(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

219 586 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 03826
(22) A bejelentés napja: 1994. 08. 15.
(30) Elsőbbségi adatok:
9317104.9 1993. 08. 17. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/GB 94/01777
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/05377

(40) A közzététel napja: 1997. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 2001. 05. 28.

(51) Int. Cl.[7]

C 07 D 413/04
C 07 D 401/04
A 61 K 31/445
A 61 K 31/454
A 61 K 31/505
A 61 K 31/535
A 61 K 31/551
A 61 K 31/553
A 61 P 11/06

(72) Feltaláló:
Miller, Scott Carson, Wilmington, Delaware (US)

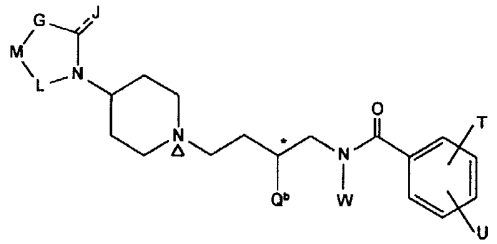
(73) Szabadalmas:
AstraZeneca AB, Södertälje (SE)

(74) Képviselő:
dr. Jalsovszky Györgyné
és dr. Tóth-Urbán László ügyvédek, Budapest

(54) **Neurokinin-antagonistákként felhasználható 4-szubsztituált piperidinszármazékok, eljárás előállításukra és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények**

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű vegyületekre – a képletben
Q^b jelentése egy vagy két halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,
T és U jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport,
W jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,
G jelentése egyszeres kötés,
J jelentése oxo- vagy tioxocsoport,
M jelentése oxicsoport vagy $-NR^{12}-$ általános képletű csoport, ahol
R^{12} jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy $R^aOC(=O)CH_2-$ vagy $R^bR^cNC(=O)CH_2-$ általános képletű csoport, és az utóbbiakban
R^a 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent, és
R^b és R^c egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1–3 szénatomos alkilcsoportot vagy benzilcsoportot jelent, és
L etilén-, trimetilén- vagy tetrametiléncsoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy két metilcsoport kapcsolódhat –
valamint az (I) általános képletű vegyületeknek a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjaira; ezek gyógyászatilag alkalmazható sóira, és a felsoroltak előállítására vonatkozik.



(I)

HU 219 586 B

A leírás terjedelme 26 oldal (ezen belül 6 lap ábra)

A találmány új, gyógyhatású heterociklusos vegyületekre, közelebbről új 4-szubsztituált piperidinszármazékokra vonatkozik, amelyek a tachykininek közé tartozó, neurokininek néven ismert endogén neuropeptidek farmakológiai hatását gátolják, és hatásukat elsősorban a neurokinin 2 (a továbbiakban: NK2)-receptoron fejtik ki. Az új gyógyhatású heterociklusos vegyületek mindazon a területen hasznosíthatók, ahol ilyen gátlóhatás előidézésére van szükség. Ezek a vegyületek például olyan betegségek (így az asztma és a hasonló állapotok) kezelésében hasznosíthatók, amelyekben NK2-receptor szerepet játszik. A találmány tárgyát képezik az új heterociklusos vegyületeket tartalmazó, a fenti kezelések elvégzésére alkalmas gyógyászati készítmények, valamint a készítmények felhasználása, továbbá az új gyógyhatású heterociklusos vegyületek előállítására alkalmas eljárások és közbenső termékek.

Az emlősneurokininek közé tartoznak a központi és a perifériális idegrendszerben található peptidneurotranszmitterek. A három fő neurokinin a P-szubsztancia (SP), a neurokinin-A (NKA) és a neurokinin-B (NKB). Legalább az NKA-nak az N-terminális molekularészen meghosszabbított formái is vannak. A három fő neurokinin számára legalább három receptortípus ismert. Ezeket a receptorokat – az SP, NKA, illetve NKB neurokininagonistákra vonatkoztatott relatív szelektivitásuk alapján – a neurokinin–1 (NK1)-, neurokinin–2 (NK2)-, illetve neurokinin–3 (NK3)-receptorok osztályába sorolják. A perifériás idegrendszerben az SP és az NKA a C-afferens érzőneuronokban helyezkedik el (ezen neuronok jellemzője, hogy velőtlen idegvégződéseik, úgynevezett C-rostjaik vannak), és az említett neuronok szelektív depolarizálásának vagy a C-rostok szelektív ingerlésének hatására szabadulnak fel. A C-rostok a légúti felhámban helyezkednek el. Ismert, hogy a tachykininek által kifejtett jellegzetes hatások és számos, az asztmásokon észlelt tünet között nyilvánvaló párhuzamosság mutatható ki. Az emlősök légútjaiban felszabadult vagy odajuttatott tachykininek hatására hörgő-összehúzódás, fokozott mikrovaszkuláris permeabilitás és értágulás lép fel, és a hízósejtek aktiválódnak. Ennek megfelelően a tachykininek részt vesznek az asztma kórfolyamatában és az asztmásokon észlelt légúti hiperreakciókban; következésképpen a felszabadult tachykininek hatásainak gátlása hasznos lehet az asztma és a hasonló állapotok kezelésében.

Korábban már ismertettek peptid típusú NK2-antagonistákat. Így például az L–659.877 kódjelű gyűrűs hexapeptidet szelektív NK2-antagonista hatású anyagként írták le. A szakirodalomban nem peptid típusú NK2-antagonistákat is ismertettek, amelyek közül a 428 434, 474 561, 512 901, 512 902, 515 240 és 559 538 számú közzétett európai szabadalmi bejelentésekben leírt piperidinszármazékokat említjük meg. Piperidin típusú NK2-antagonistákat ismertet továbbá a WO 94/10146 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés.

Munkánk során új, nem peptid típusú NK2-antagonistákat ismertünk fel, és ez a felismerés képezi a találmány alapját. A találmány egyrészről 4-szubsztituált piperidinoszármazékokra vonatkozik, amelyek 4-es helyzetű szubsztituensként a későbbiekben meghatározott, nitrogénatomon keresztül kapcsolódó heterociklusos csoportot hordoznak. Felismertük például, hogy az 1. példában leírt 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidino-vegyület mind a későbbiekben ismertetendő, in vitro körülmények között végzett szűrővizsgálatban („A" vizsgálat), mind pedig a funkcionális vizsgálatban („B" vizsgálat) erős NK2-antagonista hatást fejt ki.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre – a képletben

Q^b jelentése egy vagy két halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

T és U jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport,

W jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,

G jelentése egyszeres kötés,

J jelentése oxo- vagy tioxocsoport,

M jelentése oxicsoport vagy $-NR^{12}-$ általános képletű csoport, ahol

R^{12} jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy $R^aOC(=O)CH_2-$ vagy $R^bR^cNC(=O)CH_2-$ általános képletű csoport, és az utóbbiakban

R^a 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent, és

R^b és R^c egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1–3 szénatomos alkilcsoportot vagy benzilcsoportot jelent, és

L etilén-, trimetilén- vagy tetrametiléncsoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy két metilcsoport kapcsolódhat –

valamint az (I) általános képletű vegyületeknek a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjaira; továbbá az (I) általános képletű vegyületek és N-oxidjaik gyógyászatilag alkalmazható sóira vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikusan szubsztituált szénatomot tartalmaznak, ennek megfelelően ezek a vegyületek optikailag aktív, racém és/vagy diasztereoizomer formákban különíthetők el. Az (I) általános képletű vegyületek tautomer módosulatok formájában is létezhetnek, illetve egyes (I) általános képletű vegyületeknek polimorf módosulatai is lehetnek. A találmány az (I) általános képletű vegyületek NK2-antagonista tulajdonságokkal rendelkező összes lehetséges racém, optikailag aktív, diasztereomer, tautomer, polimorf vagy sztereoizomer formájára kiterjed. A vegyületek optikailag aktív formái szakember számára jól ismert módszerekkel (például a racém vegyületek rezolválásával vagy optikailag aktív kiindulási anyagok felhasználásával) alakíthatók ki, és a vegyületek NK2-antagonista tulajdonságai a későbbiekben ismertetendő standard farmakológiai vizsgálatokkal határozhatók meg. Esetenként előnyös lehet az (I) általános képletű vegyületeket az egyik enantiomert például legalább 95%-os, 98%-os vagy 99%-os fölöslegben tartalmazó anyagok formájában felhasználni. Továbbá esetenként előnyös lehet az (I) általános képletű vegyületeket olyan anyagok formájában felhasználni, amelyek például legalább 95%, 98% vagy 99% mennyiségben a képleten csillaggal megjelölt szénatomon (S)-konfigurációjú izomerből állnak.

A jelen leírásban az általános „1–3 szénatomos alkilcsoport" megjelölésen az egyenes és elágazó láncú alkilcsoportokat egyaránt értjük. Az egyedi alkilcsoportok megnevezésekor azonban külön utalunk az esetleges láncelágazásra; így például a „propilcsoport" megjelölés csak az egyenes láncú, míg az „izopropilcsoport" megjelölés csak az elágazó láncú csoportot jelenti. Hasonlóan értelmezzük az egyéb általános megjelöléseket is (például az „alkoxi", „alkanoil" és hasonló megjelöléseket). A „halogénatom" megjelölésen fluor-, klór-, bróm- és jódatomot értünk.

Az 1–3 szénatomos alkilcsoport például metil- vagy etilcsoport lehet.

Q például 3,4-diklór-fenil-csoportot jelenthet.

Az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képezik azok, amelyekben R^{12} hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot, T és U hidrogénatomot, W pedig metilcsoportot jelent, valamint a vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói.

Előnyöseknek bizonyultak a következő (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik:

(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid,

(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid,

(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(3-etil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid, és

(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-etil-benzamid.

Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselőit a példákban soroljuk fel.

A gyógyászatilag alkalmazható sók élettanilag elfogadható aniont képező savakkal képezett sók lehetnek. A gyógyászatilag alkalmazható sók közé tartoznak például az élettanilag elfogadható aniont szolgáltató erős szervetlen vagy szerves savakkal, így sósavval, kénsavval, foszforsavval, metánszulfonsavval vagy p-toluolszulfonsavval képezett sók.

A találmány szerinti vegyületek előállítására többek között a kémiai gyakorlatból a rokon szerkezetű heterociklusos vegyületek előállítására ismert módszereket alkalmazhatjuk. A találmány tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű vegyületek, az (I) általános képletű vegyületeknek a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjai, és az (I) általános képletű vegyületek és N-oxidjaik gyógyászatilag alkalmazható sói előállítására alkalmas eljárások, és az eljárásokban felhasználható közbenső termékek is. Az (I) általános képletű vegyületek előállítására példaként a következő eljárásokat ismertetjük. A felsorolandó képletekben – ha mást nem közlünk – az általános szimbólumok jelentése a fenti.

a) Egy (II) általános képletű piperidinvegyületet a reduktív alkilezés körülményei között egy (IV) általános képletű aldehiddel alkilezünk, vagy egy (V) általános képletű – a képletben Y kilépőcsoportot jelent – alkilezőszerrel reagáltatunk. Az Y kilépőcsoport jellemzően például jódatom, brómatom, metánszulfonát, p-toluolszulfonát- vagy trifluor-metánszulfonát-csoport lehet. Az alkilezést előnyösen a reduktív alkilezések szokásos körülményei között – például az 1. példában leírtak szerint – végezzük úgy, hogy savkatalizált reakcióban imminiumsót képezünk, amit magában a reakcióelegyben redukálunk nátrium-ciano-bór-hidriddel, alkoholos oldószerben.

b) Egy (III) általános képletű vegyületet egy alkalmas diaktivált szénsavszármazékkal vagy diaktivált tiokarbonil-vegyülettel ciklizálunk. Diaktivált szénsavszármazékokként például 1,1'-karbonil-diimidazolt, klór-hangyasav-észtereket (így klór-hangyasav-metil-, -etil- vagy -fenil-észtert), szénsav-diésztereket, továbbá foszgént, difoszgént és trifoszgént használhatunk. Diaktivált tiokarbonil-vegyületekként például 1,1'-tiokarbonil-di-2(1H)-piridont, 1,1'-tiokarbonil-diimidazolt, klór-ditiohangyasav-fenil-észtert és tiofoszgént alkalmazhatunk. A gyűrűzárást rendszerint közömbös oldószer, például kloroform, tetrahidrofurán vagy toluol jelenlétében, körülbelül szobahőmérséklet és a reakcióelegy visszafolyatási hőmérséklete közötti hőmérsékleten (például a 3. példában leírtak szerint) végezzük. Ha diaktivált szénsavszármazékként vagy diaktivált tiokarbonil-vegyületként savkloridot használunk, a gyűrűzárás reakcióelegyéhez savmegkötő szerként előnyösen bázist, például trietil-amint adhatunk.

c) Egy (VIII) általános képletű amint egy alkalmas savkloriddal reagáltatunk. A reakciót inert oldószerben, például tetrahidrofuránban, dietil-éterben, toluolban, kloroformban vagy diklór-metánban, –78 °C és 100 °C közötti, előnyösen –20 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre. A reakciót például a 17. példában leírtakhoz hasonló körülmények között végezhetjük.

d) Egy (VIII) általános képletű amint egy alkalmas reakcióképes karbonsavszármazékkal reagáltatunk. A reakciót inert oldószerben, például tetrahidrofuránban, dietil-éterben, toluolban, kloroformban vagy diklór-metánban, –78 °C és 100 °C közötti, előnyösen –20 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, megfelelő aktiválószer, például 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodiimid-hidroklorid jelenlétében hajthatjuk végre. A reakciót például a 20. példában leírtakhoz hasonló körülmények között végezhetjük.

e) Az (I) általános képletű vegyületeknek a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjai előállítására az (I) általános képletű vegyületeket a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon oxidáljuk. A reakciót szokásos módon végezhetjük; oxidálószerként például metanolos közegben hidrogén-peroxidot, perecetsavat, inert oldószerben (így diklór-metánban) 3-klór-peroxibenzoesavat, vagy acetonos közegben dioxiránt használhatunk. A reakciót például a 21. példában ismertetett körülmények között végezhetjük.

f) Az M csoportban R^{12} helyén 1–3 szénatomos alkilcsoportot, $R^aOC(=O)CH_2-$ csoportot vagy $R^bR^cNC(=O)CH_2-$ csoportot hordozó (I) általános képletű vegyület előállítására a megfelelő, az M csoportban R^{12} helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületet alkalmas alkilezőszerrel alkilezzük. Az alkilezést inert oldószerben, például tetrahidrofuránban, dietil-éterben, toluolban vagy 1,2-dimetoxi-

etánban, –78 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten (előnyösen 0–50 °C-on), megfelelő bázis jelenlétében hajthatjuk végre. A reakciót például a 22. példában leírt körülmények között végezhetjük.

Esetenként előnyös, ha a fentiekben ismertetett folyamatok vagy azok egy része alatt az érzékeny csoportokat védőcsoportokkal védjük. Ezeket a védőcsoportokat például a végtermék kialakításakor távolíthatjuk el.

Kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületeket vagy azok N-oxidjait élettanilag elfogadható elleniont szolgáltató savval reagáltatva vagy más alkalmas módon a megfelelő, gyógyászatilag alkalmazható sókká alakíthatjuk.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek egyes esetleges szubsztituenseit a fent ismertetett eljárások végrehajtása előtt és/vagy közvetlenül ezután bevihetjük a molekulába az aromás vegyületek szokásos szubsztitúciós reakcióival, illetve kialakíthatjuk a molekulán lévő más csoportok módosításával. Ezek a megoldások is a találmány szerinti eljárások közé tartoznak. Ilyen reakció, illetve csoportmódosítás például a nitrocsoportok vagy halogénatomok bevitele, illetve a nitrocsoport redukciója. Az adott reakciókhoz szükséges reagensek, valamint az alkalmazandó reakciókörülmények szakember számára jól ismertek.

A fenti eljárásokhoz szükséges kiindulási anyagokat – amennyiben azok a kereskedelmi forgalomban nem szerezhetők be – a heterociklusos vegyületek kémiájából ismert, standard módszerekkel, a rokon szerkezetű vegyületek előállítására alkalmas eljárásokkal, illetve a fent ismertetett, valamint a példákban ismertetendő eljárásokkal analóg módszerekkel állíthatjuk elő. A kiindulási anyagok, valamint azok előállítása is a találmány tárgyát képezi.

A (III), (IV) és (V) általános képletű kiindulási anyagok előállításában előnyösen alkalmazhatók közbenső termékekként a (VI) általános képletű alkoholok. Egy Q^b helyén 3,4-diklór-fenil-csoportot tartalmazó (VIc) általános képletű alkohol előállítását az 1. példa a)–f) lépése, míg a megfelelő optikailag aktív alkohol előállítását a 2. példa a)–e) lépése ismerteti. A kapott (VI) általános képletű alkoholokat ezután a megfelelő (IV) általános képletű aldehidekké oxidálhatjuk [az oxidációt például az 1. példa g) lépésében leírtak szerint, oxalil-klorid, dimetil-szulfoxid és trietil-amin felhasználásával, vagy a 2. példa f) lépésében leírtak szerint, Dess–Martin-perjodinán (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzjodoxol-3(1H)-on) felhasználásával végezhetjük], vagy ismert módon (V) általános képletű alkilezőszerekké alakíthatjuk. A (IV) általános képletű aldehideket a 3. példa a)–e) lépésében leírtakhoz hasonlóan alakíthatjuk át a megfelelő (III) általános képletű aminokká. A (IV) általános képletű aldehidekből az 1. példában leírtakhoz hasonlóan (VII) általános képletű piperidonokat képezhetünk; és a (III) általános képletű aminokat HM–L–NH_2 általános képletű aminok (VII) általános képletű piperidonokkal végzett reduktív alkilezésével alakíthatjuk ki. Az utóbbi reakciót például az 1. példa h) lépésében vagy a 3. példa a)–e) lépésében leírtakkal analóg módon végezhetjük.

A (II) általános képletű kiindulási piperidinvegyületek előállításához a reduktív alkilezésben az 1-es helyzetben védett 4-piperidonvegyületeket használhatunk, majd a kapott terméket a találmány szerinti (b) eljárásnál leírtakhoz hasonló körülmények között ciklizáljuk, végül a védőcsoportot alkalmas módon lehasítjuk [például az 1. példa h)–j) lépésében leírtakat követhetjük]. A (II) általános képletű kiindulási piperidinvegyületeket általában az 1-es helyzetben védett 4-amino-piperidin- vagy 4-piperidonvegyületekből alakíthatjuk ki ismert szintézismódszerekkel.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a kiindulási anyagok előállítására számos szintézismód alkalmas, és a kiindulási anyagok, illetve a találmány szerinti végtermékek előállításához vezető reakcióutakat az adott körülményeknek (például a szintézismódnak és a jelen lévő csoportoknak) megfelelően módosíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek élettani hatásait standard farmakológiai és klinikai módszerekkel vizsgáltuk. Az egyes vizsgálati módszereket az alábbiakban ismertetjük.

„A" vizsgálat

Neurokinin A (NKA) receptorokhoz kötődésének vizsgálata

A vegyületeknek az NKA NK2-receptorokhoz kötődését antagonizáló hatását egéreritroleukémia (MEL)-sejtekben kifejezett humán NK2-receptorok felhasználásával vizsgáltuk. A vizsgálatokhoz MEL-sejthártyákat (MELM) használtunk, amelyek nagy affinitású és szelektív NK2-receptorokat hordoznak. A vizsgálatokat a következőképpen végeztük:

Az 1. ábra a pMEG3/hNK2R MEL-sejt-kifejező vektorszerkezet kialakítását mutatja be.

A 2. ábra a GSE1417/hNK2R kifejező vektorszerkezet kialakítását mutatja be.

A 3. ábra a humán NK2-receptor MEL C88 sejtekben való kifejezését mutatja be.

Humán NK2-receptor (hNK2R) kifejezése MEL-sejtekben:

A heterológ fehérjéknek egéreritroleukémia (MEL)-sejtekben való kifejezésére a humán globin lokusz kontrollrégiót (LCR) alkalmazzák [F. Grosveld és munkatársai: Cell *51,* 975–985 (1987)]. A cDNS-eket a humán β-globinpromotor és a humán β-globingén második intronja közé illesztik be, és ezt a kifejezőkazettát az LCR-től lefelé elhelyezve MEL-sejtekbe transzfektálják [M. Needham és munkatársai: Nucl. Acids Res. *20,* 997–1003 (1992)]. A humán NK2-receptor cDNS-t [A. Graham és munkatársai: Biochem. Biophys. Res. Commun. *177* 8–16 (1991) emberi tüdő-RNS-ből különítettük el polimeráz-láncreakcióval, és meghatároztuk a DNS-szekvenciáját. A humán NK2-receptor-cDNS-t a β-globinpromotort és a humán β-globingén 3'-részét tartalmazó ingázóvektorba (pMEG3) szubklónoztuk (lásd az 1. ábrát). A humán NK2-receptor cDNS-t Eco 0109-cel (5'-vég) és BamHI-gyel (3'-vég) hasítottuk. A hNK2R cDNS-fragmenshez belső HindIII helyet és a 3'-végen Eco 0109 helyet tartalmazó oligonukleotidkapcsolás-adaptert ligáltunk. A felső oligonukleotid szálszekvenciája 5'd(GCGCAAGCTTATGGG) (1. számú

szekvencia), az alsó oligonukleotid szálszekvenciája pedig 5'd(GTCCCCATAAGCTTGCGC) (2. számú szekvencia) volt. Ezeket egyesítettük, és ismert módszerekkel a hNK2R-fragmenshez ligáltuk. HindIII-mal végzett hasítás után a kapott fragmenst a pMEG3 ingázóvektor polikapcsolójában lévő HindIII és BamHI helyekbe klónoztuk. A kialakult pMEG3/hNK2R szerkezetet restrikciós feltérképezéssel és a cDNS/vektor 5'- és 3'-végkapcsolatainak szekvenciálásával igazoltuk. Ezt a szerkezetet ezután E. coli DH5α-ba transzformáltuk, és a plazmid-DNS-t ismert módon elkülönítettük. A plazmid-DNS szerkezetét restrikciós feltérképezéssel és DNS-szekvenciálással igazoltuk. Ezután a β-globinpromotort, a humán NK2-receptor-cDNS-t és a 3' β-globingén-fragmenst tartalmazó ClaI/Asp718 kazettát kivágtuk, és az LCR-től lefelé a pGSE1417 plazmidba szubklónoztuk (lásd a 2. ábrát). A pMEG3/hKNK-2R szerkezetet ClaI-gyel és Asp718-cal hasítottuk, és közvetlenül a GSE1417 kifejezővektor ClaI és Asp718 (az LCR 3'-vége) helyeibe klónoztuk. A kialakult GSE1417/hNK2R (13,2 kb) szerkezetet restrikciós feltérképezéssel igazoltuk. Az E. coli DH5α-t transzformáltuk, és a rekombináns plazmidokat restrikciós feltérképezéssel azonosítottuk. MEL C88 sejteket [A. Deisseroth és munkatársai: Cell *15,* 55–63 (1978)] PvuI-el linearizált pGSE1417/humán NK2-receptor-DNS-sel elektroporáltuk [M. Antoniou: Methods Molecular Biology *7,* 421–434 (1991)]. Közvetlenül a transzfektálás után a sejteket táptalajjal 10^4 és 10^5 sejt/ml koncentrációra hígítottuk, és egy 24 mélyedéses lemez minden egyes mélyedésébe 1 ml-es alikvotokat töltöttünk. A stabil transzfektánsok kiválasztása céljából a sejtszuszpenzióhoz 24 órával a transzfektálás után 1 mg/ml koncentráció eléréséig G418-at adtunk. 7–10 nappal a szelekciós közeg beadása után az egyedi klónokat kiemeltük, vagy azok egyesítésével populációkat képeztünk. A transzfektált MEL/humán NK2-receptor-sejtvonal elkülönítésének műveleteit a 3. ábra szemlélteti. A kifejeződés tanulmányozása céljából a sejteket 4 napig exponenciális növekedési szakaszban tartottuk, majd a differenciálódás – következésképpen a kifejeződés – indukálására az elegyhez 2 térfogat% végső koncentráció eléréséig dimetil-szulfoxidot adtunk. 4 nappal az indukció után az elegyből mintákat vettünk az mRNS és NKA kötődésének vizsgálatára. Az eredmények azt mutatták, hogy a ≠1 klón fejezi ki a hNK2R-t a legmagasabb szinten. Ezt a klónt többszöröztük, majd ismert módon, 20 liter/hónap méretben fermentáltuk, és a következőkben ismertetendő „A" vizsgálatban használtuk fel.

Nagy affinitású NK2-receptorokat tartalmazó MEL-sejtekből membránpreparátumokat (MELM) készítettünk. A preparátumok készítésekor D. Aharony és munkatársai módszerét [Neuropeptides *23,* 121–130 (1992)] követtük, a következő kis eltérésekkel: (1) a homogenizáláshoz felhasznált pufferoldathoz 1 mmol jód-acetamidot is adtunk; (2) a homogenizálást a fenti közleményben leírtak szerint végeztük, de rövidebb ideig (egyszer 10 másodperc), és kisebb sebességgel (ülepítés 10); és (3) a KCl/EDTA-val való egyensúlyba hozást elhagytuk. Egy tipikus preparátumban a ^{3}H-NKA (2,5 nanomol) nagymértékben specifikusan (88±4%) és a fehérjekoncentrációtól lineárisan függő módon kötődött a MELM-hoz, és még 26 μg fehérje/ml koncentrációnál is szignifikáns kötődést észleltünk. Az egyensúlyi-kiszorítási kísérletek szerint a nagy affinitású, nagy sűrűségű receptorokhoz való kötődés kötési állandója K_D=1187 nanomol volt; B_{max}=2229 fitomol/mg fehérje.

A radioaktív ^{3}H-neurokinin A-ligandumot (^{3}H–NKA, [4,5-^{3}H-Leu^9]-NKA formájában) a Cambridge Research Biochemicals szintetizálta részünkre; az anyag 95%-osnál nagyobb tisztaságú volt. Megismételt HPLC-vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy a ligandum megfelelő körülmények között (szilanizált fiolákban, 0,2% merkapto-etanol jelenlétében, argonatmoszférában) tárolva stabil. A receptorkötődés vizsgálata során bomlást vagy metabolizmust sem észleltünk.

A mérés során az inkubáláshoz a következő összetételű pufferoldatot használtuk: 50 mmol Trisz-HCl (pH 7,4), 5 mmol Mg^{2+}, 100 μmol tiorfán, 1 nanomol ^{3}H-NKA, 0,02 tömeg/térfogat% BAS, 30 mmol K^+ és 300 μmol ditiotreit. A membránfehérje koncentrációját körülbelül 0,05–0,025 mg/kémcső értékre állítottuk be. A nem specifikus kötődést rutinszerűen 1 μmol NKA felhasználásával határoztuk meg. Az egyes kémcsövekbe a következő anyagokat töltöttük: 150 μl inkubációs pufferoldat, 20 μl ^{3}H-NKA, 20 μl vizsgálandó vegyület (vagy NKA vagy pufferoldat) és 125 μl membránszuszpenzió. A reakciót a membránszuszpenzió hozzáadásával indítottuk be. A kémcsövek tartalmát rázatott vízfürdőn, 25 °C-on 60 percig inkubáltuk. A reakció leállítására a kémcsövek tartalmát 10 ml jéghideg 50 mmol-os Trisz-HCl pufferoldattal Brandel típusú sejtgyűjtő készülékbe mostuk be; a készülékben a membránok felfogására előzetesen szobahőmérsékleten legalább 4 órán át 0,01 tömeg/térfogat%-os poli(etilén-imin)-oldatban áztatott Whatman GF/B szűrőket használtunk. A szűrőket szcintillációs számlálófiolákba helyeztük, és a radioaktivitást Beckman LS6000LL típusú szcintillációs számlálóval mértük. A kapott értékekből ismert módon kiszámítottuk a kötési állandót (K_i), amit rendszerint több mérés átlagértékeként adtuk meg. A K_i-értékek negatív logaritmusukká alakíthatók, így a kötődés a $-\log$ moláris K_i-értékkel (azaz a pK_i-értékkel) is jellemezhető.

Ebben a vizsgálatban az L-659.877 jelű standard vegyület IC_{50}-értékét (a ^{3}H-NKA MELM-hez kötődését 50%-ban gátló dózis) 30 nanomólnak találtuk. A hatóanyagok NK2-receptorokhoz való kötődésének szelektivitását úgy vizsgálhatjuk, hogy standard mérési módszerekkel (például tríciumozott SP-származékot és NK1-receptorokra szelektív szövetpreparátumot, vagy tríciumozott NKB-származékot és NK3-receptorokra szelektív szövetpreparátumot felhasználva) meghatározzuk a vegyület más receptorokhoz való kötődését is.

„B" vizsgálat

Tengerimalacokon végzett vizsgálat

A következőkben ismertetendő vizsgálatban agonistaként NKA-t vagy [β-Ala^8]-NKA(4–10)-et használtunk. A választott agonistát a következőkben AG-vel jelöljük. A vegyületeknek az AG tüdőszövetekre kifejtett

hatását antagonizáló képességét tengerimalaclégcsőpreparátumon vizsgáltuk a következő módszerrel:

Hím tengerimalacokat tarkójukra irányított erős légfúvással leöltünk. Az állatok légcsövét eltávolítottuk, a fölösleges szöveteket lenyírtuk, és a légcsövet két szegmensre vágtuk szét. Az egyes szegmenseket gyűrű formájában, rozsdamentes acél kengyelek között egy vízcirkulációs fűtőköpennyel ellátott edénybe töltött, 37,5 °C-os szövetfürdőbe függesztettük. A szövetfürdő a következő összetételű fiziológiás sóoldat volt: 119 mmol NaCl, 4,6 mmol KCl, 1,8 mmol $CaCl_2$, 0,5 mmol $MgCl_2$, 1 mmol NaH_2PO_4, 25 mmol $NaHCO_3$, 11 mmol glükóz, 0,001 mmol tiorfán és 0,005 mmol indometacin. A szövetfürdőbe folyamatosan 95% oxigén és 5% szén-dioxid keverékét buborékoltattuk. Az egyes szövetpreparátumokra 1 g kezdeti feszítőerőt gyakoroltunk, amit az egyensúlyba jutás időtartama alatt (0,5–1,5 órán át, más hatóanyagok beadagolása előtt) folyamatosan fenntartottunk. Az összehúzódásokat Grass FT–03 típusú erőátviteli eszközzel ellátott Grass típusú poligráfon mutattuk ki.

