxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 565;

N-[2-[3-(2,3-benzo[1,3]dioxol-5-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-(1-etil-propil)-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 579;

N-[2-[3-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-(dietilamino-karbonil)-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 513;

N-[2-[3-(4-fluor-fenil-karbonil-amino)-4-metoxi-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, op.: 96-102 °C, M^+H 555;

(R)-N-[2-[3-(4-fluor-fenil-karbonil-amino)-4-metoxi-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, op.: 86-92 °C, M^+H 555;

N-[2-[3-(4-metánszulfonil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-izopropil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 585;

N-[2-[3-(2,3-benzo[1,3]dioxol-5-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-[1-(dimetil-aminokarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-izopropionát, M^+H 535; és

N-[2-[3-(2,3-benzo[1,3]dioxol-5-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(metil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 495.

11. példa

(Ik) általános képletű vegyületek előállítása az M-reakcióséma szerint

(a) reakcióút

11A) N-[2-[4-(morfolin-4-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin

60 mg N-[2-(4-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint 1 ml etil-acetátban és 1 ml telített kálium-karbonát-oldatban oldunk. Az elegyet jégfürdőn 0 °C-ra hűtjük és 0,03 ml morfolin-4-karbonil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük, majd a fázisokat szétválasztjuk. A szerves réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Hab alakjában 90 mg N-[2-[4-(morfolin-4-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint kapunk, M^+H 481.

(b) reakcióút

11B) N-[2-(3-izopropil-karbamido-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid

0,2 g (0,567 millimól) N-[2-(3-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil-metil)-amin és 12 ml diklór-metán oldatához 0,765 millimól izopropil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet 22 °C-on 15 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A terméket etil-éterből hidroklorid só alakjában izoláljuk. 0,205 g N-[2-(3-izopropil-karbamido-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidrokloridot kapunk. Kitermelés 76 %, M⁺H 439.

(c) reakcióút

11C) N-[2-(3-karbamoil-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metán-szulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin

9 mg kálium-cianát és 0,5 ml víz oldatát 40 mg N-[2-(3-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, 2 ml víz és 1 ml ecetsav oldatához adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kb. 72 órán át keverjük, majd 10 %-os nátrium-hidroxid-oldattal pH 9 értékre lúgosítjuk. Az oldatot diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. 35 mg N-[2-(3-karbamoil-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metán-szulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint kapunk. M⁺H 411,2.

11D) A 11B) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy N-[2-(3-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-(piperidin-4-il-metil)-amin helyett más aminokat és izopropil-izocianát helyett más

izocianátokat alkalmazunk. Az alábbi (Ik) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-[2-[3-(3-fenil-karbamido)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 559; és

N-[2-[3-(3-fenil-karbamido)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 487.

12. példa

(Il) általános képletű vegyületek előállítás az N-reakcióséma szerint

A 10A) példában ismertetett eljárás szerint járunk el, azzal a változtatással, hogy 2-furoil-klorid helyett szulfonil-kloridokat alkalmazunk. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

N-[2-[3-(metánszulfonil-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 481;

N-[2-[3-(metánszulfonil-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidroklorid, M^+H 445;

N-[2-[3-(4-metil-fenil-szulfonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin, M^+H 522;

N-[2-(4-metánszulfonil-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 481;

N-[2-(4-metánszulfonil-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin-hidro-klorid, M^+H 446; és

N-[2-[3-(benzolszulfonilamino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-hidroklorid, M^+H 543.

13. példa

(Im) általános képletű vegyületek előállítása az O-reakcióséma szerint

N-[2-[3-(4-dimetilaminoszulfonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin

50 mg N-[2-(4-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint 2 ml diklór-metánban és 0,01 ml piridinben oldunk. Az elegyet jéggel lehűtjük és 0,015 ml dimetil-szulfamoil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet kb. 72 órán át 5 °C-on tartjuk, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Olaj alakjában 19 mg N-[2-[3-(4-dimetilaminoszulfonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amint kapunk. M^+H 475.

14. példa

(In) általános képletű vegyületek előállítása a P-reakcióséma szerint

N-[2-(4-dimetilamino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-
-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-di-
hidroklorid

0,256 millimól N-[2-(4-amino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin, 1,0 ml hangyasav és 1,0 ml 37 %-os formaldehid oldatát 100 °C-on 6 órán át hevítjük. A reakcióelegy pH-ját 3 n nátrium-hidroxid-oldattal 10-re állítjuk be és 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A terméket éterből hidroklorid sója alakjában izoláljuk. 0,09 g N-[2-(4-dimetilamino-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin-dihidrokloridot kapunk, kitermelés 77 %, M⁺H 431.

15. példa

(I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények

Tabletta készítése

Az alábbi komponenseket bensőségesen összekeverjük és egyosztásos tablettákká préseljük.

<u>Hatóanyag</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
Találmány szerinti vegyület	400
Kukoricakeményítő	50
Croscarmellose nátrium	25
Laktóz	120
Magnézium-sztearát	5

Kapszula készítése

Az alábbi komponenseket bensőségesen összekeverjük és keményszelatin kapszulákba töltjük.

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
Találmány szerinti vegyület	200
Laktóz, porlasztvaszáritott	148
Magnézium-sztearát	2

Szuszpenzió készítése

Az alábbi komponensek összekeverésével orális adagolásra alkalmas szuszpenziókat készítünk.

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Találmány szerinti vegyület	1,0 g
Fumársav	0,5 g
Nátrium-klorid	2,0 g
Metil-parabén	0,15 g
Propil-parabén	0,05 g
Granulált cukor	25,5 g
Szorbit (70 %-os oldat)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt vo.)	1,0 g
Ízesítőanyag	0,035 ml
Színezőanyag	0,5 mg
Desztillált víz	q.s. 100 ml-re

Injekció készítése

Az alábbi komponensek összekeverésével injekciós oldatot készítünk.



<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Találmány szerinti vegyület	0,2 g
Nátrium-acetát puffer-oldat, 0,4 mólos	2,0 ml
1 n sósav vagy 1 n nátrium-hidroxid-oldat	q.s. megfelelő pH-ra
Steril desztillált víz	q.s. 20 ml-re

Helyi alkalmazásra szolgáló készítmény előállítás

Az alábbi komponensek összekeverésével helyi alkalmazásra szolgáló készítményt állítunk elő.

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, g</u>
Találmány szerinti vegyület	10
Span 60	2
Tween® 60	2
Ásványolaj	5
Vazelin	10
Metil-parabén	0,15
Propil-parabén	0,05
Butilezett hidroxí-anizol (BHA)	0,01
Víz	q.s. 100 ml-re

A fenti komponenseket a víz kivételével összekeverjük és keverés közben 60-70 °C-ra melegítjük. A komponensek emulgeálásához elegendő mennyiségű vizet 60 °C-on erőteljes keverés közben hozzáadunk, majd a keveréket vízzel 100 g-ra egészítjük ki.

