

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) Lajstromszám:

207 988 B

(21) A bejelentés száma: 5405/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 10. 20.

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 259/02

C 07 D 213/04

C 07 D 295/00

C 07 D 211/00

C 07 D 215/00

C 07 D 207/00

C 07 D 209/04

A 61 K 31/21

A 61 K 31/395

(40) A közzététel napja: 1991. 01. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 07. 28. SZKV 93/07

(72) Feltalálók:

dr. Literáti Nagy Péter 30%, Budapest (HU)
Balázs Béla 20%, Budapest (HU)
dr. Boross Mária 12%, Budapest (HU)
Zsila Gizella 6%, Budapest (HU)
dr. Ábrahám Lajos 4%, Budapest (HU)
dr. Blaskó György 4%, Budapest (HU)
dr. Gachályi Béla 4%, Budapest (HU)
Almásy Attila 4%, Budapest (HU)
Németh Gábor 4%, Budapest (HU)
dr. Szilberek Jenő 12%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmaz:

BIOREX Kutató-Fejlesztő Kft., Budapest (HU)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54) **Eljárás O-(3-amino-2-hidroxi-propil)-hidroximsav halogenidek és ilyen hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

Eljárás (I) általános képletű – ahol

X jelentése halogénatom,

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport, vagy

R¹ és R² a szomszédos nitrogénatommal együtt 5–7 tagú, telített, adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált gyűrűt, mely adott esetben 17 szénatomos alkil- vagy 1–7 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituáltak, vagy N-(1–4 szénatomos) alkil-piperazinil- vagy morfolinocsoportot alkot,

R³ jelentése fenil-, naftil-, piridilcsoport, vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

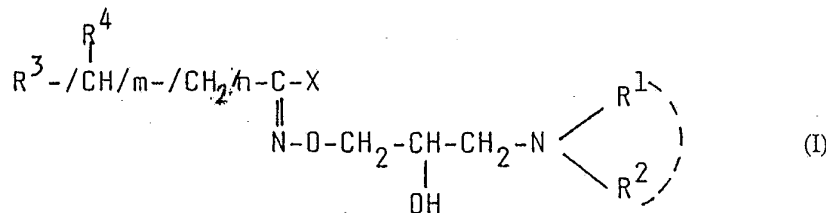
R⁴ jelentése fenilcsoport,

m jelentése 0, 1 vagy 2, és

n jelentése 0, 1 vagy 2 –

hidroximsav-halogenid-származékok és savaddíciósóik előállítására.

Az előállított vegyületek szelektív béta-blokkoló hatásúak, így a diabéteszes angiopátia kezelésére alkalmazhatók.



A leírás terjedelme: 12 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 207 988 B

A találmány eljárás új O-(3-amino-2-hidroxi-propil)-hidroximsav halogénidek előállítására.

Az anyagcsere megbetegedések körében igen gyakori a diabetes mellitus előfordulása, melynek fő tünete a szervezet szénhidrát anyagcsere egyensúlyának meg-
5 bomlása. A diabetes mellitust gyakran kísérik kóros érrendszeri elváltozások, például végtagi érszűkületek, a szemfenék ereinek kóros elváltozásai stb. Míg a ma-
10 gas vércukorszint csökkentésére az inzulin mellett már számos hatásos gyógyszert ismerünk, addig az alapbetegséghez kapcsolódó diabeteszes angiopátia ke-
15 zelése terén a jelenleg forgalomban lévő készítményekkel csak igen szerény eredmények érhetők el. Ennek oka, hogy a diabetes mellitus fellépésével az erek adrenerg receptorai megváltoznak, emiatt gyógyszeres
20 kezelés hatására a nem diabeteszes egyénben lévő erekhez viszonyítva eltérő adrenerg reakciók lépnek fel [Nature New Biology, 243, No. 130, 176. (1973); Szemészet, 111, 23, (1974); Endocrinology, 93, 752. (1973)]. A diabeteszes egyénnél az erek adrenerg alfa
25 receptorai az anyagcsere kvantitatív növelésére béta receptorokká alakulnak át.