A szöveteket egy-egy dózisban adott 10 nanomol AG-vel ingereltük. Az egyes ingerlések közé 30 perces időközöket iktattunk be, és ezalatt a szöveteket mostuk, és a tenziót az alapértékre hagytuk visszatérni. Az AG-vel kiváltott összehúzódások nagysága két ingerlés után állandó értéket ért el. A vegyületeknek az AG-re adott reakció mértékét gátló hatását úgy vizsgáltuk, hogy az AG-vel végzett harmadik vagy további ingerlések előtt 15 perccel hozzáadtuk a szövetfürdőhöz a vizsgálandó vegyületet, majd újból mértük az összehúzódásokat. A hatóanyag jelenlétében AG-vel kiváltott összehúzódás mértékét az AG-vel (hatóanyag távollétében) végzett második kezeléskor kapott összehúzódás mértékével vetettük egybe. Ezt a második összehúzódási reakciót 100%-nak tekintve kiszámítottuk az összehúzódásokat statisztikusan szignifikáns ($p<0,05$) mértékben gátló vegyületek gátlási %-át.

A vegyületek hatásosságának jellemzésére az alábbi egyenlet segítségével minden egyes vizsgált koncentrációra kiszámítottuk a látszólagos disszociációs állandókat (K_B):

$$K_B=[\text{antagonista}]/(\text{dózisarány}-1),$$

ahol dózisarányon a következő kifejezést értjük:
antilog[(AG–log moláris EC_{50} hatóanyag nélkül) – (AG–log moláris EC_{50} hatóanyag jelenlétében)]
A K_B-értékek negatív logaritmusukká alakíthatók, és –log moláris K_B (azaz pK_B)-egységekben is kifejezhetők.

A hatás értékelésére légcsőgyűrűpárok felhasználásával a vizsgált vegyület (hatóanyag) jelenlétében és távollétében felvettük az AG teljes koncentráció/reakció görbéjét (inkubálási időtartam: 30 perc), és minden görbén – az AG-re adott maximális reakcióhoz viszonyítva – meghatároztuk az 50%-os hatáshoz tartozó hatóanyagkoncentrációt. Az így kapott EC_{50}-értékeket negatív logaritmusukként (–log moláris EC_{50}) fejeztük ki. Az AG-re adott maximális összehúzódási reakciók számszerűsítésére az AG-re adott maximális reakciót a kezdeti egyensúlyba jutási időszak után beadagolt 30 μmol karbachol által előidézett összehúzódás %-ában fejeztük ki. Azokra a vegyületekre, amelyek statisztikusan szignifikáns mértékben ($p<0,05$) csökkentették az AG-re adott maximális reakciót, a kezeletlen szövetpreparátum-párokon karbachollal előidézett összehúzódásra vonatkoztatott %-os reakciót 100%-nak tekintve kiszámítottuk a %-os gátlás értékét.

A vegyületek klinikai körülmények között jelentkező hatását ismert módszerekkel vizsgálhatjuk. Így például a vegyületek asztmás vagy asztmaszerű állapotok megelőzésében vagy kezelésében való hatásosságának kimutatására tünetkeltőként hideg levegőt vagy allergént lélegeztethetünk be, és standard tüdővizsgálatokkal, például FEV_1-vizsgálattal (erőltetett kilégzés térfogata 1 másodperc alatt) vagy FVC-vizsgálattal (erőltetett vitális kapacitás), majd az eredmények standard matematikai statisztikai elemzésével értékelhetjük az aktivitást.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy az „A" vagy „B" vizsgálatban mutatkozó hatásosság nem korlátozódik az asztmaellenes hatásra, hanem inkább azt jelzi, hogy a vegyület általános NKA-antagonista hatással rendelkezik. A vizsgált vegyületek az „A" vizsgálatban általában statisztikusan szignifikáns hatást mutattak, és K_i-értékük 1 μmol vagy annál jóval kisebb volt. Így például a 2. példában ismertetett vegyület K_i-értéke 4,1 nanomol volt. A „B" vizsgálatban a vegyületek pK_B-értékét jellemzően 5-nek vagy annál nagyobbnak találtuk. Így például a 2. példában ismertetett vegyület pK_B-értéke 8,7 volt. Megjegyezzük, hogy esetenként nincs közvetlen korreláció az „A" vizsgálatban mért K_i-érték és a más módszerrel meghatározott aktivitási jellemzők (például a „B" vizsgálattal meghatározott pK_B-érték) között.

Miként már közöltük, a találmány szerinti vegyületek NKA-antagonista hatással rendelkeznek. Ennek megfelelően a vegyületek az NKA hatásainak (ami például hörgő-összehúzódásban, fokozott mikrovaszkuláris permeabilitásban, értágulásban és a hízósejtek aktiválásában nyilvánulhat meg) legalább egyikét képesek antagonizálni. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületeknek, a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjaiknak, továbbá az (I) általános képletű vegyületek és N-oxidjaik gyógyászatilag alkalmazható sóinak felhasználása emberek vagy más emlősök olyan betegségeinek vagy rendellenes állapotainak (így például asztma vagy hasonló rendellenességek) kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, amely rendellenességek az NKA egy vagy több hatására vezethetők vissza, és ahol az NKA egy vagy több hatásának gátlására van szükség. A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületeknek, a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjaiknak, továbbá az (I) általános képletű vegyületek és N-oxidjaik gyógyászatilag alkalmazható sóinak felhasználása farmakológiai standardokként NKA-antagonista hatású új gyógyhatású anyagok felismerésére vagy diagnosztikai értékük minősítésére alkalmas új betegségmodellek vagy vizsgálatok kifejlesztésében és standardizálásában.

A fentiekben említett betegségek vagy rendellenes állapotok kezelésére a találmány szerinti vegyületeket rendszerint megfelelő gyógyászati készítmények formájában adjuk be. A gyógyászati készítmények hatóanyagokként (I) általános képletű vegyületeket, az (I) általános képletű vegyületeknek a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjait, vagy az (I) általános képletű vegyületek vagy N-oxidjaik gyógyászatilag alkalmazható sóit tartalmazzák, gyógyászatilag elfogadható hígítószerekkel és/vagy hordozóanyagokkal együtt, a kívánt adagolási módnak megfelelő készítmény formájában. Ezek a gyógyászati készítmények is a találmány tárgyát képezik. A gyógyászati készítmények szokásos gyógyszer-technológiai módszerekkel, szokásos excipiensek felhasználásával alakíthatók ki, és különféle gyógyszerformákra hozhatók. Az alkalmas gyógyszerformák közül példaként a következőket soroljuk fel: orálisan adagolható tabletták, kapszulák, oldatok és szuszpenziók; rektálisan adagolható kúpok; intravénás vagy intramuszkuláris infúzió vagy injekció formájában adagolható steril oldatok vagy szuszpenziók; aeroszolok vagy inhalálással beadagolható ködképző oldatok vagy szuszpenziók; vagy gyógyászatilag alkalmazható szilárd hígítószerekkel (például laktózzal) készített szippantóporok.

Orális adagolásra rendszerint legföljebb 250 mg (jellemzően 5–100 mg) (I) általános képletű vegyületet tartalmazó tablettákat használhatunk. Inhalációs adagolás esetén az (I) általános képletű vegyületeket a humán gyógyászatban például 5–100 mg-os napi dózisban adhatjuk be egy részletben, vagy 2–4 részletre elosztva. Hasonlóan, intravénás vagy intramuszkuláris injekció formájában való adagolásra általában legföljebb 10 tömeg% (jellemzően 0,05–5 tömeg%) (I) általános képletű vegyületet tartalmazó steril oldatokat vagy szuszpenziókat használhatunk.

Az (I) általános képletű vegyületek szükséges dózisa nyilvánvalóan az ismert irányadó tényezőktől, köztük az adagolás módjától, a kezelendő állapot súlyosságától, valamint a beteg méreteitől és korától függően változik. Rendszerint azonban az (I) általános képletű vegyületeket meleg vérűeknek (köztük embereknek) például 0,01–25 mg/kg-os (jellemzően 0,1–5 mg/kg-os) napi dózisnak megfelelő mennyiségben adjuk be. Megjegyezzük, hogy az (I) általános képletű vegyületek N-oxidjait, gyógyászatilag alkalmazható sóit és kvaterner ammóniumsóit rendszerint az (I) általános képletű vegyületekkel egyenértékű mennyiségben adagolhatjuk.

A találmányt az oltalmi kör korlátozása nélkül a következő példákkal szemléltetjük. Amennyiben a példákban mást nem közlünk,

(i) a műveleteket szobahőmérsékleten vagy környezeti hőmérsékleten, azaz 18–25 °C-on végeztük;

(ii) a szerves oldatokat vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk; az oldatok bepárlását forgó bepárlókészüléken, csökkentett nyomáson (600–4000 Pa, 4,5–30 Hgmm), legföljebb 60 °C fürdőhőmérsékleten végeztük;

(iii) a kromatografálást (gyorskromatografálás Still módszere szerint) Merck Art. 9385 típusú szilikagélen végeztük (gyártja az E. Merck cég, Darmstadt, Német Szövetségi Köztársaság); a „reverz fázisú szilikagél" megjelölésen „PREP–40–ODS" típusú adszorbenst, azaz oktadecil-szilánnal (ODS) bevont, 32–74 μ szemcseátmérőjű hordozót [a Bodman Chemicals cég (Aston, Pennsylvania, Amerikai Egyesült Államok) Art. 731740–100 katalógusszámú terméke] értünk; a vékonyréteg-kromatografálást (TLC) 0,25 mm vastag GHLF szilikagéllemezeken [az Analtech cég (Newark, Delaware, Amerikai Egyesült Államok) Art. 21521 katalógusszámú terméke] végeztük;

(iv) a reakciók menetét rendszerint vékonyréteg-kromatografálással követtük, ezért a közölt reakcióidők csak tájékoztató jellegűek;

(v) a közölt olvadáspontadatok korrigálatlan értékek; a megadott értékek az adott eljárással előállított termékekre vonatkoznak; esetenként polimorfia miatt az eltérő módon előállított/elkülönített anyagok olvadáspontja eltérő lehet;

(vi) a végtermékek NMR-spektrum-adatai megfeleltek a várt szerkezeteknek, és a vegyületek vékonyréteg-kromatográfiásan lényegében tiszták voltak;

(vii) a közölt hozamadatok csupán tájékoztató jellegűek, és nem jelentik szükségszerűen az elérhető maximumot;

(viii) az NMR-spektrumokat 300 MHz frekvencián, $CDCl_3$-oldószerben vettük fel, a kémiai eltolódásértékeket δ skálán, ppm egységekben adtuk meg tetrametilszilán (TMS) belső standardra vonatkoztatva; rendszerint csak a szerkezetre jellemző protonok adatait közöltük; AB-spektrumok esetén a közvetlenül észlelt eltolódásértékeket adtuk meg;

(ix) a csökkentett nyomásértékeket Pa egységekben, a megnövelt nyomásértékeket bar egységekben adtuk meg;

(x) a közölt oldószerarányok térfogatarányok;

(xi) a tömegspektrumokat 70 eV elektronenergiával, kémiai ionizációs (CI) módszerrel, az ionizációnak közvetlenül kitett mintán vettük fel; rendszerint csak az alaptömegre jellemző csúcsokat adtuk meg.

1. példa

N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-(4-/2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il/-piperidino)-butil]-N-metil-benzamid-hidroklorid előállítása

0,600 g 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin és 0,20 ml ecetsav 8 ml metanollal készített oldatához 0,823 g N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid 4 ml metanollal készített oldatát adtuk. 5 perc elteltével az elegyhez egy részletben 0,220 g nátrium-ciano-bór-hidrid 4 ml metanollal készített oldatát adtuk. A reakcióelegyet 3 órán át kevertük, majd híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítottuk, 30 percig kevertük, és diklór-metánnal extraháltuk. A szerves extraktumokat szárítottuk, bepároltuk, majd kromatografáltuk. Eluálószerként 98:2 és 90:10 között gradienszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. A kapott anyagot diklór-metánban oldottuk, és éteres hidrogén-klorid-oldatot hozzáadva leválasztottuk a termék hidrokloridsóját. Az elegyet bepároltuk, és a maradékot éjszakán át igen kis nyo-

mason tároltuk. 0,88 g cím szerinti vegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=504 (M+1).

Elemzés a $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3.1,20$ HCl képlet alapján:
számított: C: 56,96%, H: 5,92%, N: 7, 66%;
talált: C: 57,02%, H: 6,05%, N: 7, 62%.

A kiindulási anyagként felhasznált N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamidot a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-Bróm-2-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-etán előállítása:

1 liter dihidropirán és 10,0 g erősen savas ioncserélő gyanta 2 liter hexánnal készített oldatába mechanikus keverés közben, 1,5 óra alatt 985 g 2-bróm-etanolt csepegtettünk. A reagens beadagolása alatt az elegy belső hőmérsékletét hideg vízfürdőn való hűtéssel 35–40 °C-on tartottuk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük, majd kromatografáltuk. Eluálószerként 6 liter hexánt használtunk. Az eluátumot bepároltuk, és a kapott ámbraszínű folyadékot 5,16 cm hosszú Vigreux oszlopon keresztül desztilláltuk. A 75–95 °C (3300–4700 Pa) forráspontú anyagot összegyűjtöttük, és újra desztilláltuk. 1195,5 g cím szerinti étert kaptunk olaj formájában; forráspont: 80–90 °C/2666 Pa.

NMR-spektrum adatai: 4,68 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 1,75–1,50 (m, 6H).

b) α-[2-(Tetrahidropiran-2-il-oxi)-etil]-3,4-diklór-fenil-acetonitril előállítása:

Nátrium-hidrid (218,0 g 55%-os olajos szuszpenzió) 4 liter tetrahidrofuránnal készített, 10 °C-os oldatához jeges vízfürdőn való hűtés közben, 45 perc alatt 893,0 g 3,4-diklór-fenil-acetonitril 2 liter tetrahidrofuránnal készített oldatát adtuk. A kapott oldatot 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet jeges vízfürdőn lehűtöttük, és az elegybe 25 perc alatt 1076,0 g 1-bróm-2-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-etánt (hígítatlan olaj) csepegtettünk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük, majd négy, egyenként 2 literes részre osztottuk. Minden elegyrészletet 3-3 liter telített vizes ammónium-klorid-oldattal hígítottunk, és 500 ml éterrel extraháltunk. A szerves fázisokat egyesítettük, telített vizes ammónium-klorid-oldattal mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott anyagot kromatografáltuk, eluálószerként 100:0 és 0:100 között gradiensszerűen változó térfogatarányú hexán/diklór-metán elegyeket használtunk. 932 g cím szerinti nitrilt kaptunk olaj formájában.