Kúp készítése

A találmány szerinti vegyületet Witepsol® H-15-el (telített növényi zsírsavak trigliceridje, Riches-Nelson,

Inc. New York,) összekeverve alábbi összetételű, 2,5 g tömegű kúpokat készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
Találmány szerinti vegyület	500 mg
Witepsol® H-15	egyensúlyig

Orrspray készítése

Orrspray előállításához 0,025-0,5 % (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó vizes szuszpenziót készítünk. A készítmények kívánt esetben egyéb komponenseket (pl. mikrokristályos cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, dextróz stb) is tartalmazhatnak. A pH-t sósav hozzáadásával állíthatjuk be. Az orrsprayt beosztásos pumpa segítségével, 50-100 mikroliteres adagokban juttathatjuk a szevezetbe. A tipikus adagolás 4-12 óránként 2-4 spray.

16. példa

Radioligand kötődési teszt

A találmány szerinti vegyületek in vitro hatását Hedge S.S. és tsai módszerének [Br.J.Pharmacol. 12, 1409-1418 (1997)] módosításával határozzuk meg.

A teszthez rekombináns humán muszkarin receptorokat (m_1 - m_5) kifejező kínai hörcsög petesejtből nyert sejtmembránokat alkalmazunk. A tesztet [3 H]N-metil-szkopolamin (0,4 nM, fajlagos aktivitás 84 Ci. mmól⁻¹) radioliganddal, 0,25 ml trisz-Krebs puffer végső térfogatban végezzük el. A nem-specifikus kötődést 1 μ M atropinnal határozzuk meg. A tesztet szcintillációs megközelítéses technológiával

hajtjuk végre. A kompetitív leszorításos görbéket a teszt-vegyület 10 koncentrációjának felhasználásával vesszük fel és négy paraméteres logisztikai egyenlethez történő ismétlődő görbeillesztéssel elmezzük. A pIC_{50} értékeket (az IC_{50} negatív logaritmus) a Cheng-Prusoff egyenlet felhasználásával alakítjuk pK_i értékekké.

A találmány szerinti vegyületek a fenti tesztnél aktívnak bizonyultak.

17. példa

Anti-muszkarin aktivitás érzéstelenített patkányon

A találmány szerinti vegyületek muszkarin receptor gátló aktivitását patkányon az alábbi irodalmi helyen leírt módszer módosításával határozzuk meg: Hegde, S.S. et al. Proceedings of the 26th Annual Meeting of the International Continence Society 1996. augusztus 27-30.

Nőstény Sprague-Dawley patkányokat uretánnal érzéstelenítünk és a hatóanyag intravénás adagolásához - és bizonyos esetekben az artériás nyomás, szív működés és hólyagon belüli nyomás méréséhez - felműszerezünk. A teszt-vegyületeknek a térfogat által előidézett hólyag összehúzódásokra és az oxotremorine által kiváltott nyálkiválasztásra kifejtett hatását külön állatcsoportokban határozzuk meg. A térfogat által előidézett hólyag összehúzódásokat oly módon váltjuk ki, hogy a hólyagot konyhasóoldattal megtöltjük. A teszt-vegyületeket intravénásan kumulatív módon, 10-perces időközökben adagoljuk. A teszt végén pozitív kontrollként atropint adagolunk (0,3 mg/kg, i.v.). Másik állatcsoportban az oxotremorinera (0,1 mg/kg i.v.) adott nyálkiválasztás reakciót 10-perces időtarta-

mon át vizsgáljuk; az állatoknak előzetesen a teszt-vegyületet egyetlen dózisban intravénásan beadjuk. A nyálkiválasztást oly módon mérjük, hogy az állatok szájába előzetesen lemért gyapotszálakat helyezünk, amelyeket az oxotremorin beadás után 10 perccel újra lemérünk.

A találmány szerinti vegyületek a fenti tesztnél aktívnak bizonyultak.

18. példa

Anti-muszkarin aktivitás érzéstelenített kutyán

A teszt-vegyületek muszkarin receptor gátló aktivitását kutyán in vivo az alábbi irodalmi helyen leírt módszer módosításával határozzuk meg: Newgreen, D.T. et al. J. Urol., **1996**, 155 (Suppl. 5), 1156.

Nőstény kutyákat pentobarbitallal érzéstelenítünk és az artériás nyomás, szív működés és Nervus pelvici által közvetített hólyag összehúzódások és a chordális nyelv-ideg által közvetített nyálkiválasztás méréséhez felműszerezünk. A pelvici és chorda-linguális ideget 20 mp-en, illetve 2 percen át ingereljük - az egyes ingerlések között legalább 10 perc telik el. Két konzisztens kontroll válasz után a teszt-vegyületet kumulatív módon a Pelvici és chorda-linguális idegek minden egyes ingerlése előtt 3 perccel beadagoljuk. A teszt végén pozitív kontrollként atropint (1,0 mg/kg, i.v.) adunk be.

A találmány szerinti vegyületek a fenti tesztnél aktívnak bizonyultak.

A kapott eredményeket az alábbi Táblázatban foglaljuk össze.



Teszt-vegyület	pK _i 16. példa	pK _i 17. példa	pK _i 18. példa
N-etil-N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-[1-(dimetil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	8,69	8,29	6,39
N-etil-N-[2-[3-(trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-[1-(dimetil-amino-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	8,94	8,61	7,19
N-etil-N-[2-[3-(trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-[1-(piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	9,31	9,13	7,46
N-[2-(2,3-dihidrobenczo-[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	8,78	8,64	6,57
N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	9,09	8,73	7,08
N-n-propil-N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	8,91	8,77	6,80
N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-6-il)-1-metil-etil]-N-n-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	8,92	8,75	6,60
N-[ciklopropil-metil-N-(2,3-dihidrobenzofurán-6-il)-1-metil-etil]-[1-(tetrahidropirán-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	8,89	8,83	6,87
N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(metánszulfonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	8,52	8,23	6,65

Teszt-vegyület	pK _i 16. példa	pK _i 17. példa	pK _i 18. példa
N-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-n-propil-[1-(metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin	8,74	8,44	6,69
N-etil-N-[2-(indán-5-il)-1-metil-etil]-[1-(metánszulfonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	8,94	8,62	7,13
(S)-N-[3-[4-[2-(2,3-dihidrobenzofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil-piperidin-1-il]-3-oxo-propil)-metánszulfonamid	8,51	8,13	6,50
N-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil-piperidin-4-il-metil)-amin	9,02	9,08	7,13
N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-n-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	9,69	7,22	6,46
N-[2-[3-(4-metil-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-n-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin	9,14	6,84	6,42

A jelen találmányt specifikus kiviteli alakokra és foganatosítási módokra való hivatkozással írtuk le. A szakember azonban a találmány valódi szellemétől és terjedelmétől való eltérés nélkül különböző változtatásokat végezhet el, és ekvivalens megoldásokat hozhat létre. Ezen kívül az adott helyzetnek, anyagoknak, összetételek-

nek, eljárásoknak, eljárási lépéseknek és körülményeknek megfelelően sok módosítás végezhető el, amelyek szintén a jelen szabadalom oltalmi körébe tartoznak. Az összes fent említett változtatás és módosítás a szabadalom és az igénypontok oltalmi köre alá esik.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek
(mely képletben
- R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxicsoport, halogénatom, halogén-alkil- vagy aminocsoport;
- R^2 jelentése
 - (1) alkilcsoport;
 - (2) alkoxicsoport;
 - (3) halogénatom;
 - (4) halogén-alkil-csoport;
 - (5) nitrocsoport;
 - (6) adott esetben oxocsoporttal helyettesített heterociklikus csoport;
 - (7) $-O(CH_2)_pX$, ahol p értéke 0-6 és X jelentése halogén-alkil- vagy aril-csoport;
 - (8) $-NR^7R^8$,
 - (9) $-NR^6COR^9$,
 - (10) $-NR^6CONR^7R^8$,
 - (11) $-NR^6CSR^9$,
 - (12) $-NR^6CSNR^7R^8$,
 - (13) $-NR^6SO_2R^9$,
 - (14) $-NR^6SO_2NR^7R^8$,
 - (15) $-SR^9$,
 - (16) $-SOR^9$,
 - (17) $-SO_2R^9$,
 - (18) $-SO_2NR^7R^8$; vagy
- R^1 és R^2 a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú monociklikus telített vagy telítetlen gyűrűt képeznek, amely adott esetben 0, 1 vagy 2 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazhat;