Az anyagcsere kvalitatív megváltozása esetén kísérletes és emberi diabetesben az a helyzet áll elő, hogy az alfa-agonisták (például a noradrenalin) továbbra is hatá-
30 sosak maradnak, de ez a hatás speciális, csak diabetesben ható béta-blokkolókkal kivédhető. Ez a legelső funkcionális elváltozás, amely diabetesben kimutatható. Alloxán (hexahidropirimidin-tetraon) hozzáadása után 24 órával már kimutatható. A diabetesben egy tökéletlen alfa,béta
35 receptor-átalakulás – melynek oka esetleg egy eredetitől eltérő, „Falsch” modulátor anyag képződése – szerepel az elváltozások kiindulópontjaként.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy az (I) általános képletű új vegyületek, ahol

X jelentése halogénatom,

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy
40 1–5 szénatomos alkilcsoport, vagy

R¹ és R² a szomszédos nitrogénatommal együtt 5–7 tagú, telített, adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált gyűrűt, mely adott esetben 17 szénatomos alkil- vagy 1–7 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituáltak, vagy N-(1–4 szénatomos)-alkil-piperazinil- vagy morfolinocsoportot alkot,

R³ jelentése fenil-, naftil-, piridilcsoport, vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R⁴ jelentése fenilcsoport,

m jelentése 0, 1 vagy 2, és

n jelentése 0, 1 vagy 2.

hidroximsav-halogenid-származékok, melyek az egészséges erek adrenerg reakcióit nem, vagy csak kismértékben befolyásolják, ugyanakkor a diabetes mellitus hatására elváltozott adrenerg receptorokra erős hatást fejtenek ki. E hatás elsősorban szelektív β-blokkoló hatás fellépésében nyilvánul meg, ezért a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmasak a diabeteszes angiopátia gyógyszeres befolyásolá-
sára.

A normál-β-blokkolók (Inderal, Visken) a diabeteszes angiopathia terápiájában kontraindikáltak.

Diabetes szelektív adrenerg receptor blokkolókat csak a 177 578 számú, „Eljárás új O-(3-amino-2-hid-
5 roxi-propil)-amidoxim-származékok előállítására” című magyar szabadalmi leírás ismertet.

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű hidroximsav-halogenid származékok és sóik előállítá-
10 sára oly módon, hogy

a) valamely (III) általános képletű aldoximot – ahol R³ és R⁴, valamint m és n jelentése a fenti – bázis jelenlétében valamely (IV/A), illetve (IV/B) általános képletű aminnal – ahol R¹ és R² jelentése a fenti és X halogénatomot jelent – reagáltatunk,

15 majd a kapott (VII) általános képletű aldoxim-származékot – ahol

R³, R⁴, m és n jelentése a fenti –

izolálás után vagy anélkül halogénező szerekkel, előnyösen szervesen savkloridokkal reagáltatjuk, és az így kapott (VIII) általános képletű hidroximsav-halogenidet – ahol

R³, R⁴, X, m és n a fenti –

közvetlenül vagy észter-vegyületeken keresztül vizes-
20 lúgos közegben hidrolízisnek vetjük alá, vagy

b) a (VII) általános képletű aldoxim-származékot – ahol

R³, R⁴, m és n jelentése a fenti –

izolálás után vagy anélkül halogénező szerekkel, előnyösen szervesen savkloridokkal reagáltatjuk, és a kapott (VIII) általános képletű hidroximsav-halogenidet közvetlenül vagy észtervegyületeken keresztül vizes-
30 lúgos közegben hidrolízisnek vetjük alá, vagy

c) egy (VIII) általános képletű hidroximsav-halogenidet – ahol

35 R³, R⁴, X, m és n a fenti –

közvetlenül vagy észter-vegyületeken keresztül vizes-
lúgos közegben hidrolízisnek vetjük alá, vagy

d) a (II) általános képletű amidoxim-származékokat – ahol

40 R³, R⁴, m és n a fenti –

nátrium-nitrit és HX általános képletű sav jelenlétében – ahol

X halogénatomot jelent –

45 diazotáljuk és a kapott diazóniumsót a HX általános képletű savval 0–15 °C hőmérsékleten kezeljük,

majd a kívánt esetben a kapott szabad bázisokat szerves vagy szervesen savakkal reagáltatva savaddíciós sókká alakítjuk.