NMR-spektrum adatai: 7,47 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,54 (m, 3H), 3,37 (m, 1H), 2,15 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,56 (m, 8H).

c) 2-(3,4-Diklór-fenil)-4-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-butil-amin előállítása:

128,3 g, a b) lépés szerint kapott nitril 1,1 liter 95%-os etanollal és 550 ml tömény vizes ammónium-hidroxid-oldattal készített oldatához 25,0 g Raney-nikkelt adtunk. Az elegyet 1,5 napon át 3,6 bar hidrogénnyomáson hidrogéneztük. Az elegyet a katalizátor eltávolítására diatómaföldön keresztül szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A kapott anyagot kromatografáltuk, eluálószerként 100:0 és 95:5 között gradiensszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. 91 g cím szerinti amint kaptunk olaj formájában. Tömegspektrum: m/z=318 (M+1).

NMR-spektrum adatai: 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,28 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,07 (dd, 1H, J=2,1 és 4,9 Hz), 7,04 (dd, 1H, J=2,1 és 4,9 Hz), 4,50 (m, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,97–2,75 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,82–1,66 (m, 6H), 1,53 (m, 8H), 1,18 (széles s, 4H).

d) N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-butil]-benzamid előállítása:

2,5 g, a c) lépés szerint kapott amin 35 ml diklór-metánnal készített oldatához 1,1 ml trietil-amint és 1,85 g benzoesavanhidridet adtunk, és a kapott oldatot 45 percig kevertük. Az elegyet 0,2 N vizes sósavoldattal, 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. 3,3 g cím szerinti amidot kaptunk olaj formájában. Tömegspektrum: m/z=338 [(M+1)-tetrahidropiranil].

NMR-spektrum adatai: 7,63 (m, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (m, 8H), 7,09 (m, 2H), 6,22 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,8 (m, 5H), 3,63 (m, 1H), 3,5 (m, 4H), 3,36 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,90–1,77 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,51 (m, 8H).

e) N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-butil]-N-metil-benzamid előállítása:

3,3 g, a d) lépés szerint kapott amid 20 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatához 1,6 g porított kálium-hidroxidot, majd 15 perc elteltével 1,0 ml metil-jodidot adtunk. 1 óra elteltével az elegyet vízzel hígítottuk, és diklór-metánnal extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, szárítottuk és bepároltuk. 3,1 g cím szerinti amidot kaptunk olaj formájában. Tömegspektrum: m/z=352 [(M+1)-tetrahidropiranil].

f) N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-hidroxi-butil]-N-metil-benzamid előállítása:

10,5 g, az e) lépés szerint kapott amid 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 50 ml 6 N vizes sósavoldatot adtunk, és a kapott oldatot éjszakán át kevertük. Az elegyet 10 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítettük, vízzel hígítottuk, majd diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist szárítottuk és bepároltuk. A kapott sárga, szilárd anyagot éterben szuszpendáltuk, és a szuszpenziót szűrtük. 8,4 g cím szerinti alkoholt kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=352 (M+1).

g) N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid előállítása:

2,6 ml oxalil-klorid 60 ml diklór-metánnal készített oldatához –78 °C-on 2,4 ml dimetil-szulfoxid 30 ml diklór-metánnal készített oldatát, majd 8,3 g, az f) lépés szerint kapott alkohol 6 ml dimetil-szulfoxiddal és 30 ml diklór-metánnal készített oldatát adtuk. A kapott oldatot 30 percig kevertük, ezután 16,4 ml trietil-amint adtunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, diklór-metánnal hígítottuk, 1 N vizes sósavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül vízzel mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk.

A kapott sárga, szilárd anyagot éterben szuszpendáltuk, és a szuszpenziót szűrtük. 6,4 g cím szerinti aldehidet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=350 (M+1).

A másik kiindulási anyagként felhasznált 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidint a következőképpen állítottuk elő.

h) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(2-hidroxi-etil-amino)-piperidin előállítása:

1,3 ml etanol-amin és 1,2 ml ecetsav 20 ml metanollal készített oldatához 2,5 g 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-oxo-piperidin 7,0 ml metanollal készített oldatát adtuk. 5 perc elteltével az elegyhez egy részletben 1,35 g nátrium-ciano-bór-hidrid 6 ml metanollal készített oldatát adtuk. Az elegyet éjszakán át kevertük, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítottuk, 30 percig kevertük, és diklór-metánnal extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük és bepároltuk. A maradékot 1 N vizes sósavoldatban oldottuk, és az oldatot diklór-metánnal mostuk. A vizes fázist 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk, és diklór-metánnal extraháltuk. Az extraktumokat szárítottuk és bepároltuk. 1,7 g cím szerinti amino-alkoholt kaptunk olaj formájában. Tömegspektrum: m/z=279 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,34 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

i) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin előállítása:

1,7 g, a h) lépés szerint kapott amino-alkohol és 2,4 g 1,1'-karbonil-diimidazol 30 ml kloroformmal készített oldatát 6 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítottuk, és 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, majd bepároltuk. 1,9 g cím szerinti oxazolidin-3-il-piperidint kaptunk viszkózus olaj formájában. Tömegspektrum: m/z=305 (M+1).

NMR-spektrum adatai: 7,35 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,34 (m, 4H), 3,89 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

j) 4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin előállítása:

1,85 g, az i) lépés szerint kapott oxazolidin-3-il-piperidin, 0,340 g 20%-os palládium-hidroxid/csontszén katalizátor és 30 ml etanol elegyét éjszakán át 1 bar hidrogénnyomáson kevertük. A reakcióelegyet diatómaföldön átszűrtük, és a szűrletet bepároltuk. 0,950 g cím szerinti vegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=171 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 4,35 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,75 (m, 4H).

2. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-hidroklorid előállítása

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-piperidint, és N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid helyett a megfelelő (S)-izomert használtuk fel. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=518 (M+1).

Elemzés a $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3.1{,}55\ HCl.0{,}20\ (C_2H_5)_2O$ képlet alapján:

számított: C: 56,61%, H: 6,24%, N: 7,12%;
talált: C: 56,54%, H: 6,60%, N: 7,38%.

Az (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamidot a következőképpen állítottuk elő:

a) 2-(3,4-Diklór-fenil)-4-hidroxi-butil-amin előállítása:

550 g 2-(3,4-diklór-fenil)-4-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-butil-amin 3300 ml metanollal készített oldatához keverés közben, egy részletben 352 ml 6,0 N vizes sósavoldatot adtunk. Enyhén exoterm reakció indult be. 3 órás keverés után a reakcióelegyet bepároltuk, és a maradékot vízzel 3 liter végtérfogatra hígítottuk. Ezt az oldatot kétszer 500 ml éterrel mostuk, 100 g szemcsés nátrium-hidroxiddal meglúgosítottuk, majd négyszer 500 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítettük, 800 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. 367 g cím szerinti alkoholt kaptunk ámbraszínű olaj formájában, ami igen kis nyomáson tárolva megszilárdult.

NMR-spektrum adatai: 7,39 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,28 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,04 (dd, 1H, J=8,2 és 2,0 Hz), 3,65 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).

b) (S)-2-(3,4-Diklór-fenil)-4-hidroxi-butil-amin előállítása:

222 g D-borkősav 4 liter metanollal készített oldatához forralás és mechanikus keverés közben, egy részletben 342 g, az a) lépés szerint kapott amino-alkohol 2 liter meleg metanollal készített oldatát adtuk. A maradékot 1 liter metanollal mostuk be a lombikba. Az elegyet visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyből a forráspont elérése előtt kristályok kezdtek kiválni. 1,5 órás forralás után az oldatot fokozatosan szobahőmérsékletre hűtöttük, és 3 napig kevertük. A tartarátsó első generációját szívatás közben kiszűrtük, és csökkentett nyomáson 60 °C-on szárítottuk. 232 g terméket kaptunk. Ezt az anyagot 13,5 liter forrásban lévő metanolban felvettük, és az elegyet 1 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Eközben az elegyből 1 liter metanolt desztilláltunk ki. Az elegyet fokozatosan szobahőmérsékletre hagytuk hűlni, és 4 napig kevertük. Az első kristálygenerációt szívatás közben kiszűrtük, és megszárítottuk. 178,8 g szilárd anyagot kaptunk. A metanolos szűrletet körülbelül 3 liter végtérfogatra bepároltuk. A kapott szuszpenziót ismét visszafolyatásig melegítettük, és az így képződött átlátszó oldatot fokozatosan, keverés közben szobahőmérsékletre hagytuk hűlni. Az oldatból második kristálygenerációként 43,8 g szilárd anyagot különítettünk el. A két kristálygeneráció egyesítésével kapott 222,6 g rezolvált amino-alkohol-tartarátot 1,5 liter 1,0 N vizes nátrium-hidroxid-oldatban felvettük, és az oldatot négyszer 500 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. 135,4 g (S)-izomerben dús amino-alkoholt kap-

tunk törtfehér, szilárd anyag formájában; olvadáspont: 80–82 °C. Tömegspektrum: m/z=324 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,47 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,42 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,17 (dd, 1H, J=8,2 és 2,1 Hz), 3,47 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).

c) Etil-(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-hidroxi-butil]-karbamát előállítása:

50,0 g, a b) lépés szerint kapott amino-alkohol és 24,9 g trietil-amin 600 ml diklór-metánnal készített, –30 °C-ra hűtött oldatába mechanikus keverés közben, 20 perc alatt 25,5 g klór-hangyasav-etil-észtert csepegtettünk. A reagens beadagolása közben az elegy belső hőmérsékletét –20 °C és –25 °C között tartottuk. Ezután a reakcióelegyet 4 óra alatt fokozatosan szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, majd 1 N vizes sósavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A diklór-metános fázist elválasztottuk, szárítottuk és bepároltuk. 65,3 g cím szerinti karbamátot kaptunk sárga olaj formájában. Tömegspektrum: m/z=306 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,44 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,38 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,15 (dd, 1H, J=8,3 és 2,1 Hz), 3,99 (q, 2H, J=7,1 Hz), 3,45 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,16 (t, 3H, J=7,1 Hz).

d) (S)-N-Metil-2-(3,4-diklór-fenil)-4-hidroxi-butil-amin előállítása:

16,0 g lítium-alumínium-hidrid 200 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójába mechanikus keverés közben, 30 perc alatt 65,3 g, a c) lépés szerint kapott karbamát 500 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtettük. A reagens beadagolása közben az elegy belső hőmérséklete 45 °C-ra emelkedett. A reakcióelegyet 1 órán át visszafolyatás közben forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük, és éjszakán át kevertük. Az elegyet jégfürdőn lehűtöttük, és az elegybe 45 perc alatt 50 ml telített vizes nátrium-szulfát-oldatot csepegtettünk. További 1 órás keverés után az elegyhez 50 g szilárd, vízmentes nátrium-szulfátot adtunk. Az elegyet újabb 30 percig kevertük, majd diatómaföldön átszűrtük, és a szűrletet bepároltuk. 52,9 g cím szerinti metil-amint kaptunk sárga olaj formájában. Tömegspektrum: m/z=248 (M+1).

NMR-spektrum adatai: 7,37 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,01 (dd, 1H, J=8,2 és 2,1 Hz), 3,69 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,45 (m, 3H), 1,89 (m, 2H).

e) (S)-N-[1-(3,4-Diklór-fenil)-4-hidroxi-butil]-N-metil-benzamid előállítása:

52,9 g, a d) lépés szerint kapott amin és 54,0 g trietil-amin 1 liter diklór-metánnal készített oldatába mechanikus keverés közben, 45 óra alatt 31,5 g benzoil-klorid 200 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük. A reagens beadagolása közben az elegy belső hőmérsékletét jégfürdőn való hűtéssel 5–8 °C-on tartottuk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 1 N vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A diklór-metános fázist elválasztottuk és bepároltuk. A kapott sárga, olajos anyagot kromatografáltuk, eluálószerként 100:0 és 95:5 között gradiensszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. 65,6 g cím szerinti benzamidot kaptunk fehér, szilárd anyag formájában; olvadáspont: 123–125 °C. Tömegspektrum: m/z=352 (M+1). $[\alpha]_D=-18,3°$ (c=2,46%, metanolban).

f) (S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid előállítása:

12,9 g, az e) lépés szerint kapott alkohol 150 ml diklór-metánnal készített oldatát kanülön keresztül 18,6 g Dess–Martin-perjodinán és 4,5 ml terc-butanol 150 ml diklór-metánnal készített oldatába adagoltuk. A reakcióelegyet 5 percig kevertük, majd 600 ml éterrel és 19,7 g nátrium-hidrogén-karbonát és 64,5 g nátrium-tioszulfát-pentahidrát 825 ml vízzel készített oldatával hígítottuk. A kétfázisú elegyet erélyesen kevertük mindaddig, amíg mindkét fázis átlátszóvá nem vált (ehhez körülbelül 30 percre volt szükség). A szerves fázist elválasztottuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket kromatografáltuk, eluálószerként 1:1 arányú diklór-metán/éter elegyet használtunk. Éterből való kicsapás és szűrés után 9,7 g cím szerinti aldehidet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=350 (M+1).

A másik kiindulási anyagként felhasznált 4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-piperidint a következőképpen állítottuk elő:

g) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(3-hidroxi-propil-amino)-piperidin előállítása:

Az 1. példa h) lépésében leírtak szerint jártunk el, de etanol-amin helyett 3-amino-1-propanolt használtunk. A cím szerinti amino-piperidint olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=293 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,35 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,62 (t, 2H, J=6,2), 2,86 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

h) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-piperidin előállítása:

Az 1. példa i) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-hidroxi-etil-amino)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(3-hidroxi-propil-amino)-piperidint használtunk. A cím szerinti oxazin-3-il-piperidint olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=319 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,35 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,22 (m, 5H), 3,24 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,69 (m, 4H).

i) 4-(2-Oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-piperidin előállítása:

Az 1. példa j) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-piperidint használtunk. A védőcsoport nélküli piperidinvegyületet amorf, fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=185 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 4,24 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,79 (m, 4H).

3. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-hidroklorid előállítása

0,356 g (S)-N-[4-[4-(2-amino-etil-amino)-piperidino]-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-N-metil-benzamid és 0,157 g 1,1'-karbonil-diimidazol 6 ml kloroformmal készített oldatát 2 órán át keverés és visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítottuk, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, szárítottuk és bepároltuk. A maradékot kromatografáltuk, eluálószerként 98:2 és 90:10 között gradienssszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. A kapott anyagot diklór-metánban oldottuk, és éteres hidrogén-kloriddal leválasztottuk a hidrokloridsót. Az elegyet bepároltuk, és a maradékot éjszakán át igen kis nyomáson tároltuk. 0,244 g cím szerinti vegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=503 (M+1).