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkil-, alkenil- vagy cikloalkilcsoport;

R^5 jelentése

- (1) hidrogénatom,
- (2) COR^9 ,
- (3) $-COOR^7$,
- (4) $-CONR^7R^8$,
- (5) $-CO(CH_2)_nCOR^9$,
- (6) $-CO(CH_2)_nSO_2R^9$,
- (7) $-CO(CH_2)_nCONR^7R^8$,
- (8) $-CO(CH_2)_nSO_2NR^7R^8$,
- (9) $-CO(CH_2)_nNR^6COR^9$,
- (10) $-CO(CH_2)_nNR^6SO_2R^9$,
- (11) $-CO(CH_2)_nNR^6CONR^7R^8$,
- (12) $-CO(CH_2)_nNR^6SO_2NR^7R^8$,
- (13) $-CSR^9$,
- (14) $-CSNR^7R^8$,
- (15) $-SO_2R^9$,
- (16) $-SO_2NR^7R^8$,
- (17) $-SO_2(CH_2)_nNR^6SO_2R^9$, vagy
- (18) $-SO_2NR^6(CH_2)_nCOOR^7$; ahol

n értéke 1-6;

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R^8 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, cikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R^9 jelentése

- (1) alkilcsoport;
- (2) cikloalkilcsoport;
- (3) aralkilcsoport;

- (4) adott esetben egy, két vagy három azonos vagy különböző kis szénatomszámú alkil-, alkoxi-, halogén-, halogén-alkil-, ciano-, nitro-, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NCOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ vagy $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{X}$ helyettesítőt hordozó aril-csoport, ahol p értéke 0-6 és X jelentése halogén-alkil- vagy arilcsoport;
- (5) adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, oxo-, $-\text{COR}^7$ és/vagy $-\text{COOR}^7$ helyettesítőt hordozó heterociklikus csoport; vagy
- (6) adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkil-, alkoxi-, halogén-, halogén-alkil-, ciano-, nitro-, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NCOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ és/vagy $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{X}$ helyettesítőt hordozó heteroaril-csoport, ahol p értéke 0-6 és X jelentése halogén-alkil- vagy arilcsoport)

valamint egyes izomerjeik vagy az izomerek racém vagy nem-racém keverékei, és gyógyászati lag alkalmas sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkil- vagy cikloalkilcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül metil-, etil-, propil-, izopropil- vagy ciklopropil-metil-csoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 jelentése metilcsoport és R^4 jelentése etil-, propil-, izopropil- vagy ciklopropil-metil-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ vagy $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$.
6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése SO_2R^9 .
7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^9 jelentése alkilcsoport.
8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^9 jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport.
9. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése $-\text{COR}^9$.
10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^9 jelentése heterociklikus vagy heteroaril csoport.
11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^9 jelentése morfolino-, piperidinil- vagy 1,2,3,4-tetrahidro[1,5]naftiridinil-csoport.
12. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése $-\text{CONR}^7\text{R}^8$.
13. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkilcsoport.
14. A 13. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül metil-, etil- vagy propilcsoport.
15. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^5 jelentése $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$.
16. A 15. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben n értéke 1-4; R^6 jelentése hidrogénatom; és R^9 jelentése alkilcsoport.
17. A 16. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^9 jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport.

18. A 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú, telített vagy telítetlen monociklikus gyűrűt képez, amely adott esetben heteroatomként 0, 1 vagy 2 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazhat és adott esetben kis szénatomszámú alkil- és/vagy oxocsoporttal vagy -csoportokkal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesítve lehet.

19. A 18. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú monociklikus telített gyűrűt képez, amely adott esetben heteroatomként 0, 1 vagy 2 oxigénatomot tartalmazhat és adott esetben egy vagy két kis szénatomszámú alkil- és/vagy oxocsoporttal vagy -csoportokkal helyettesítve lehet.

20. A 19. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, indanil-, 2,3-dihidrobenzofurán-5-il-, 2,3-dihidrobenzofurán-6-il-, 3,3-dimetil-2,3-dihidrofurán-5-il-, 3,3-dimetil-2,3-dihidrofurán-6-il- vagy 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxin-6-il-csoportot képez.

21. a 20. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 a gyűrűvel együtt, amelyhez kapcsolódik, 2,3-dihidrobenzofuranil-csoportot képez; R^3 jelentése metilcsoport; R^4 jelentése etilcsoport és R^9 jelentése metilcsoport.

22. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése alkoxi-csoport, halogénatom vagy halogén-alkil-csoport.

23. A 22. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése metoxi-, etoxi-, propoxicsoport, klóratom, brómatom vagy trifluor-metil-csoport.

24. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése $-NR^7COR^9$.

25. A 24. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^7 jelentése hidrogénatom és R^9 jelentése adott esetben egy-három kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, halogén- és/vagy halogén-alkil-helyettesítőt hordozó arilcsoport.

26. a 25. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^9 jelentése adott esetben egy-három metil-, etil-, metoxi-, etoxi-, klór- és/vagy trifluor-metil-helyettesítőt hordozó fenilcsoport.

27. Az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-
-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-
-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-etil]-N-
-(propil)-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-
-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-etil]-N-
-(ciklopropil-metil)-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-
-il-metil]-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-
-(etil)-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-
-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(2,3-dihidrobenez[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

(S)-N-[3-[4-[[2-(2,3-dihidrobenezofurán-5-il)-1-metil-etil]-etil-amino]-metil]-piperidin-1-il]-3-oxo-propil]-metánszulfonamid;

N-[2-(indán-5-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin;

N-[2-(indán-5-il)-1-metil-etil]-N-propil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin;

N-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-[1-morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenezofurán-6-il)-1-metil-etil]-N-etil-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il-metil)-amin;

N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetilaminokarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetilaminokarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(4-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(4-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(dimetilaminokarbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(1,2,3,4-tetrahidro[1,5]naftiridin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-klór-fenil)-1-metil-etil]-N-etil-[1-(piperidin-1-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-(3-trifluor-metil-fenil)-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin;

N-[2-[3-(4-metoxi-fenil-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil)-piperidin-4-il-metil]-amin; és/vagy

N-[2-[3-(4-metoxi-karbonil-amino)-fenil]-1-metil-etil]-N-propil-[1-(morfolin-4-karbonil-piperidin-4-il-metil)-amin.

28. az 1. vagy 27. igénypont szerinti vegyületek só-savval, foszforsavval, trifluor-ecetsavval vagy dibenzoil-L-borkósavval képezett sói.