50 Az a) eljárás végrehajtásánál előnyösen úgy járunk el, hogy a reakciót vizes közegben, víztartalmú szerves oldószerben (például vizes alkoholban) vagy szerves oldószerekben, előnyösen 0–140 °C-on végezzük.

Eljárhatunk az a) eljárás szerint úgy is, hogy vízmentes alkoholos közegben alkálialkoholátokkal a (III) általános képletű aldoximok sóit képezzük, majd a sókhoz a (IV/A), illetve (IV/B) általános képletű aminok alkoholos oldatát csepegtetjük. A reakciót előnyösen 0–100 °C-on, keverés közben hajtjuk végre.

55 Ezen eljárásunk más változata szerint vízzel nem elegyedő szerves oldószerben (például benzol, toluol,
60

xilol), alkálihidroxidokkal, előnyösen nátrium vagy káliumhidroxiddal képezzük a (III) általános képletű aldoximok sóit. A sóképzést az oldószer forrpontján hajtjuk végre és a felszabaduló vizet a rendszerből azeotróposan távolítjuk el, ezt követően az oldószer forrpontján adjuk hozzá a (IV/A), illetve (IV/B) általános képletű aminok oldatát.

A találmány szerinti vegyületek propanol láncának 2. szénatomja királis, így az anyagok racém és optikailag aktív (+ vagy – forgatású) formában létezhetnek. Míg akirális körülmények között szintetizálva racém vegyületeket kapunk, királis kiindulási anyagokat használva, vagy a racém vegyületeket megfelelő – kémiai vagy fizikai – módszerekkel reszolválva a megfelelő optikailag aktív származékok is előállíthatók. Ilyen királis kiindulási anyagok lehetnek pl. a kereskedelemben hozzáférhető királis epiklórhidrin és származékai [pl. (S)-(+)-epichlorohidrine (Aldrich, 36,158–5), (2R)- vagy (2S)-glycidyl tosylate (Aldrich, 30,051–9 és 30,052–7) stb.], amelyeket az alapbejelentés II, IV/A, IV/B vagy VI kiindulási anyagai bármelyikének előállításában alkalmazva kialakíthatjuk a propil láncban a kívánt konfigurációjú kiralitási centrumot. Ezek a lehetőségek a racém vegyületekkel teljesen azonos kémiai eljárásokkal valósíthatók meg. A racém vegyületek reszolválása már további eljárások kifejlesztését igényli: ezeknek egy megvalósítási módját mutatják be a 19. és 20. példák.

Eljárásunk a) változatának további megoldása szerint a reakciót vizes közegben hajtjuk végre oly módon, hogy a (IVA), illetve (IVB) általános képletű vegyületekhez keverés közben aldoximok vizes-lúgos oldatát vagy szuszpenzióját adjuk. A reakciót előnyösen 0–60 °C-on végezzük, és a reakcióelegyhez az aldoximet 5–20 °C-os, vizes alkáli-hidroxid-oldatban oldott vagy szuszpendált formában adjuk. E reakciót szerves oldószer-víz elegyben is végezhetjük, például oly módon, hogy a (IVA), illetve (IVB) általános képletű vegyület alkoholos vagy dioxános oldatához az aldoxim vizes-lúgos oldatát vagy szuszpenzióját csepegtetjük. A reakció fordított adagolási sorrendben is végrehajtható, ilyenkor az aldoxim vizes-lúgos oldatához vagy szuszpenziójához adagoljuk a másik vegyületet.