Elemzés a $C_{26}H_{32}Cl_2N_4O_2.1,70$ HCl.0,20 $(C_2H_5)_2O$ képlet alapján:

számított: C: 55,47%, H: 6,20%, N: 9,65%;
talált: C: 55,47%, H: 6,35%, N: 9,44%.

A kiindulási anyagként felhasznált (S)-N-[4-[4-(2-amino-etil-amino)-piperidino]-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-N-metil-benzamidot a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(2-amino-etil-amino)-piperidin előállítása:

5,2 ml etilén-diamin és 8,8 ml ecetsav 72 ml metanollal készített oldatához keverés közben 12,0 g 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-oxo-piperidin 72 ml metanollal készített oldatát adtuk. 15 perc elteltével az elegyhez egy részletben 9,7 g nátrium-ciano-bór-hidridet adtunk. Az elegyet éjszakán át kevertük, majd bepároltuk, és a maradékot 100 ml 1 N vizes sósavoldatban oldottuk. Az elegybe keverés közben, a gázfejlődés megszűnéséig tömény vizes sósavoldatot csepegtettünk. A savas vizes elegyet diklór-metánnal mostuk, 10 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH 10-re lúgosítottuk, és diklór-metánnal extraháltuk. A diklór-metános extraktumokat szárítottuk és bepároltuk. 7,5 g cím szerinti diamint kaptunk viszkózus olaj formájában. Tömegspektrum: m/z=278 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,35 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,70 (m, 5H), 1,90 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

b) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-[(2,2,2-trifluor-acetil)-[2-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-etil]-amino]-piperidin előállítása:

7,5 g, az a) lépés szerint kapott diamin 90 ml kloroformmal készített oldatához 10,5 ml trifluor-ecetsavanhidridet adtunk. Az elegyet éjszakán át kevertük, majd 0 °C-ra hűtöttük, és 8,3 ml trietil-amint csepegtettünk az elegybe. 1 óra elteltével az elegyet diklór-metánnal hígítottuk, 1 N vizes sósavoldattal és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, szárítottuk, bepároltuk, és a maradékot kromatografáltuk. Eluálószerként 98:2 arányú diklór-metán/metanol elegyet használtunk. 8,9 g cím szerinti trifluor-acetilezett piperidinvegyületet kaptunk fehér hab formájában. Tömegspektrum: m/z=470 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,35 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,48 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 1,78 (m, 4H).

c) 4-[(2,2,2-Trifluor-acetil)-[2-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-etil]-amino]-piperidin előállítása:

Az 1. példa j) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-[(2,2,2-trifluor-acetil)-[2-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-etil]-amino]-piperidint használtunk. Az 1-es helyzetben védőcsoportmentes piperidinvegyületet sárga olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=336 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 3,84 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,74 (m, 4H).

d) (S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-[(2,2,2-trifluor-acetil)-[2-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-etil]-amino]-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid előállítása:

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 4-[(2,2,2-trifluor-acetil)-[2-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-etil]-amino]-piperidint, N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid helyett pedig a megfelelő (S)-enantiomert használtuk. A cím szerinti N-metil-benzamidot viszkózus olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=669 (M+1).

e) (S)-N-[4-[4-(2-Amino-etil-amino)-piperidino]-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-N-metil-benzamid előállítása:

2,5 g, a fenti d) lépés szerint kapott nyerstermék 8,5 ml 20%-os vizes kálium-hidroxid-oldattal és 11 ml metanollal készített oldatát 1 órán át kevertük. A reakcióelegyet 1 N vizes sósavoldattal pH 2-re savanyítottuk, és diklór-metánnal háromszor mostuk. Ezután a vizes fázist 10 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH 10-re lúgosítottuk, és az elegyet diklór-metánnal extraháltuk. Az extraktumokat szárítottuk és bepároltuk. 1,8 g cím szerinti diamint kaptunk viszkózus olaj formájában. Tömegspektrum: m/z=477 (M+1).

4. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(2-tioxo-imidazolidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-hidroklorid előállítása

A 3. példában leírtak szerint jártunk el, de 1,1'-karbonil-diimidazol helyett 1,1'-tiokarbonil-di-2(1H)-piridont használtunk, és a reakcióelegyet forralás helyett 1,5 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=519 (M+1).

Elemzés a $C_{26}H_{32}Cl_2N_4OS.1,70$ HCl.0,10 $(C_2H_5)_2O$ képlet alapján:

számított: C: 53,84%, H: 5,93%, N: 9,51%;
talált: C: 53,89%, H: 5,89%, N: 9,48%.

5. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-dihidroklorid előállítása

A 3. példában leírtak szerint jártunk el, de (S)-N-[4-[4-(2-amino-etil-amino)-piperidino]-2-(3,4-diklór-fe-

nil)-butil]-N-metil-benzamid helyett (S)-N-[4-[4-(3-amino-propil-amino)-piperidino]-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-N-metil-benzamidot használtunk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=517 (M+1).

Elemzés a $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_2.2{,}60\ HCl.0{,}13\ (C_2H_5)_2O$ képlet alapján:

számított: C: 53,14%, H: 6,14%, N: 9,00%;
talált: C: 53,14%, H: 6,31%, N: 9,16%.

A kiindulási anyagként felhasznált (S)-N-[4-[4-(3-amino-propil-amino)-piperidino]-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-N-metil-benzamidot a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(3-amino-propil-amino)-piperidin előállítása:

A 3. példa a) lépésében leírtak szerint jártunk el, de etilén-diamin helyett 1,3-diamino-propánt használtunk. A cím szerinti vegyületet viszkózus olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=292 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,34 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,65 (m, 5H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).

b) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-[(2,2,2-trifluor-acetil)-[3-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-propil]-amino]-piperidin előállítása:

A 3. példa b) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-amino-etil-amino)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(3-amino-propil-amino)-piperidint használtunk, és az oldathoz a trifluor-ecetsavanhidrid 0 °C-on történő beadagolása előtt trietil-amint adtunk. A cím szerinti trifluor-acetilezett piperidinvegyületet viszkózus olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=484 (M+1).

NMR-spektrum adatai: 7,36 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 1,87–1m, 74 (m, 6H).

c) 4-[(2,2,2-Trifluor-acetil)-[3-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-propil]-amino]-piperidin előállítása:

Az 1. példa j) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-[(2,2,2-trifluor-acetil)-[3-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-propil]-amino]-piperidint használtunk. Az 1-es helyzetben védőcsoportot nem hordozó piperidinvegyületet viszkózus olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=350 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 4,39 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

d) (S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-[(2,2,2-trifluor-acetil)-[2-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-etil]-amino]-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid előállítása:

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 4-[(2,2,2-trifluor-acetil)-[3-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-propil]-amino]-piperidint, N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid helyett pedig a megfelelő (S)-enantiomert használtuk. A cím szerinti N-metil-benzamidot kaptuk. Tömegspektrum: m/z=683 (M+1).

e) (S)-N-[4-[4-(3-Amino-propil-amino)-piperidino]-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-N-metil-benzamid előállítása:

A 3. példa e) lépésében leírtak szerint jártunk el, de (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-[(2,2,2-trifluor-acetil)-[2-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-etil]-amino]-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid helyett N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-[(2,2,2-trifluor-acetil)-[3-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-propil]-amino]-piperidino]-butil]-N-metil-benzamidot használtunk. A cím szerinti diamint viszkózus olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=491 (M+1).

6. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(2-tioxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-dihidroklorid előállítása

A 3. példában leírtak szerint jártunk el, de 1,1'-karbonil-diimidazol helyett 1,1'-tiokarbonil-diimidazolt, (S)-N-[4-[4-(2-amino-etil-amino)-piperidino]-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-N-metil-benzamid helyett pedig (S)-N-[4-[4-(3-amino-propil-amino)-piperidino]-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-N-metil-benzamidot használtunk, és az elegyet forralás helyett éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=533 (M+1).

Elemzés a $C_{27}H_{34}Cl_2N_4OS.2{,}30\ HCl.0{,}10\ (C_2H_5)_2O$ képlet alapján:

számított: C: 52,67%, N: 6,01%, N: 8,96%;
talált: C: 52,57%, H: 6,11%, N: 8,84%.

7. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(3-metil-2-tioxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-hidroklorid előállítása

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 4-(3-metil-2-tioxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidint, N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid helyett pedig a megfelelő (S)-enantiomert használtuk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=547 (M+1).

Elemzés a $C_{28}H_{36}Cl_2N_4OS.1{,}70\ HCl.0{,}10\ (C_2H_5)_2O$ képlet alapján:

számított: C: 55,28%, H: 6,32%, N: 9,08%;
talált: C: 55,21%, H: 6,37%, N: 8,88%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-(3-metil-2-tioxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidint a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(3-metil-amino-propil-amino)-piperidin előállítása:

A 3. példa a) lépésében leírtak szerint jártunk el, de etilén-diamin helyett N-metil-1,3-propán-diamint használtunk. A cím szerinti vegyületet viszkózus olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=306 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,34 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,70 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

b) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(3-metil-2-tioxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin előállítása:

3,0 g, az a) lépés szerint kapott diamin és 1,9 g 1,1'-tiokarbonil-diimidazol 70 ml kloroformmal készített ol-

datát 1,5 órán át visszafolyatás közben forraltuk, majd éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítottuk, és egymás után vízzel, 1 N vizes sósavoldattal és vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, bepároltuk, és a maradékot kromatografáltuk. Eluálószerként 80:20 arányú diklór-metán/éter elegyet használtunk. 1,4 g cím szerinti tiokarbamid-vegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=348 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,35 (m, 5H), 5,66 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,35 (m, 5H), 3,22 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,72–1,55 (m, 4H).

c) 4-(3-Metil-2-tioxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin előállítása:

1,4 g, a fentiek szerint kapott piperidinvegyület és 1,4 ml anizol 20 ml diklór-metánnal készített oldatához 0 °C-on 2,0 ml trifluor-metánszulfonsavat adtunk. A reakcióelegyet 2 órán át kevertük, majd bepároltuk. A maradékot metanolban oldottuk, az oldatot gyengén bázikus ioncserélő gyantaoszlopon bocsátottuk át, és az elegyet bepároltuk. A maradékot kromatografáltuk, eluálószerként 98:2 és 90:10 között gradiensszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. A kapott anyagot híg vizes sósavoldatban oldottuk, az oldatot diklór-metánnal mostuk, majd nátrium-hidroxiddal meglúgosítottuk. Ezután a vizes fázist diklór-metánnal extraháltuk, és az extraktumot bepároltuk. 0,75 g cím szerinti piperidinvegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=214 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 5,53 (m, 1H), 3,36 (m, 5H), 3,29 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,72–1,53 (m, 4H).

8. példa

(S)-N-2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-1,3-perhidrodiazepin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-dihidroklorid előállítása

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 4-(2-oxo-1,3-perhidrodiazepin-1-il)-piperidint, N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid helyett pedig (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamidot használtunk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=531 (M+1).

Elemzés a $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_2.2,10\ HCl.0,20\ (C_2H_5)_2O$ képlet alapján:

számított: C: 55,53%, H: 6,48%, N: 8,99%;
talált: C: 55,70%, H: 6,53%, N: 8,91%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-(2-oxo-1,3-perhidrodiazepin-1-il)-piperidint a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(4-amino-butil-amino)-piperidin előállítása:

A 3. példa a) lépésében leírtak szerint jártunk el, de etilén-diamin helyett 1,4-diamino-butánt használtunk. A cím szerinti vegyületet viszkózus olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=306 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,34 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,63 (m, 5H), 1,90 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,23 (m, 2H).

b) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-perhidrodiazepin-1-il)-piperidin előállítása:

1,6 g, a fentiek szerint kapott diamin és 0,94 g 1,1'-karbonil-diimidazol 40 ml kloroformmal készített oldatát 1 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítottuk, és vízzel mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk és bepároltuk. A maradékot kromatografáltuk, eluálószerként 98:2 és 90:10 között gradiensszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. 0,36 g cím szerinti karbamidot kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=332 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,34 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,21 (m, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,44 (m, 2H).

c) 4-(2-Oxo-1,3-perhidrodiazepin-1-il)-piperidin előállítása:

Az 1. példa j) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-perhidrodiazepin-1-il)-piperidint használtunk. A cím szerinti piperidinvegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=198 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 4,16 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,62 (m, 6H), 1,48 (m, 2H).

9. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-5,5-dimetil-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid előállítása

0,400 g 4-(2-oxo-5,5-dimetil-perhidropirimidin-1-il)-piperidin és 0,11 ml ecetsav 8,0 ml metanollal készített oldatához 0, 622 g (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-propil]-N-metil-benzamid 8,0 ml metanollal készített oldatát adtuk. 5 perc elteltével az elegyhez egy részletben 0,119 g nátrium-ciano-bór-hidrid 8,0 ml metanollal készített oldatát adtuk. A reakcióelegyet éjszakán átkevertük, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítottuk, 30 percig kevertük, és diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk és bepároltuk. A maradékot kromatografáltuk, eluálószerként 95:5 arányú diklór-metán/metanol elegyet használtunk. A kapott olajat, ami állás közben kristályosodni kezdett, éterben szuszpendáltuk, és a szuszpenziót szűrtük. 0,720 g cím szerinti vegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=545 (M+1).

Elemzés a $C_{29}H_{38}Cl_2N_4O_2$ képlet alapján:

számított: C: 63,84%, H: 7,02%, N: 10,26%;
talált: C: 63,95%, H: 6,95%, N: 10,15%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-(2-oxo-5,5-dimetil-perhidropirimidin-1-il)-piperidint a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(3-amino-2,2-dimetil-propil-amino)-piperidin előállítása:

A 3. példa a) lépésében leírtak szerint jártunk el, de etilén-diamin helyett 2,2-dimetil-1,3-propán-diamint

használtunk. A cím szerinti vegyületet viszkózus olaj formájában kaptuk.

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,34 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,89 (s, 6H).

b) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-5,5-dimetil-perhidropirimidin-1-il)-piperidin előállítása:

3,02 g, a fentiek szerint kapott diamin és 2,19 g 1,1'-karbonil-diimidazol 40 ml kloroformmal készített oldatát 3 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítottuk, és 1 N vizes sósavoldattal, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk és bepároltuk. A maradékot éterrel eldörzsöltük, majd szűrtük. 1,72 g cím szerinti karbamidvegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=346 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,34 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,87 (m, 6H), 1,58 (m, 4H), 1,00 (s, 6H).

c) 4-(2-Oxo-5,5-dimetil-perhidropirimidin-1-il)-piperidin előállítása:

Az 1. példa j) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-5,5-dimetil-perhidropirimidin-1-il)-piperidint használtunk. A cím szerinti piperidinvegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=212 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 4,28 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,03 (s, 6H).

10. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-citrát előállítása

0,498 g 4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin és 0,145 ml ecetsav 10,0 ml metanollal készített oldatához 0,883 g (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid 10,0 ml metanollal készített oldatát adtuk. 5 perc elteltével a reakcióelegyhez egy részletben 0,159 g nátrium-ciano-bór-hidrid 10,0 ml metanollal készített oldatát adtuk. Az elegyet 3,5 órán át kevertük, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítottuk, további 30 percig kevertük, ezután diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk és bepároltuk. A maradékot kromatografáltuk, eluálószerként 95:5 arányú diklór-metán/metanol elegyet használtunk. A kapott 0,970 g olajat és 0,352 g citromsavat metanolban oldottunk, és az oldatot bepároltuk. A cím szerinti vegyület üvegszerű anyagként vált ki, ami kapargatás hatására fehér, szilárd anyaggá alakult. 1,27 g kívánt terméket kaptunk. Tömegspektrum: m/z=531 (M+1).

Elemzés a $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_2.1{,}10\ C_6H_8O_7.0{,}30\ H_2O$ képlet alapján:

számított:	C: 55,53%,	H: 6,11%,	N: 7,48%;
talált:	C: 55,55%,	H: 6,04%,	N: 7,46%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidint a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin előállítása:

10,1 g 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(3-amino-propil-amino)-piperidin és 6,2 g 1,1'-karbonil-diimidazol 250 ml kloroformmal készített oldatát 2 órán át keverés és visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet vízzel mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk és bepároltuk. A maradékot kromatografáltuk, eluálószerként 90:10 arányú diklór-metán/metanol elegyet használtunk. 7,4 g cím szerinti karbamidvegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=318 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 7,35 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,63 (m, 4H).

b) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin előállítása:

3,06 g 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin 88 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 19,3 ml 1 mólos tetrahidrofurános kálium-terc-butoxid-oldatot adtunk. Az elegyhez ezután 2,4 ml metil-jodidot adtunk, és az elegyet 30 percig kevertük. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítottuk, vízzel mostuk, majd kromatografáltuk. Eluálószerként 98:2 és 90:10 között gradienssszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. A terméket éterrel eldörzsöltük, majd szűrtük. 2,78 g cím szerinti N-metil-vegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=332 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 7,34 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,60 (m, 4H).

c) 4-(3-Metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin előállítása:

Az 1. példa j) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidint használtunk. A cím szerinti piperidinvegyületet viszkózus olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=198 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 4,19 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,48 (m, 4H).

11. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(3-etil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-citrát előállítása

A 10. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin helyett 4-(3-etil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidint használtunk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=545 (M+1).

Elemzés a $C_{29}H_{38}Cl_2N_4O_2.1{,}00\ C_6H_8O_7$ képlet alapján:

számított: C: 56,98%, H: 6,28%, N: 7,59%;
talált: C: 56,66%, H: 6,31%, N: 7,57%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-(3-etil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidint a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(3-etil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin előállítása:

A 10. példa b) lépésében leírtak szerint jártunk el, de metil-jodid helyett etil-jodidot használtunk. Éteres eldörzsölés után a cím szerinti benzil-oxi-karbonil-vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=346 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 7,34 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,38 (q, 2H, J=7,1 Hz), 3,22 (m, 2H) m, 3,11 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,10 (t, 3H, J=7,1 Hz).

b) 4-(3-Etil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin előállítása:

Az 1. példa j) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(3-etil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidint használtunk. A cím szerinti piperidinvegyületet viszkózus olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=212 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 4,45 (m, 1H), 3,38 (q, 2H, J=7,1 Hz), 3,17 (m, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,10 (t, 2H, J=7,1 Hz).

12. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-[3-(N,N-dimetil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-citrát előállítása

A 10. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin helyett 4-[3-(N,N-dimetil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidint használtunk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=602 (M+1).

Elemzés a $C_{31}H_{41}Cl_2N_5O_3.1,10\ C_6H_8O_7$ képlet alapján:
számított: C: 55,48%, H: 6,16%, N: 8,60%;
talált: C: 55,22%, H: 6,26%, N: 8,65%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-[3-(N,N-dimetil-acetamido)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidint a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-(3-/karboxi-metil/-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin előállítása:

15,0 g 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidinhez 52 ml 1 mólos terc-butanolos kálium-terc-butoxid-oldatot adtunk, és a kapott oldatot 35 percig kevertük. Az elegyhez ezután 7,65 ml bróm-ecetsav-terc-butil-észtert adtunk, és az elegyet éjszakán át kevertük. A reakcióelegyet 20 ml tetrahidrofuránnal és 10 ml diklór-metánnal hígítottuk, majd 1,74 g tetrabutil-ammónium-jodidot, 52 ml 1 mólos terc-butanolos kálium-terc-butoxid-oldatot és 7,65 ml bróm-ecetsav-terc-butil-észtert adtunk hozzá. A reakcióelegyet éjszakán át kevertük, ezután diklór-metánnal hígítottuk, és vízzel mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, majd bepároltuk. Az olajos maradékot 700 ml 1 N vizes sósavoldat, 200 ml tetrahidrofurán és 200 ml metanol elegyében oldottuk. Az oldatot éjszakán át állni hagytuk, majd a szerves oldószereket csökkentett nyomáson lepároltuk. A kapott vizes oldatot diklór-metánnal mostuk, 2 N vizes sósavoldattal pH 2-re savanyítottuk, és diklór-metánnal extraháltuk. A szerves mosófolyadékot bepárolva 7,0 g reagálatlan 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-perhidropirimidin-il)-piperidint különítettünk el. A szerves extraktumot vízzel mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott nyersterméket éterrel eldörzsöltük, és az elegyet szűrtük. 8,3 g cím szerinti vegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=376 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 7,35 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,65 (m, 4H).

b) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-[3-(N,N-dimetil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidin előállítása:

2,00 g 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(3-/karboxi-metil/-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin, 0,522 g dimetil-amin-hidroklorid, 0,89 ml trietil-amin, 0,781 g 4-(dimetil-amino)-piridin és 1,23 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodiimid-hidroklorid 55 ml diklór-metánnal készített oldatát éjszakán át kevertük. A reakcióelegyet 1 N vizes sósavoldattal, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket kromatografáltuk, eluálószerként 98:2 és 80:20 között gradiensszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. A kapott anyagot éterrel eldörzsöltük és kiszűrtük. 2,00 g cím szerinti amidot kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=403 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 7,35 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,64 (m, 4H).

c) 4-[3-(N,N-Dimetil-acetamido)-2-oxo-perhidropiremidin-1-il]-piperidin előállítása:

Az 1. példa j) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-[3-(N,N-dimetil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidint használtunk. A kapott terméket éterrel eldörzsöltük. A cím szerinti piperidinvegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=269 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 4,40 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,64 (m, 4H).

13. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-[3-(N-metil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-citrát előállítása

A 10. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin helyett

4-[3-(N-metil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidint használtunk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=588 (M+1).

Elemzés a $C_{30}H_{39}Cl_2N_5O_3$.1,10 $C_6H_8O_7$.0,40 H_2O képlet alapján:

számított: C: 54,46%, H: 6,06%, N: 8,67%;
talált: C: 54,49%, H: 6,10%, N: 8, 64%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-[3-(N-metil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidint a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-[3-(N-metil-acetamido)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidin előállítása:

A 12. példa b) lépésében leírtak szerint jártunk el, de dimetil-amin-hidroklorid helyett metil-amin-hidrokloridot használtunk. A cím szerinti amidot gumiszerű anyagként kaptuk. Tömegspektrum: m/z=389 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 7,35 (m, 5H), 6,59 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,80 (s, 1,5 H), 2,79 (s, 1,5H), 1,96 (m, 2H), 1,63 (m, 4H).

b) 4-[3-(N-Metil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidin előállítása:

Az 1. példa j) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-[3-(N-metil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidint használtunk. A cím szerinti piperidinvegyületet gumiszerű anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=255 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 6,70 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,81 (s, 1,5H), 2,79 (s, 1,5H), 2,72 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,64 (m, 4H).

14. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-[3-(N-benzil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-citrát előállítása

A 10. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin helyett 4-[3-(N-benzil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidint használtunk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=664 (M+1).

Elemzés a $C_{36}H_{43}Cl_2N_5O_3$.1,10 $C_6H_8O_7$.0,60 H_2O képlet alapján:

számított: C: 57,69%, H: 6,02%, N: 7,89%;
talált: C: 57,65%, H: 6,00%, N: 7,90%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-[3-(N-benzil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidint a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-[3-(N-benzil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidin előállítása:

A 12. példa b) lépésében leírtak szerint jártunk el, de dimetil-amin-hidroklorid helyett benzil-amint használtunk, és a reakcióelegyhez nem adtunk trietil-amint. A cím szerinti amidot gumiszerű anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=465 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,34 (m, 5H), 7,28 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,60 (m, 4H).

b) 4-[3-(N-Benzil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidin előállítása:

Az 1. példa j) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-[3-(N-benzil-karbamoil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidint használtunk. A cím szerinti piperidinvegyületet viszkózus olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=331 (M+1).

NMR-spektrum adatai (CD_3OD): 7,29 (m, 5H), 4,39 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,68 (m, 4H).

15. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-[3-(etoxi-karbonil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-citrát előállítása

A 10. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin helyett 4-[3-(etoxi-karbonil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidint használtunk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=603 (M+1).

Elemzés a $C_{31}H_{40}Cl_2N_4O_9$.1,10 $C_6H_8O_7$ képlet alapján:

számított: C: 55,41%, H: 6,04%, N: 6,88%;
talált: C: 55,28%, H: 6,11%, N: 6,86%.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-[3-(etoxi-karbonil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidint a következőképpen állítottuk elő:

a) 1-(Benzil-oxi-karbonil)-4-[3-(etoxi-karbonil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidin előállítása:

1,51 g 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(3-/karboxi-metil/-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin, 1,64 g 2-etoxi-1-(etoxi-karbonil)-1,2-dihidrokinolin és 1,43 g ammónium-hidrogén-karbonát 30 ml kloroformmal készített oldatát 4 órán át kevertük. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítottuk, 1 N vizes sósavoldattal ötször mostuk, szárítottuk, végül bepároltuk. A nyersterméket kromatografáltuk, eluálószerként 98:2 és 90:10 között gradiensszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. A kapott anyagot éterrel eldörzsöltük. 1,25 g cím szerinti észtert kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=404 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 7,34 (m, 5H), 5,11 (s, 2H) m, 4,49 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,18 (q, 2H, J=7,1 Hz), 4,06 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,84 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,26 (t, 3H, J=7,1 Hz).

b) 4-[3-(Etoxi-karbonil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperidin előállítása:

Az 1. példa j) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-piperidin helyett 1-(benzil-oxi-karbonil)-4-[3-(etoxi-karbonil-metil)-2-oxo-perhidropirimidin-1-il]-piperi-

dint használtunk. A cím szerinti piperidinvegyületet viszkózus olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=270 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 4,41 (m, 1H), 4,19 (q, 2H, J=7,1 Hz), 4,07 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,27 (t, 3H, J=7,1 Hz).

16. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-etil-benzamid-citrát előállítása

A 10. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin helyett 4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidint, N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid helyett pedig (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-etil-benzamidot használtunk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=531 (M+1).

Elemzés a $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_2$.1,10 $C_6H_8O_7$.0,30 H_2O képlet alapján:

számított: C: 55,53%, H: 6,11%, N:7,48%;
talált: C: 55,51%, H: 6,19%, N: 7,47%.

A kiindulási anyagként felhasznált (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-etil-benzamidot a következőképpen állítottuk elő:

a) (S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-hidroxi-butil]-benzamid előállítása:

15,0 g (S)-2-(3,4-diklór-fenil)-4-hidroxi-butil-amin és 9,0 ml trietil-amin 200 ml diklór-metánnal készített, 0 °C-os oldatába 14,6 g benzoesavanhidrid 50 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on, majd 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük, és ezután 1 N vizes sósavoldattal, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket kromatografáltuk, eluálószerként 98:2 és 90:10 között gradiensszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. 17,5 g cím szerinti amidot kaptunk halványsárga, gumiszerű anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=338 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 7,65 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,33 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,07 (dd, 1H, J=2,1 és 8,2 Hz), 6,44 (m, 1H, NH), 3,83 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,58–3,41 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,47 (m, 1H, OH), 1,99 (m, 1H), 1,84 (m, 1H).

b) (S)-N-[4-Acetoxi-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-benzamid előállítása:

17,5 g (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-hidroxi-butil]-benzamid és 8,4 ml piridin 440 ml diklór-metánnal készített, 0 °C-os oldatába 4,6 ml acetil-kloridot csepegtettünk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük, majd vízzel és telített vizes réz(II)-szulfát-oldattal mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk és bepároltuk. A cím szerinti acetilvegyületet halványsárga olaj formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=380 (M+1).

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$): 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,32 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,06 (dd, 1H, J=2,1 és 8,2 Hz), 6,21 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,92 (m, 1H).

c) (S)-N-[4-Acetoxi-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-N-etil-benzamid előállítása:

0,58 g nátrium-hidrid (60%-os ásványolajos diszperzió) és 1,0 ml etil-jodid 5 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához kanülön keresztül 4,2 g (S)-N-[4-acetoxi-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-benzamid 15 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adtuk. A reakcióelegyet éjszakán át kevertük, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot diklór-metánban oldottuk, és az oldatot vízzel mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, bepároltuk, és a maradékot kromatografáltuk. Eluálószerként 10:1 arányú diklór-metán/éter elegyet használtunk. 3,7 g cím szerinti N-etil-vegyületet kaptunk olaj formájában. Tömegspektrum: m/z=408 (M+1).

d) (S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-hidroxi-butil]-N-etil-benzamid előállítása:

3,7 g (S)-N-[4-acetoxi-2-(3,4-diklór-fenil)-butil]-N-etil-benzamid 27 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldat, 70 ml tetrahidrofurán, 20 ml víz és 15 ml metanol elegyével készített oldatát 3 órán át kevertük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítettük, a maradékot diklór-metánban oldottuk, és az oldatot vízzel mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk és bepároltuk. 3,2 g cím szerinti alkoholt kaptunk olajos anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=366 (M+1).

e) (S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-etil-benzamid előállítása:

1,3 ml oxalil-klorid 30 ml diklór-metánnal készített, −78 °C-os oldatához 2,1 ml dimetil-szulfoxid 10 ml diklór-metánnal készített oldatát, majd 5 percen belül 3,2 g (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-hidroxi-butil]-N-etil-benzamid 15 ml diklór-metánnal készített oldatát adtuk. 15 perc eltelтével a reakcióelegyhez 8,2 ml trietil-amint adtunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyet diklór-metánnal hígítottuk, majd híg vizes sósavoldattal, vízzel, végül vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, bepároltuk, és a maradékot kromatografáltuk. Eluálószerként 2:1:1 arányú diklór-metán/éter/hexán elegyet használtunk. 2,5 g cím szerinti aldehidet kaptunk olaj formájában. Tömegspektrum: m/z=364 (M+1).

17. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-[(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)]-piperidino]-butil]-4-fluor-N-metil-benzamid-citrát előállítása

0,400 g (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-amin és 0,16 ml piridin 10 ml diklór-metánnal készített, −30 °C-os oldatához 0,115 ml 4-fluor-benzoil-kloridot adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 1 órán át kevertük. Az elegyet diklór-metánnal hígítottuk, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-

oldattal, majd telített vizes réz(II)-szulfát-oldattal mostuk, szárítottuk, végül bepároltuk. A nyersterméket kromatografáltuk, eluálószerként 98:2 és 80:10 között gradiensszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. A kapott tisztított terméket (0,350 g) és 0,126 g citromsavat metanolban oldottunk, és az oldatot bepároltuk. A cím szerinti vegyületet üvegszerű anyagként kaptuk, amiből kapargatás hatására fehér, szilárd anyag képződött. 0,450 g terméket kaptunk. Tömegspektrum: m/z=535 (M+1).

Elemzés a
$C_{27}H_{33}Cl_2FN_4O_2.1{,}10\ C_6H_8O_7.0{,}10\ (C_2H_5)_2O.0{,}70\ H_2O$
képlet alapján:
számított: C: 53,25%, H: 5,80%, N: 7,30%;
talált: C: 53,22%, H: 5,70%, N: 7,30%.

A kiindulási anyagként felhasznált (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-amint a következőképpen állítottuk elő:

a) terc-Butil-(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-hidroxi-butil]-N-metil-karbamát előállítása:

25,0 g (S)-N-metil-2-(3,4-diklór-fenil)-4-hidroxi-butil-amin 125 ml diklór-metánnal készített oldatába 30 perc alatt 21,6 g di-terc-butil-dikarbonát 125 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük. A reakcióelegyet 30 percig kevertük, majd 0,1 N vizes sósavoldattal és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, szárítottuk, végül bepároltuk. A nyersterméket kromatografáltuk, eluálószerként 2:1 arányú diklór-metán/éter elegyet használtunk. Állás közben kristályosodó olaj formájában 33,0 g cím szerinti terc-butil-észtert kaptunk.

b) terc-Butil-(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-karbamát előállítása:

A 16. példa e) lépésében leírtak szerint jártunk el, de (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-hidroxi-butil]-N-etil-benzamid helyett terc-butil-(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-hidroxi-butil]-N-metil-karbamátot használtunk. Az olajos anyag formájában kapott aldehidet nyers állapotban használtuk fel a következő reakcióhoz.

c) terc-Butil-(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-karbamát előállítása:

A 10. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin helyett 4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidint, N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid helyett pedig terc-butil-(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-karbamátot használtunk. A cím szerinti vegyületet gumiszerű anyag formájában kaptuk.

d) (S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-amin előállítása:

5,1 g terc-butil-(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-karbamát 200 ml diklór-metánnal készített oldatához 7,5 ml trifluor-ecetsavat adtunk. 30 perc elteltével a reakcióelegyhez újabb 7,5 ml trifluor-ecetsavat adtunk, és a reakcióelegyet 4 órán át kevertük. Az elegyet 250 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. 3,8 g cím szerinti vegyületet kaptunk gumiszerű anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=413 (M+1).

18. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-4-metil-N-metil-benzamid-citrát előállítása

A 17. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-fluorbenzoil-klorid helyett p-toluoil-kloridot használtunk. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=531 (M+1).

Elemzés a
$C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_2.1{,}0\ C_6H_8O_7.0{,}10\ (C_2H_5)_2O.0{,}30\ H_2O$
képlet alapján:
számított: C: 55,63%, H: 6,18%, N: 7,41%;
talált: C: 55,58%, H: 6,17%, N: 7,52%.

19. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-4-metoxi-N-metil-benzamid-citrát előállítása

A 17. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-fluorbenzoil-klorid helyett 4-metoxi-benzoil-kloridot használtunk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kaptuk. Tömegspektrum: m/z=547 (M+1).

Elemzés a
$C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_3.1{,}10\ C_6H_8O_7.0{,}10\ (C_2H_5)_2O \cdot 0{,}70\ H_2O$
képlet alapján:
számított: C: 53,92%, H: 6,10%, N: 7,19%;
talált: C: 53,93%, H: 5,99%, N: 7,19%.

20. példa

(S)-N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-4-hidroxi-N-metil-benzamid-citrát előállítása

1,22 g (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-amin, 0,640 g 4-acetoxi-benzoesav és 0,682 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodiimid-hidroklorid 30 ml diklór-metánnal készített oldatát éjszakán át kevertük. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítottuk, vízzel és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket kétszer kromatografáltuk, eluálószerként 95:5 és 80:20 között gradiensszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. A tisztított terméket (0,190 g) és 0,069 g citromsavat metanonban oldottunk, és az oldatot bepároltuk. A cím szerinti vegyületet üvegszerű anyag formájában kaptuk, ami kapargatás hatására fehér, szilárd anyaggá alakult. 0,220 g terméket kaptunk. Tömegspektrum: m/z=533 (M+1).

Elemzés a $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3 \cdot 1{,}10\ C_6H_8O_7 \cdot 0{,}60\ H_2O$
képlet alapján:
számított: C: 53,40%, H: 5,86%, N: 7,41%;
talált: C: 53,45%, H: 6,13%, N: 7,26%.

21. példa

1-[(S)-N-Benzoil-3-(3,4-diklór-fenil)-N-metil-4-amino-butil]-4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidin-1-oxid előállítása

1,31 g (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid 12 ml diklór-metánnal készített, 0 °C-os oldatába 0,700 g 3-klór-peroxi-benzoesav 16 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük. A reakcióelegyet 1 órán át kevertük, majd diklór-metánnal hígítottuk, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket kromatografáltuk, eluálószerként 98:2 és 70:30 között gradienssszerűen változó térfogatarányú diklór-metán/metanol elegyeket használtunk. A tisztított terméket (0,592 g) és 0,232 g p-toluolszulfonsav-monohidrátot diklór-metán és metanol elegyében oldottunk, és az oldatot bepároltuk. 0,824 g cím szerinti vegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában. Tömegspektrum: m/z=533 (M+1).

Elemzés a $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3.1,10\ C_7H_8O_3.1,10\ H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 56,11%, H: 6,10%, N: 7,54%;
talált: C: 55,85%, H: 5,96%, N: 7,33%.

22. példa

N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-4-[4-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid-hidroklorid előállítása

30 mg nátrium-hidrid (60%-os olajos diszperzió) 1 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához 152 mg N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid 2 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adtuk. 30 perc elteltével a reakcióelegyhez 0,021 ml metil-jodidot adtunk, és a reakcióelegyet 2,5 órán át kevertük. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítottuk, és vízzel mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk és bepároltuk. Az olajos maradékot minimális mennyiségű diklór-metánban oldottuk, és a terméket éteres hidrogén-klorid-oldattal kicsaptuk. Az oldószert lepároltuk. 104 mg törtfehér, szilárd anyagot kaptunk. Tömegspektrum: m/z=517 (M+1).

Elemzés a $C_{27}H_{34}N_4O_2Cl_2.1,2\ HCl.0,1\ (C_2H_5)_2O$ képlet alapján:

számított: C: 57,83%, H: 6,42%, N: 10,05%;
talált: C: 57,85%, H: 6,41%, N: 9,85%.

A kiindulási anyagként felhasznált N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamidot a 3. példában leírthoz hasonló műveletsorral állítjuk elő úgy, hogy a 3. példa d) lépésében (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamid helyett N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-oxo-butil]-N-metil-benzamidot használunk.

A szekvenciák jegyzéke

1. számú szekvencia:

A szekvencia jellemzői:

(A) hossz: 15 bázispár
(B) típus: nukleinsav
(C) száltípus: egyszálú
(D) topológia: lineáris

A szekvencia leírása:

GCGCAAGCTT ATGGG

2. számú szekvencia:

A szekvencia jellemzői:

(A) hossz: 18 bázispár
(B) típus: nukleinsav
(C) száltípus: egyszálú
(D) topológia: lineáris

A szekvencia leírása:

GTCCCCATAA GCTTGCGC

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek – a képletben

Q^b jelentése egy vagy két halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

T és U jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport,

W jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,

G jelentése egyszeres kötés,

J jelentése oxo- vagy tioxocsoport,

M jelentése oxicsoport vagy $-NR^{12}-$ általános képletű csoport, ahol

R^{12} jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy $R^aOC(=O)CH_2-$ vagy $R^bR^cNC(=O)CH_2-$ általános képletű csoport, és az utóbbiakban

R^a 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent, és

R^b és R^c egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1–3 szénatomos alkilcsoportot vagy benzilcsoportot jelent, és

L etilén-, trimetilén- vagy tetrametiléncsoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy két metilcsoport kapcsolódhat –

valamint az (I) általános képletű vegyületeknek a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjai, és az (I) általános képletű vegyületek és N-oxidjaik gyógyászatilag alkalmazható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik – a képletben R^{12} hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent, T és U hidrogénatomot jelent, és W metilcsoportot jelent.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – a képletben

G egyszeres kötést jelent,
J oxo- vagy tioxocsoportot jelent,
M oxi- vagy NH csoportot jelent,
L etilén- vagy trimetiléncsoportot jelent, és
Q^b egy vagy két halogénatommal szubsztituált fenilcsoportot képvisel –,

továbbá az (I) általános képletű vegyületeknek a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjai, és az (I) általános képletű vegyületek és N-oxidjaik gyógyászatilag alkalmazható sói.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek – a képletben

G egyszeres kötést jelent,
J oxo- vagy tioxocsoportot jelent,
M oxicsoportot vagy NH csoportot jelent,
L etilén- vagy trimetiléncsoportot jelent, és
Q^b 3,4-diklór-fenil-csoportot képvisel –,

továbbá az (I) általános képletű vegyületeknek a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjai, és

az (I) általános képletű vegyületek és N-oxidjaik gyógyászatilag alkalmazható sói.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közé tartozó
(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid,
(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(3-metil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid,
(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(3-etil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid, és
(S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-etil-benzamid,
és a felsorolt vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közé tartozó (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid és gyógyászatilag alkalmazható sói.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közé tartozó (S)-N-[2-(3,4-diklór-fenil)-4-[4-(3-etil-2-oxo-perhidropirimidin-1-il)-piperidino]-butil]-N-metil-benzamid és gyógyászatilag alkalmazható sói.

8. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként az 1–7. igénypontok bármelyikében meghatározott (I) általános képletű vegyületet, vagy az (I) általános képletű vegyületeknek a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjait vagy az (I) általános képletű vegyületek vagy N-oxidjaik gyógyászatilag alkalmazható sóit tartalmazza, gyógyászatilag alkalmazható hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

9. Eljárás az 1–7. igénypontok bármelyikében meghatározott (I) általános képletű vegyületek, továbbá az (I) általános képletű vegyületeknek a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxidjainak, és az (I) általános képletű vegyületek és N-oxidjaik gyógyászatilag alkalmazható sóinak előállítására – a képletben
Q^b jelentése egy vagy két halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,
T és U jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport,
W jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,
G jelentése egyszeres kötés,
J jelentése oxo- vagy tioxocsoport,
M jelentése oxicsoport vagy $-NR^{12}-$ általános képletű csoport, ahol
R^{12} jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy $R^aOC(=O)CH_2-$ vagy $R^bR^cNC(=O)CH_2-$ általános képletű csoport, és az utóbbiakban
R^a 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent, és
R^b és R^c egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1–3 szénatomos alkilcsoportot vagy benzilcsoportot jelent, és
L etilén-, trimetilén- vagy tetrametiléncsoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy két metilcsoport kapcsolódhat –,
azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű piperidinvegyületet a reduktív alkilezés körülményei között egy (IV) általános képletű aldehiddel alkilezünk, vagy egy (V) általános képletű alkilezőszerrel alkilezünk – a képletekben Y kilépőcsoportot jelent, és a további általános szimbólumok jelentése a tárgyi kör szerinti –; vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületet – a képletben az általános szimbólumok jelentése a tárgyi kör szerinti – egy diaktivált szénsavszármazékkal vagy egy diaktivált tiokarbonil-vegyülettel ciklizálunk; vagy

c) egy (VIII) általános képletű amint – a képletben az általános szimbólumok jelentése a tárgyi kör szerinti – egy alkalmas savkloriddal reagáltatunk; vagy

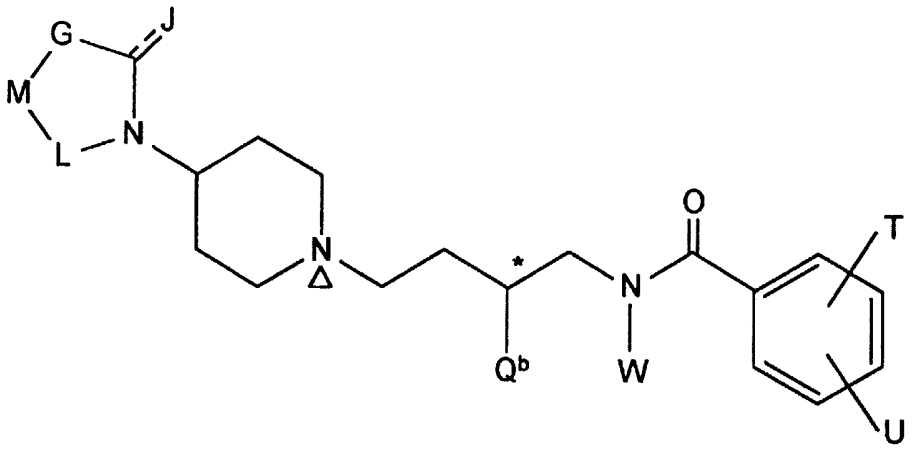
d) egy (VIII) általános képletű amint – a képletben az általános szimbólumok jelentése a tárgyi kör szerinti – egy megfelelő reakcióképes karbonsavszármazékkal reagáltatunk; vagy

e) a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomon képezett N-oxid előállítására egy (I) általános képletű vegyületet a Δ-val jelölt piperidino-nitrogénatomján oxidálunk; vagy

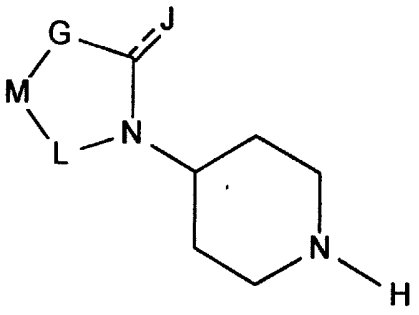
f) az M csoportban R^{12} helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására egy, az M csoportban R^{12} helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkilezünk;

és kívánt esetben egy így kapott vegyületet gyógyászatilag alkalmazható sójává alakítunk.

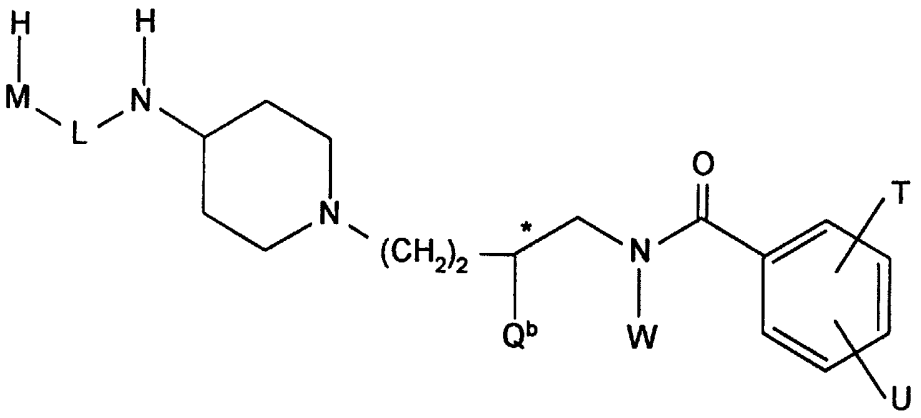
10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói.