29. Gyógyászati készítmény, amely egy vagy több, az 1-28. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag alkalmas excipienseket tartalmaz.

30. A 29. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, a muszkarin receptorral kapcsolatos betegségek kezelésére.

31. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására,
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

- a) (Ia) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (19) általános képletű vegyületet redukálószerrel redukálunk; vagy
- b) (Ia) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (20) általános képletű vegyületből a védőcsoportot eltávolítjuk; vagy
- c) (Ib) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (4) általános képletű vegyületet egy (23) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy
- d) (Ib) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (Ia) általános képletű vegyületet egy (18) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy
- e) valamely (Ia) általános képletű vegyület piperidin-gyűrűjének 1-helyzetében levő hidrogénatomot egy R^5 csoportra cserélünk le; vagy
- f) egy vagy több R^1-R^5 helyettesítőt a megadott definíciók körén belül módosítunk; és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas sóvá alakítunk.

32. Az 1.-28. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyeket a 31. igénypont szerinti vagy azzal egyenértékű eljárással állítunk elő.

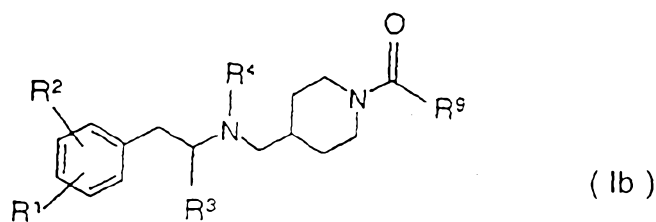
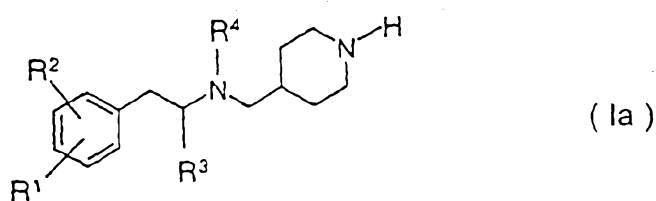
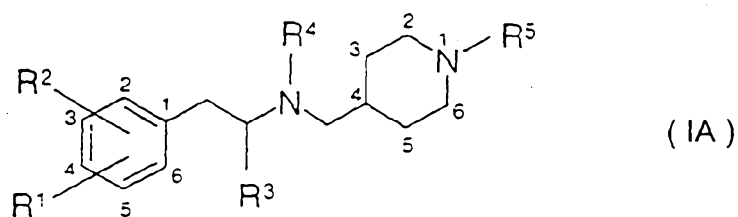
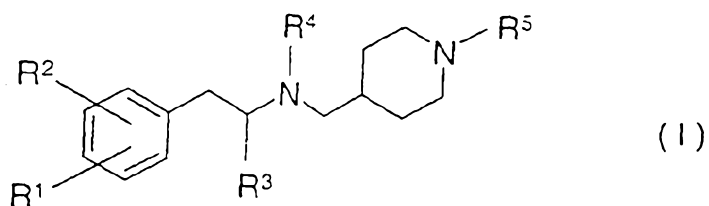
33. Az 1.-28. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása a muszkarin receptorral kapcsolatos betegségek kezelésére, vagy az ilyen betegségek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

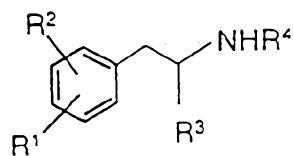
+12 lap rajz
Tud'ra' Orv!

Dr. Tóth-Urbán László
ügyvéd
1093 Budapest, Központi u. 24. I. 11/a
Adószám: 41462656-2-43
OTP számlaszám: 11705008-20145419

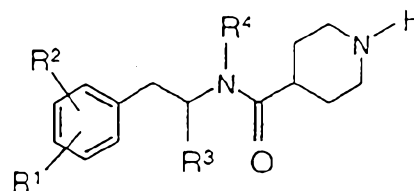
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



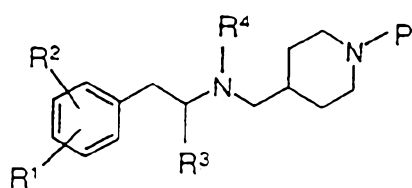
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



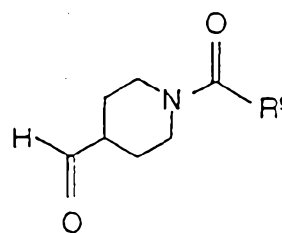
(4)



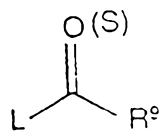
(19)



(20)



(23)



(18)

Dr. Roth-Urbán László

ügyvéd

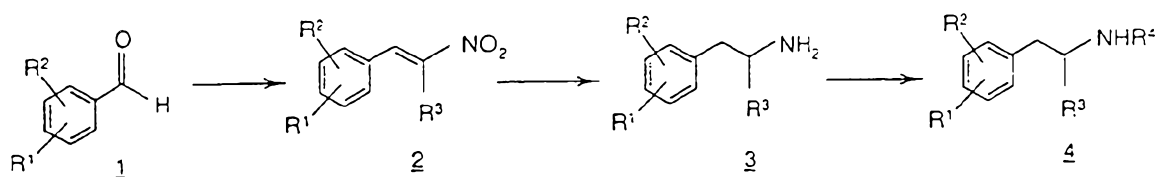
1093 Budapest, Öztrak utca 11/a.

Adószám: 41462056-2-43

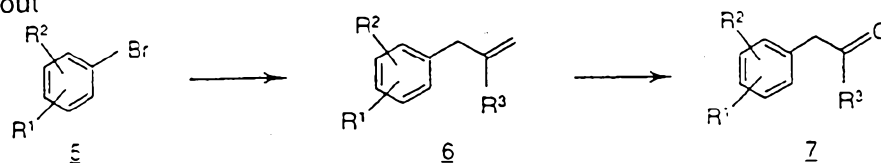
OTP számlaszám: 11705008-20145419

A-reakcióséma

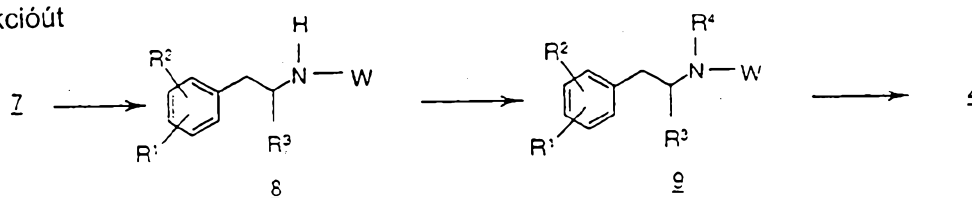
(a) reakcióút



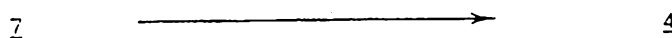
(aa) reakcióút



(b) reakcióút



(c) reakcióút



Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd

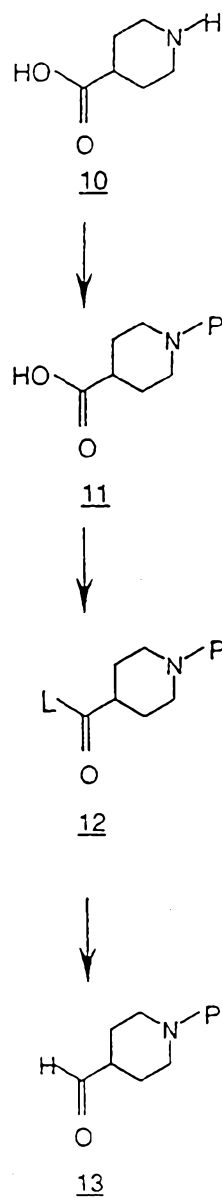
1093 Budapest, Könyvtár utca 11/a.