A kapott (VII) általános képletű vegyületeket a szokásos módon izoláljuk, általában vizes közeg alkalmazása esetén extrakció útján, majd az oldószer szárítása és lepárlása után a (VII) általános képletnek megfelelő aldoxim származékot szervesen sav halogenidekkel, mint például PCl_5 , SOCl_2 , POCl_3 -mal, 1–5 órán keresztül forraljuk oldószer, célszerűen halogénezett oldószer (például CHCl_3) jelenlétében, vagy anélkül. A (VIII) általános képletű vegyületet az elegy vizes lúg-történő lúgosítása után extrakcióval különítjük el.

A (VIII) általános képletű vegyület jellegét tekintve a láncban halogénezett hidroximsav-halogenid származék. A (VIII) általános képletű vegyületből nukleofil szubsztitúcióval a korábban ismertett egy- vagy kétlépéses reakció úton jutunk (I)-hez, ugyanis a hidroximsav-halogenid halogénje nukleofil reakcióra nem érzékeny, s így a hidrolízis a másik halogénre nézve rendkívül szelektív.

A d) eljárásnál (II) általános képletű amidoximokat – melyeket a 177 578 sz. magyar szabadalmi leírás szerint állítunk elő – diazotálásos reakcióba visszük NaNO_2 és HX jelenlétében vizes közegben. A reakció-körülményeket úgy választjuk meg, hogy a hőmérséklet (–5)–(+10) °C között legyen és így az „elfőzéses” reakció is végbemenjen.

A reakciótermékeket a reakcióelegyből a szokásos módon izoláljuk, vizes közeg alkalmazása esetén kristályosítás vagy extrakció útján. Szerves oldószer alkalmazásánál kristályosítást vagy az oldószer lepárlását követő vizes mosást és extrakciót alkalmazunk. A termékeket sóik formájában is elkülöníthetjük, vagy az elkülönített bázisokból egyenértékű ásványi vagy szerves savval, előnyösen a gyógyászatban szokásos, nem toxikus savak felhasználásával sókat képezünk, illetve kívánt esetben sóikból a bázisokat felszabadítjuk.

Az (I) általános képletű új vegyületek általános β -blokkoló hatásait (dózisok: 1, 5, 10, 20 mg/kg iv.) altatott macska kísérletekben vizsgáltuk. A kísérletekben mértük a vérnyomást, a pulzusfrekvenciát, valamint az anyagok bal kamrai kontraktilitásra való hatását. Referencia anyagként Inderal (1-izopropil-amino-3-(1-naftiloxi)-propán-2-ol)-t alkalmaztunk (dózisok: 0,05, 0,1, 0,2, 1,0 mg/kg iv.).

Az (I) általános képletű új vegyületek diabetes-szelektív, kórosan modulált β -blokkoló hatásának vizsgálatát patkány aorta-spirál preparátum [J. Pharmacol. Exp. Therap., 158, 531. (1967)] végeztük. A kísérletes diabeteszt 70 mg/kg iv., 1 ml/kg Streptozotocinnal [2-(3-nitrozo-3-metil-ureido)-2-dezoxi-D-glükóz] idéztük elő. Pozitív reakciónak azt vettük, ha a noradrenalin kumulatív dózisainak (α izgató) hatását a vizsgált anyag a kontroll (Streptozotocinnal nem kezelt) preparátumon nem befolyásolta, míg a diabeteszes aortán gátolta. A találmány szerint előállított vegyületeknél 10^{-6} – 10^{-5} mól/l dózisonál általában szelektív hatás jelentkezett, ami diabeteszes teszteken erős, normál teszteken nem, vagy csak gyengén jelentkező noradrenalin gátló hatás fellépésében nyilvánul meg.

Kísérleteket végeztünk annak megállapítására, hogy a Streptozotocinnal kezelt diabeteszes állatok aorta spirál preparátumain az Inderal kivédi-e a noradrenalin okozta összehúzóásokat. Kontrollként olyan állatokat alkalmaztunk, melyeket Streptozotocinnal nem kezeltünk. Kísérleteink során lényegében az irodalomban (Endocrinology, Vol 93, No. 3 1973) leírtakkal azonos eredményekre jutottunk, miszerint az α izgató noradrenalin hatását az Inderal diabetesz teszteken kivédte, míg a normál teszteken nem.

Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek (dózishatárokat lásd fent) az altatott macskán gyenge általános β -receptor blokkolónak bizonyultak. A referens β -blokkoló Inderalhoz képest a vizsgált vegyületek általában mintegy két-három nagyságrenddel gyengébb hatást mutattak a β -izgató izoprenalin [D,L-1-(3,4-dihidroxifenil)-2-izopropilamino-etanol] hatásainak gátlásában.

Inderal macskán 0,2 mg–1 mg tartományban erősen gátolja a 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ izoprenalin hatásait. Hasonló

gátlást az (I) általános képletű vegyületeknél 20 mg/kg-os dózissal tapasztaltunk.

Mind az (I) általános képletű vegyületek, mint az Inderal 10^{-6} mól/l tartományban jobbra tolja a noradrenalin kumulatív dózishatás görbét, ami ilyen kísérleti körülmények esetén gátlást jelent. Anyagcsere egészséges állatokon az (I) általános képletű vegyületek gyakorlatilag hatástalanok. Az Inderal ugyanilyen állatokon, az előző dózisban hatástalan, vagy kissé fokozza a noradrenalin hatását. Ez a normális anyagcseréjű állatok épp β -receptorainak gátlása miatt van. A β -receptor izgalom ugyanis a normál éren a meglévő tónus ernyedését, α -izgalomnál pedig a tónus fokozását okozza.

Az (I) általános képletű O-(3-amino-2-hidroxi-propil)-hidroximsav halogenidek előnyösen alkalmazhatók a diabeteses mikro- és makro angiopátia összes válfajában, ezen belül különösen a diabeteses retinopátia és a diabeteses nefropátia kezelésére. A fenti vegyületek e betegségeknek a gyógyszerkészítmények hatóanyagaként alkalmazhatók. E gyógyszerkészítmények diabetes közvetlen veszélye esetén preventív jelleggel, és a betegség kialakulásának stádiumában, továbbá akut esetekben is egyaránt felhasználhatók.

Az (I) általános képletű hidroximsav-halogenidek kizárólag diabetes kialakulásának stádiumában levőkénél, illetve diabeteses betegekénél hatnak, nem diabeteses egyénekénél hatástalanok.

Az (I) általános képletű vegyületek diabeteses egyének perifériás érrendszerére is különösen kedvező hatásúak.

A találmány további részleteit a kiviteli példák szemléltetik a találmány korlátozása nélkül.

1. példa

2,3 g nátriumot 200 ml abszolút alkoholban feloldunk, majd 12,1 g benzalldoximot adunk hozzá. A forrási hőmérsékleten becsepegtetjük a 9,3 g epiklórhidrinből és 8,5 g piperidinből ismert úton készített 3-piperidino-2-hidroxi-1-klór-propán 50 ml abszolút alkoholos oldatát. A reakcióelegyet 8 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, a kiváló sötét szobahőmérsékleten szűrjük, az oldószert vákuumban lepároljuk. A lepárlási maradékhoz 100 ml 5%-os nátriumhidroxid oldatot adunk, az olajos terméket benzollal extraháljuk. A benzolos extraktum szárítását és bepárlását követően 8,2 g O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-benzalldoximot kapunk. A termék hidrokloridját izopropanolos oldatból sósavgáz bevezetésével vagy sósavas alkohol hozzáadásával választjuk le. Op.: 137 °C (izopropanolból).