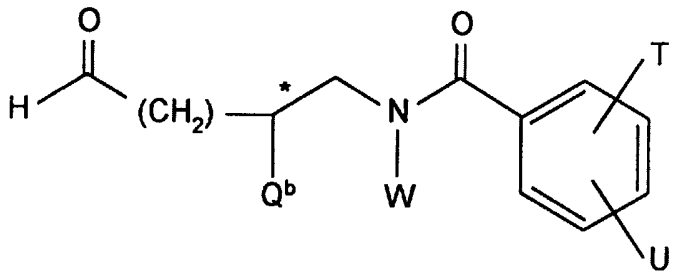
(I)



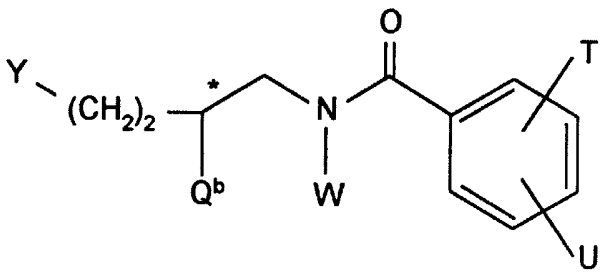
(II)



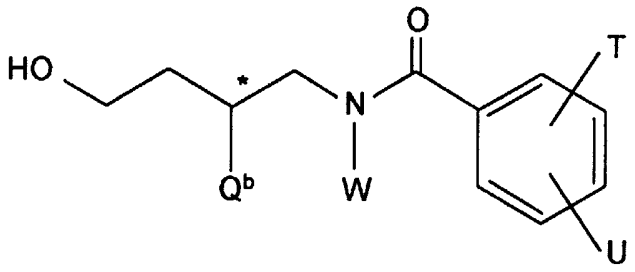
(III)



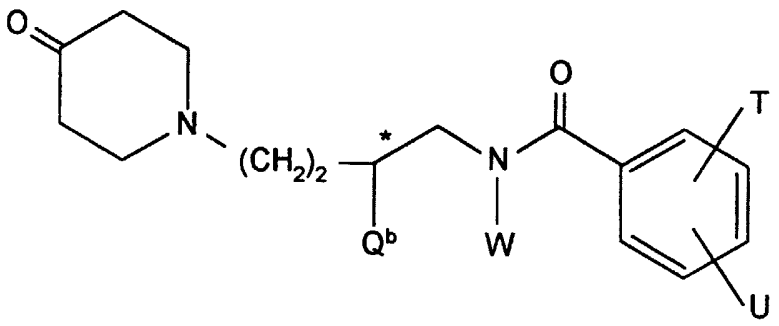
(IV)



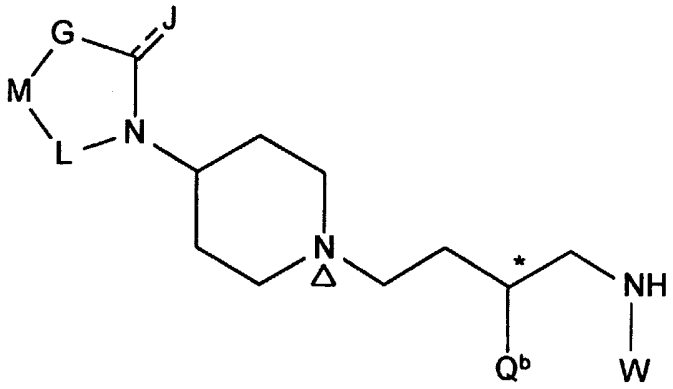
(V)



(VI)



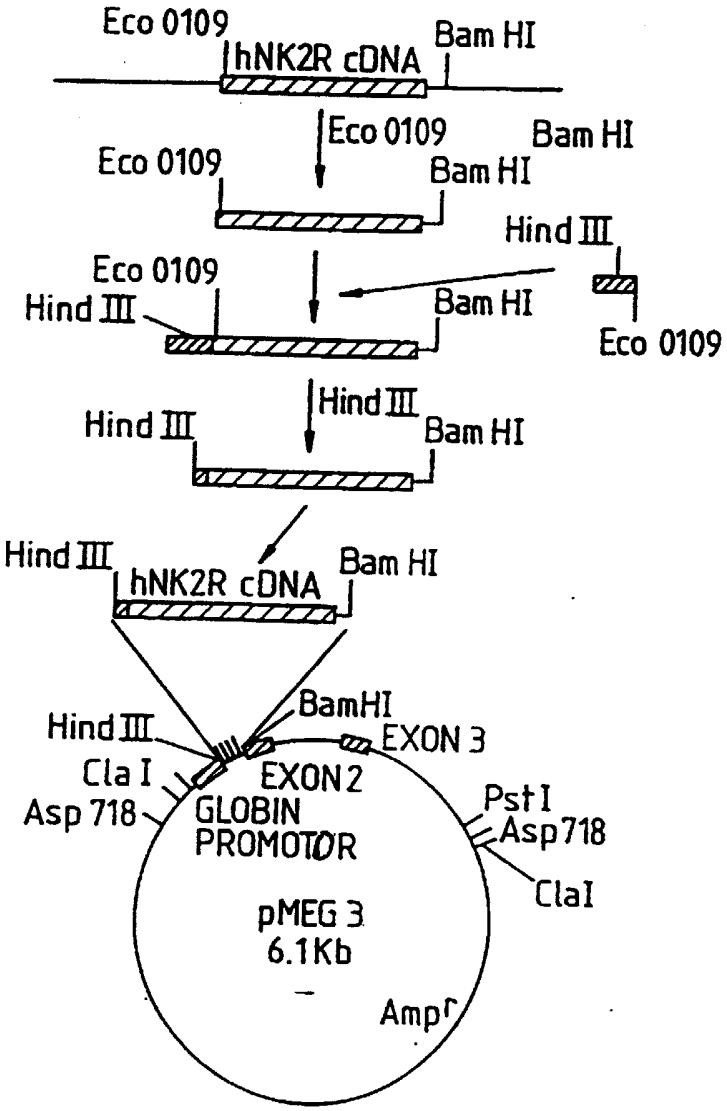
(VII)

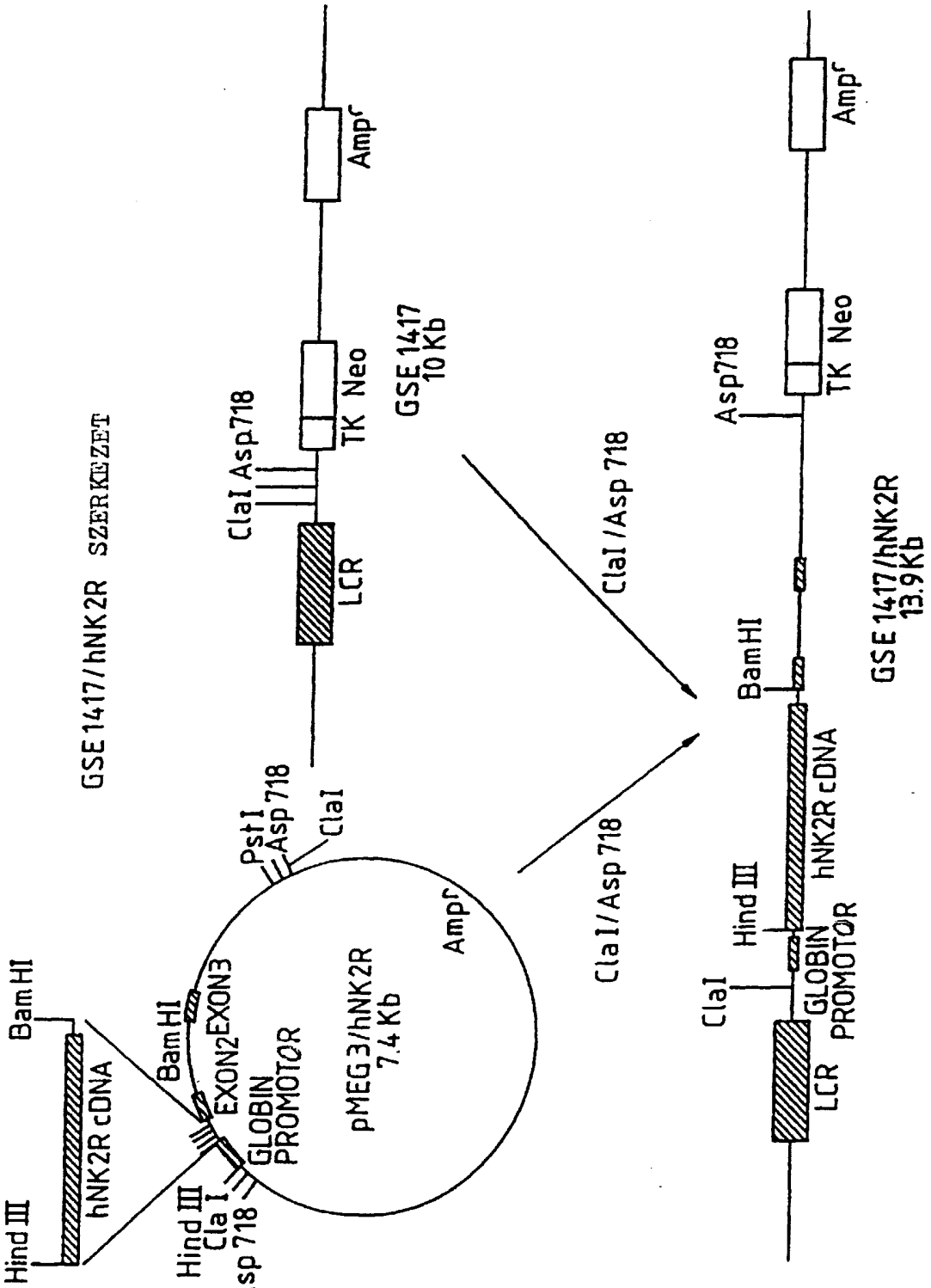


(VIII)

1. ábra

pMEG3/hNK2R SZERKEZET

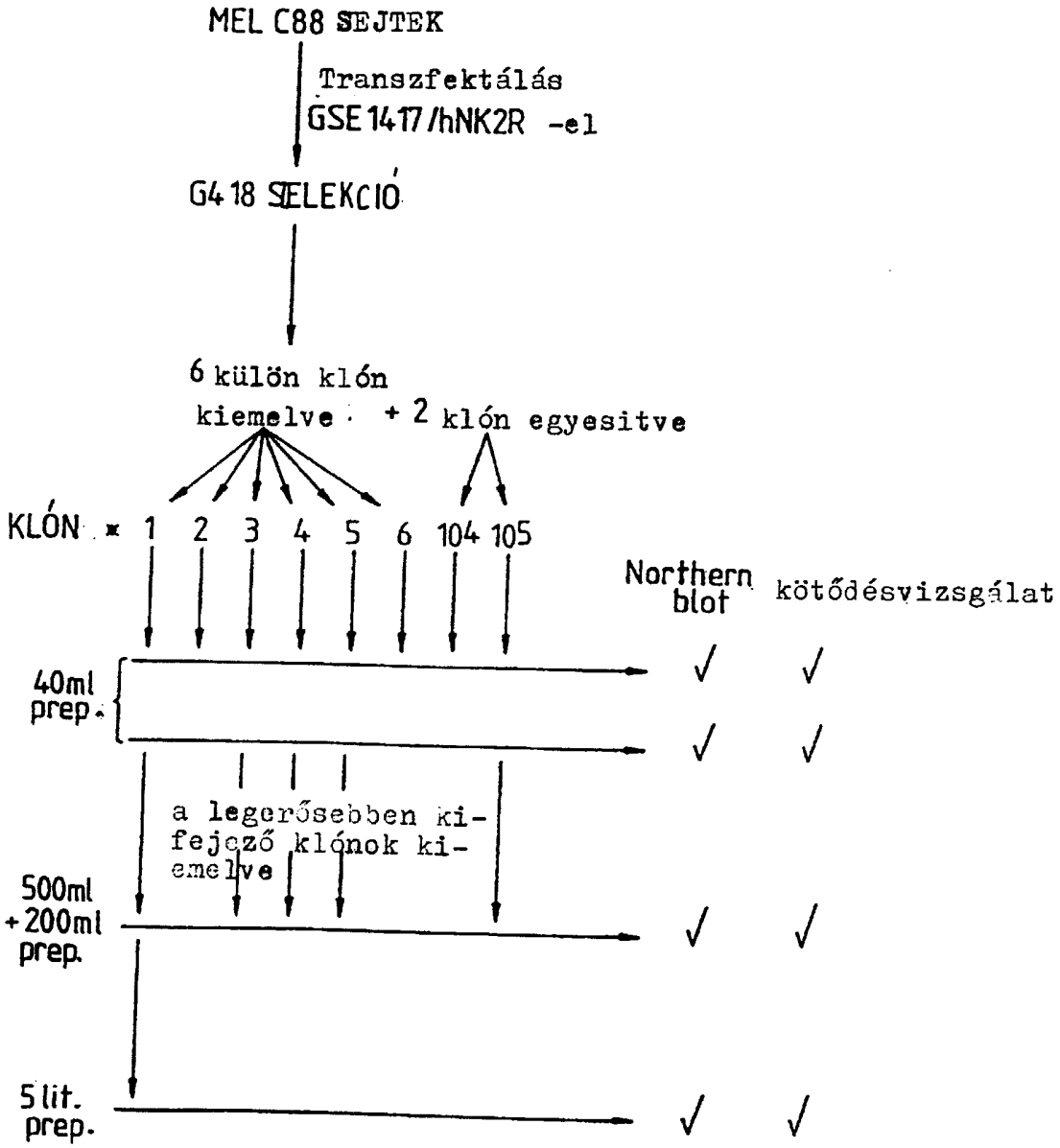



GSE1417/hNK2R SZERKEZET
Hind III
Bam HI
hNK2R cDNA
Hind III
Cla I
Asp 718
Bam HI
EXON2 EXON3
GLOBIN PROMOTOR
Pst I
Asp 718
Cla I
pMEG 3/hNK2R 7.4 Kb
Ampr
Cla I Asp718
TK Neo
LCR
Ampr
GSE 1417 10 Kb
Cla I / Asp 718
Cla I / Asp 718
Asp718
TK Neo
Ampr
Bam HI
GSE 1417/hNK2R 13.9Kb
Cla I
Hind III
hNK2R cDNA
GLOBIN PROMOTOR
LCR

2. ábra

3. ábra

HUMÁN NK-2R KIFEJEZÉSE MEL C88 SEJTEKBEN



Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Törőcsik Zsuzsanna főosztályvezető-helyettes
Windor Bt., Budapest