Adószám: 41462056-2-43

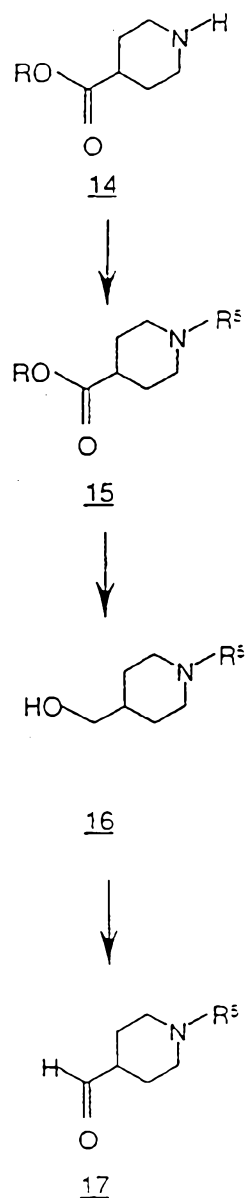
OTP számlaszám: 11705008-20145419

B-reakcióséma

(a) reakcióút



(b) reakcióút



Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd

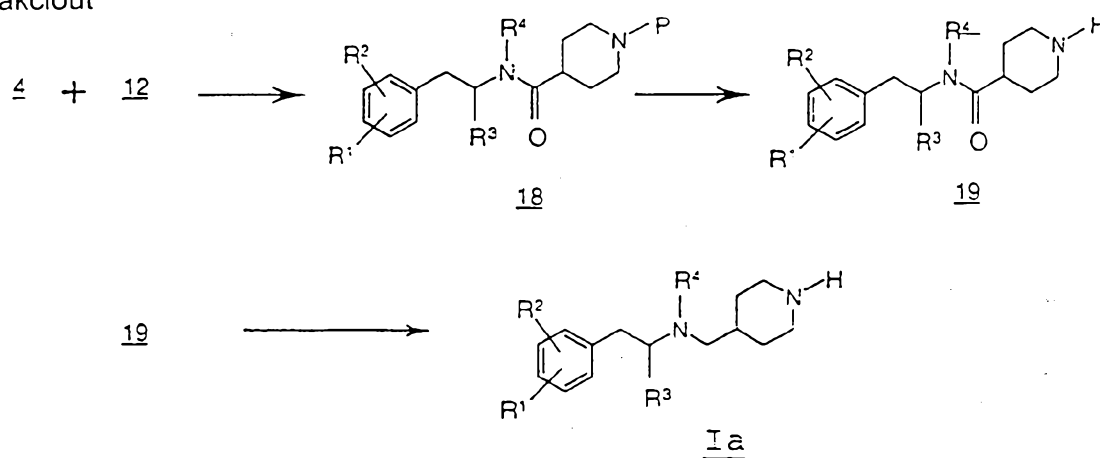
1093 Budapest, Köztársaság útja 24. I. 11/a.

Adószám: 41462056-2-43

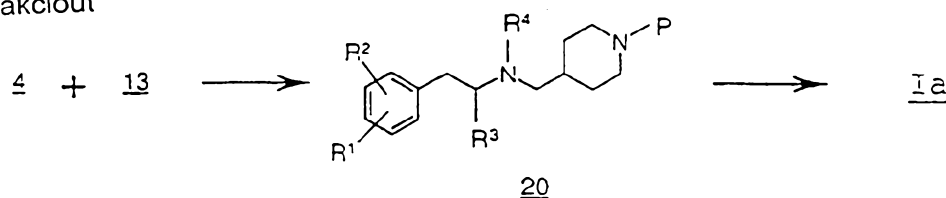
OTP számlaszám: 11705008-20145419

C-reakcióséma

(a) reakcióút



(b) reakcióút



Dr. Tóth-Urbán László

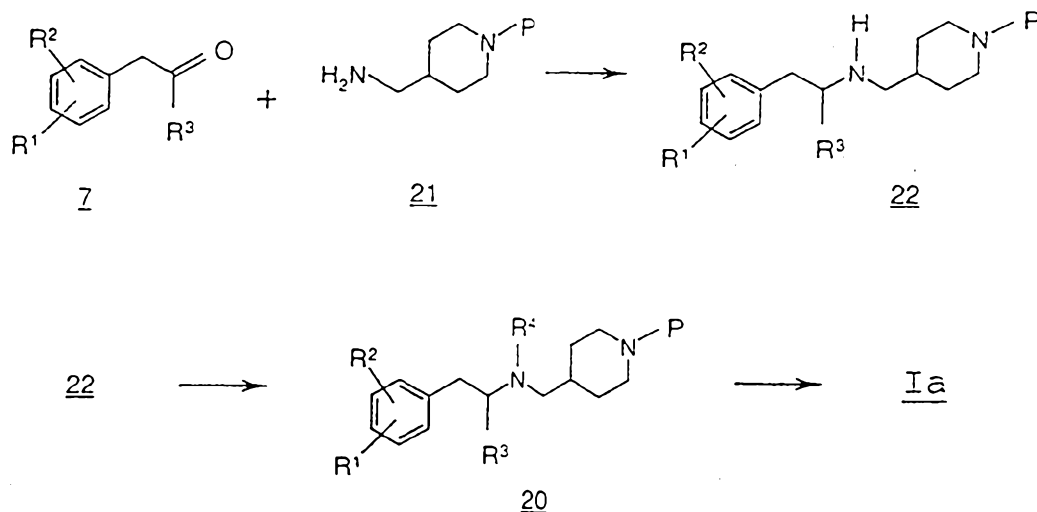
ügyvéd

1093 Budapest, Központi u. 24. I. 11/a.

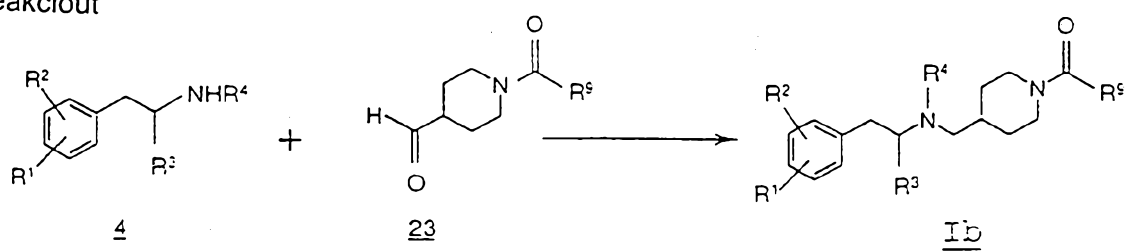
Adószám: 44626462-1-031

OTP számlaszám: 11705008-20145419

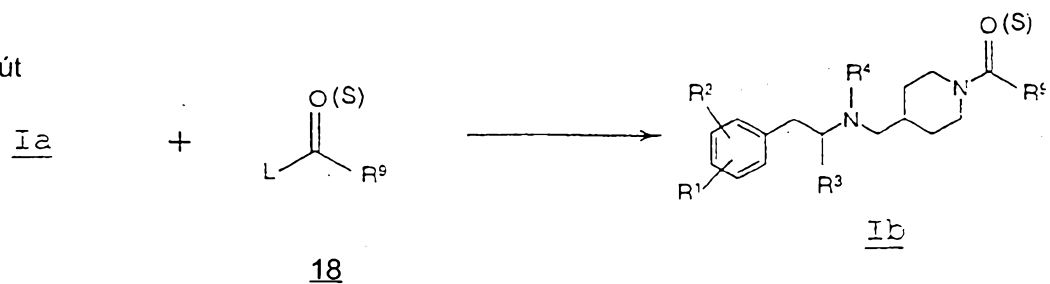
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