Analízis: $C_{15}H_{23}ClN_2O_2$ Móltömeg: 298,81
számított: talált:
C = 60,29 60,35
H = 7,76 8,00
N = 9,37 9,25
Cl = 11,86 11,90

2,98 g O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-benzalldoximot 20 ml tionilkloridban 3 órán keresztül forraljuk, majd bepároljuk. A kapott O-(3-piperidino-2-klór-1-propil)-benzohidroximsavkloridot kb. 100 ml

20%-os vizes lúggal történő lúgosítás után (pH = 11) kloroformos extrakcióval nyerjük ki. A kloroformos extraktumot Na_2SO_4 -os szárítás után bepároljuk, majd a maradék olaj-szerű terméket több módon alakíthatjuk át (I) általános képletnek megfelelő vegyületté:

5 a) 3,4 g olajos terméket 20 ml 20%-os NaOH-val 55–60 °C-on 2 órán keresztül, kevertetés közben hidrolizáljuk, benzollal extraháljuk, a benzolos oldatot szilárd szárítószerrel szárítjuk, majd bepároljuk. A bepárlási maradékra 50 ml sósavas etil-acetátot öntünk. Kevertetés közben az O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-benzohidroxim-savklorid hidrokloridja válik ki.

10 Tömeg: 2,1 g [a bázis NMR adatai, $CDCl_3$: 7,4–8,0 m (5H); 3,9–4,4 m (3H); 2,2–2,8 m (6H); 1,3–1,8 m (6H); 3,5 s (OH)].

Op.: 140–142 °C (izopropanolból).

Analízis: $C_{15}H_{22}Cl_2N_2O_2$ Móltömeg: 333,25
Számított: Talált:
C = 54,22 53,12
20 H = 6,37 6,26
N = 8,43 8,19
Cl = 21,14 20,84

b) 0,81 g (4,74 mmól) $AgNO_3$ -t 4 ml vízben oldunk, majd keverés közben 0,19 g NaOH (4,74 mmól) 3 ml vízben készült oldatát csepegtetjük hozzá. A kivált $AgOH$ csapadék vizes szuszpenzióját 1,5 g (4,74 mmól) O-(3-piperidino-2-klór-1-propil)-benzohidroximsavkloriddal 3 órán keresztül 50 °C-on kevertetjük. A szuszpenziót ezután benzollal extraháljuk. A benzolos extraktumot Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, majd a sóképzést az a) pontban ismertetett módon végezzük. Kitermelés: 95%. A termék fizikai adatai az a) pontban leírtakkal megegyeznek.

30 c) 3,0 g (9,49 mmól) O-(3-piperidino-2-klór-1-propil)-benzohidroximsavkloridot 10 ml etanolban oldunk, majd keverés közben 0,86 g ($1,05 \times 10^{-2}$ mól) nátriumacetát 15 ml vízzel készült oldatát adjuk hozzá és az elegyet 50 °C-on 3 órán keresztül kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban besűrítjük és a bepárlási maradékot benzollal extraháljuk. A benzolos extraktumot Na_2SO_4 -gyel szárítjuk és bepároljuk. 2,12 g olajos O-(3-piperidino-2-acetoxi-1-propil)-benzohidroximsavkloridot kapunk. A kapott észtert 20 ml etanolban oldjuk, majd 20 ml vizet adunk hozzá. Az elegyhez 0,25 g NaOH 20 ml vízzel készült oldatát hozzáöntjük. 40 °C-on 1 óráig kevertetjük, majd a reakcióelegyet benzollal extraháljuk, a benzolos fázist Na_2SO_4 -gyel szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékból az a) pontban ismertetett módon sötét képzünk. Kitermelés: 90%. Az a) pontban ismertetett minőségű terméket kapunk.

2. példa

Az 1. példában leírtak szerint eljárva, 3-piridil-aldoxim és 3-piperidino-2-hidroxi-1-klór-propán reakciójával az O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3-piridil-aldoximot állítunk elő, majd ugyancsak az 1. példában leírtak alapján az O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3-piridil-aldoximot tionilkloriddal reagáltatjuk. A tionilklorid bepárlással történő eltávolítása után a bepárlási maradékhoz izopropanolt adva kristályosítjuk

az O-(3-piperidino-2-klór-1-propil)-3-piridil-hidro-
oximsavkloridot, dihidro-klorid só formájában. Op.:
142 °C (izopropanolból). Kitermelés: 85%.