D-reakciósémaE-reakcióséma

(a) reakcióút



(b) reakcióút



Dr. Totó-Urbán László

ügyvéd

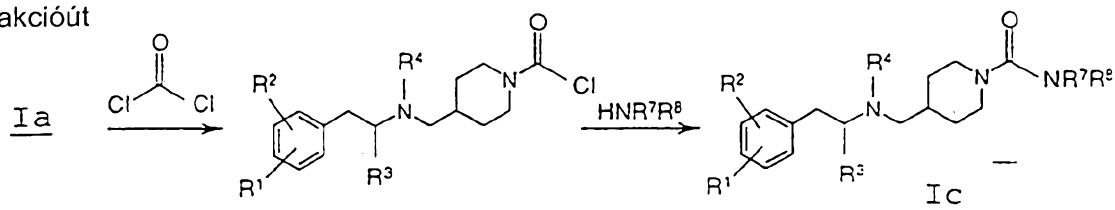
1093 Budapest, Köztársaság u. 11/a.

Adószám: 41462056-2-43

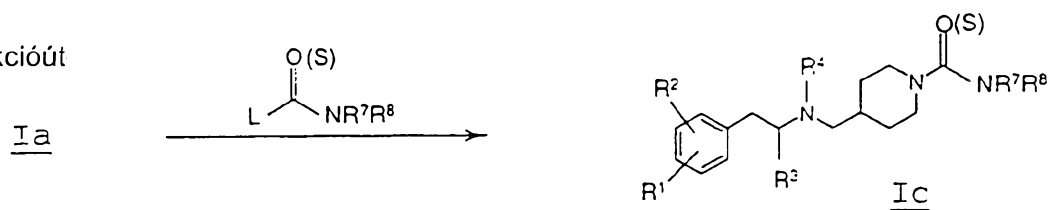
OTP számszáma: 11705008-20145419

F-reakcióséma

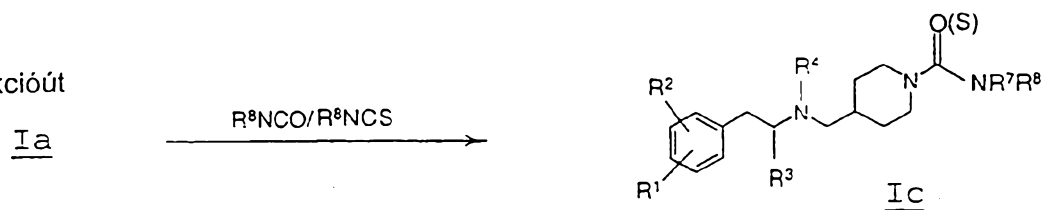
(a) reakcióút



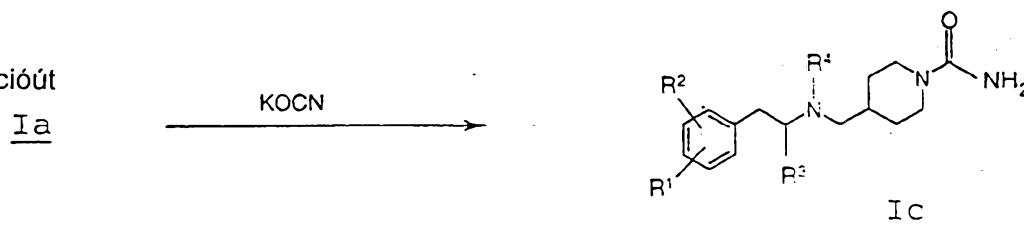
(b) reakcióút



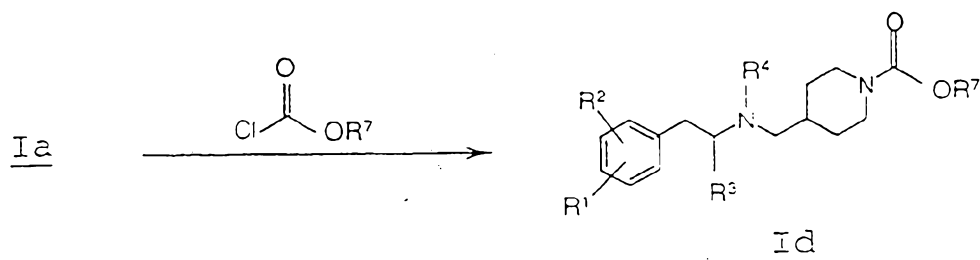
(c) reakcióút



(d) reakcióút



G-reakcióséma



Dr. Tom-Urbán László

ügyvéd

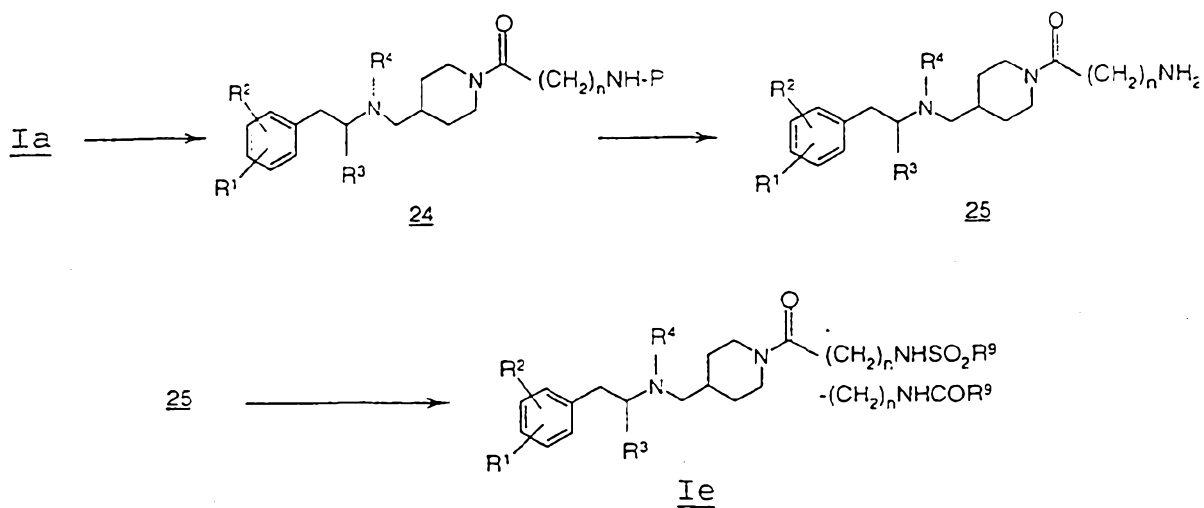
1093 Budapest, Köznevelési 24. I. 11/a.

Adószám: 41462056-2-43

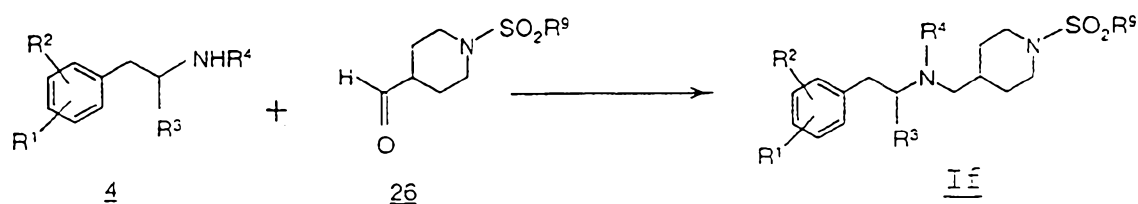
OTP számlaszám: 11705008-20145419

H-reakcióséma

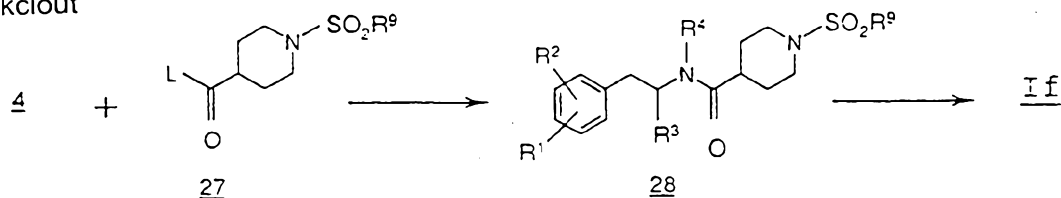
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

I-reakcióséma

(a) reakcióút



(b) reakcióút



(c) reakcióút



Dr. Tóth-Urbán László

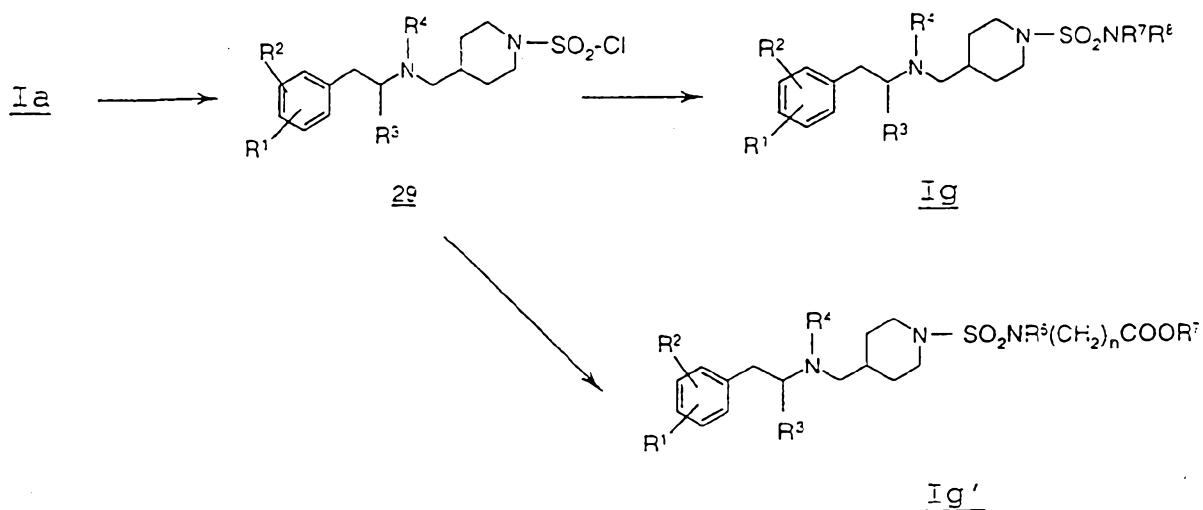
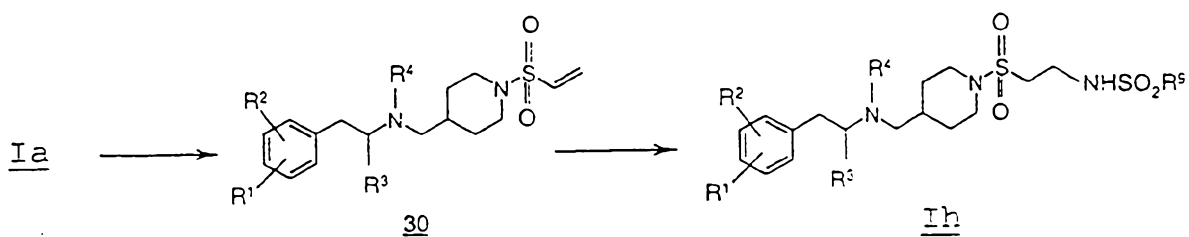
ügyvéd

1093 Budapest, Közvárosi u. 24. I. 11/a.

Adószám: 41620352-21

OTP számlaszám: 11705008-20145419

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

J-reakciósémaK-reakcióséma

Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd

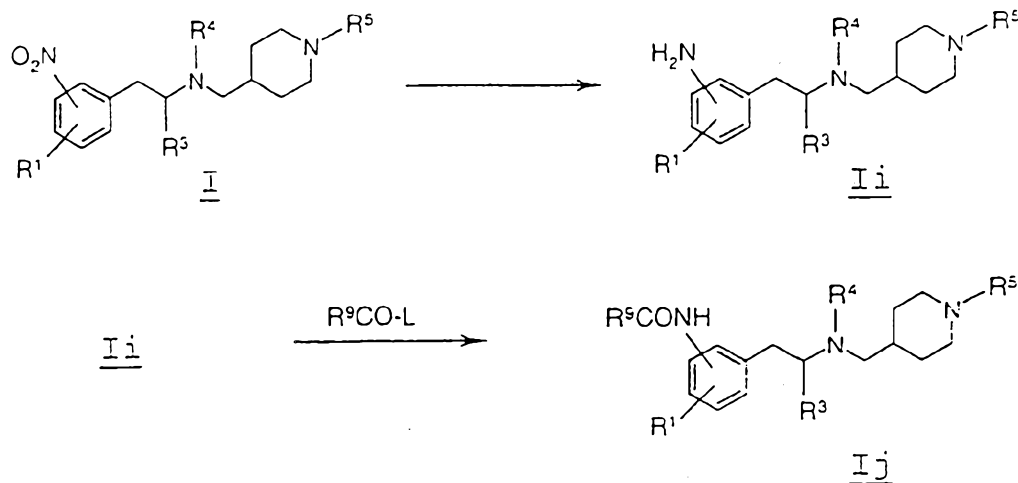
1093 Budapest, Közvartar u. 4. I. 11/a.

Adószám: 41462056-2-43

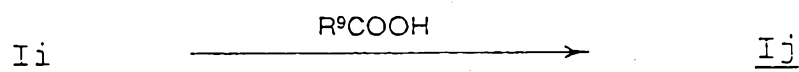
OTP számlaszám: 11705008-20145419

L-reakcióséma

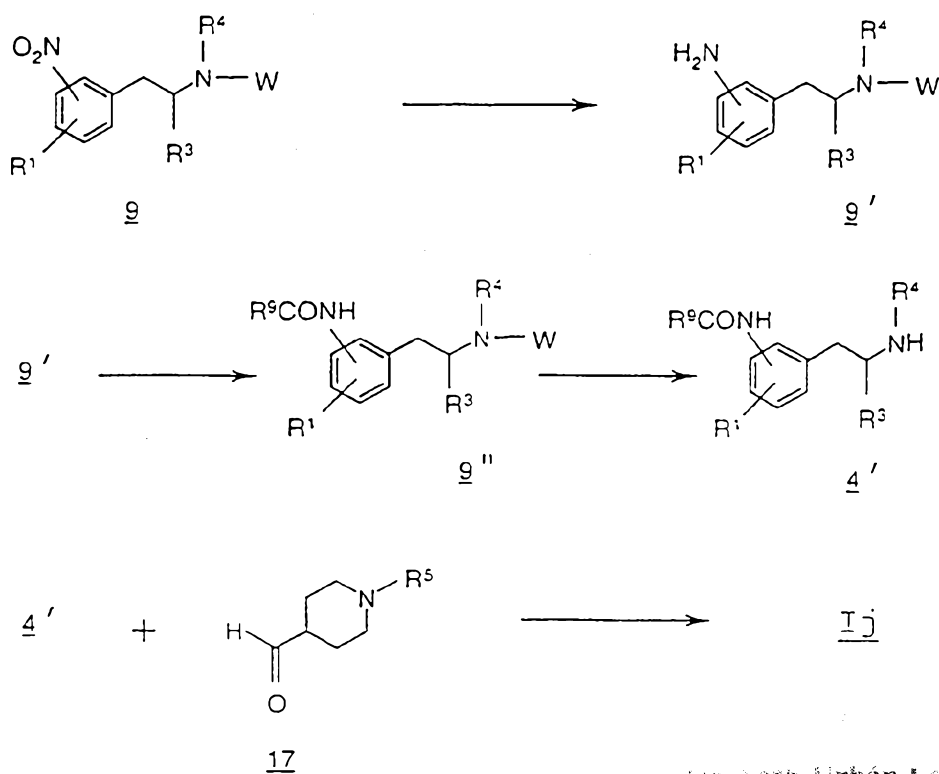
(a) reakcióút



(b) reakcióút



(c) reakcióút



Dr. Tóth-Urbán László

ügyvéd

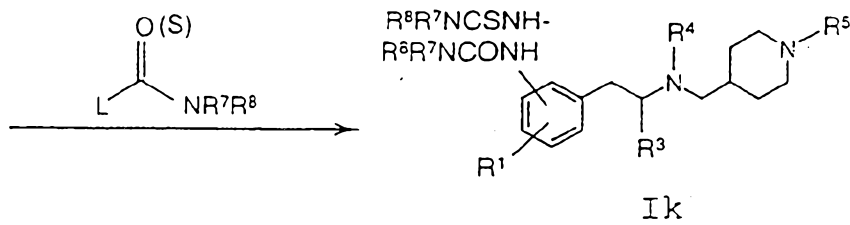
1093 Budapest, Közvásár utca 24. I. 11/a.

Adószám: 41462056-2-43

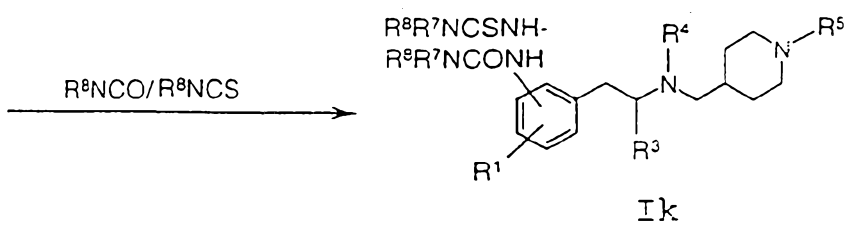
OTP számlaszám: 11705908-20145419

M-reakcióséma

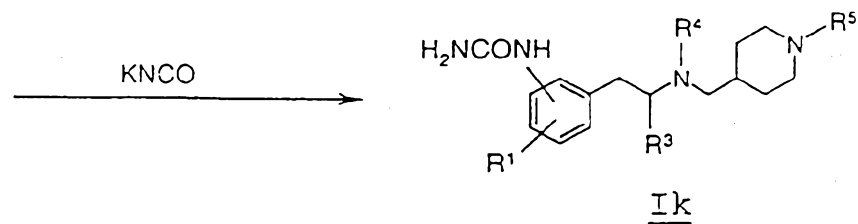
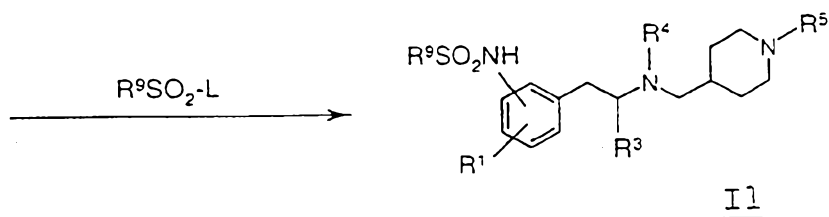
(a) reakcióút

Ii

(b) reakcióút

Ii

(c) reakcióút

IiN-reakciósémaIi

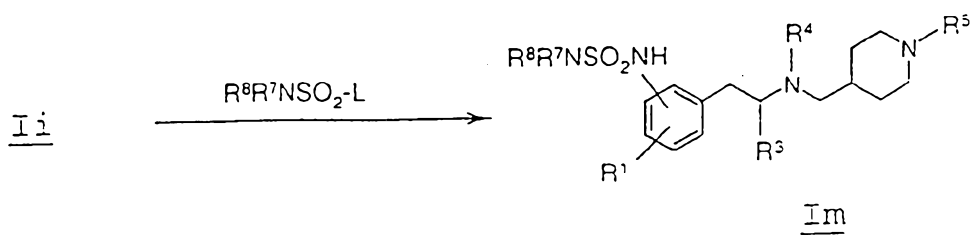
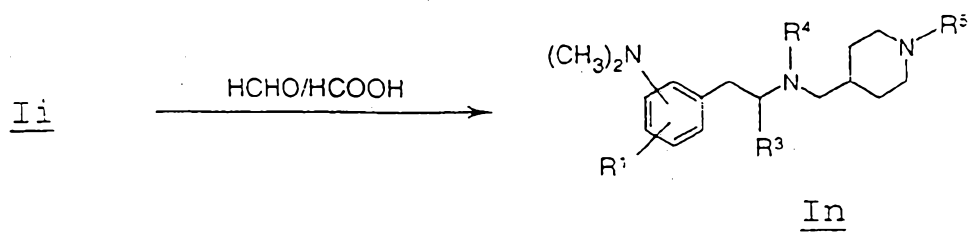
Dr. Tóth-Urban László

ügyvéd

1093 Budapest, Közvásár utca 11/a.

Adószám: 41462056-2-43

OTP számlaszám: 11705008-20145419

O-reakciósémaP-reakcióséma

Dr. Toti-Urbán László

ügyvéd

1093 Budapest, Közvásárosok útja 11/a.

Adószám: 41462056-2-43

OTP számszám: 11705008-20145419