Analízis: $C_{14}H_{21}Cl_4N_3O$ Móltömeg: 389,15
Számított: Talált:
C = 43,21 42,97
H = 5,44 5,62
N = 10,79 10,59
Cl = 36,44 36,80

Eljárhatunk úgy is, hogy a fenti módon előállított
O-(3-piperidino-2-klór-1-propil)-3-piridil-hidro-
ximsav-klorid-dihidrokloridot nem izoláljuk, hanem a bepárlá-
si maradékhoz pH = 11-ig az 1. példában leírtak szer-
int, 10%-os nátrium-hidroxidot adunk, majd a kapott
elegyet $CHCl_3$ -al extraháljuk. A kloroformos fázist szár-
ítjuk, bepároljuk, majd az 1. példában leírt módok
valamelyikét alkalmazva [1. a), b), c)] hidrolizáljuk,
ezt követően benzollal extraháljuk, $NaSO_4$ -el szárítjuk
a benzolos oldatot és bepároljuk. A bepárlási maradé-
kot acetonban oldjuk és maleinsav hozzáadásával a
keletkező O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3-piri-
dil-hidro-oximsavklorid maleátot szűrővel izoláljuk. [A
bázis NMR adatai, $CDCl_3$: 9,03; 8,59; 8,00; 7,1–7,4;
3,84 s (3H); 2,1–2,7 (6H); 1,1–1,8 (6H); 5,28 s (OH).]

Op.: 125 °C (acetonból). Kitermelés: 65%:

Analízis: $C_{18}H_{24}ClN_3O_6$ Móltömeg 413,79
Számított: Talált:
C = 52,24 52,26
H = 5,84 5,99
N = 10,15 9,87
Cl = 8,55 8,46

3. példa

3,5 g (10 mmól) O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-pro-
pil)-benzamidoxim dihidrokloridhoz 5 °C-on 40 mmól
hidrogénkloridot (37%-os sósav) adagolunk intenzív
kevertetés közben. 5 ml dioxán hozzáadása után sós-
jeges hűtést alkalmazva, az elegyet 0 °C-ra hűtjük.
Hőfoktartás mellett 1,5 óra alatt hozzácsepegtetünk
1,38 g (20 mmól) $NaNO_2$ 6 ml vizes oldatát, majd még
4 órán keresztül szobahőmérsékleten intenzíven kever-
tetjük. A savas reakcióelegyet 10%-os nátriumhidr-
oxiddal pH = 11-ig lúgosítjuk, majd 80–100 ml benz-
zollal extraháljuk. A benzolos fázist Na_2SO_4 -en szárít-
juk, bepároljuk. A bepárlási maradékból sósavval
telített etil-acetáttal képezzük az O-(3-piperidino-2-
hidroxi-1-propil)-benzhidroximsav-klorid hidroklorid
sóját, melyet szűrővel izolálunk. Op.: 139–141 °C
(izopropanolból).

Analízis: $C_{15}H_{22}Cl_2N_2O_2$ Móltömeg: 333,25
Számított: Talált:
C = 54,22 54,62
H = 6,37 6,16
N = 8,43 8,09
Cl = 21,14 20,71

4. példa

Mindenben a 3. példa szerint járunk el, azzal a
különbséggel, hogy hidrogén halogenidként HCl he-
lyett hidrogénbromidot alkalmazunk. A keletkező O-

(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-benzhidroximsav-bro-
mid-hidroklorid só kitermelése: 27%. Op.: 138 °C (izo-
propanolból).

Analízis:
5 $C_{15}H_{22}BrClN_2O_2$ Móltömeg: 377,71
Számított: Talált:
C = 47,63 47,30
H = 5,87 6,19
N = 7,41 7,50

5. példa

A 3. példában leírtak szerint dolgozva O-(3-piperi-
dino-2-hidroxi-1-propil)-nikotinsav-amidoxim-dihidro-
kloridot diazotálunk. Hidrogénhalogenidként sósavat
használunk. A diazotálást és elfőzést követően a kapott
O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3-piridil-hidro-oximsav-
kloridból vízmentes szerves oldószerben ekvivalens
mennyiségű maleinsav hozzáadásával maleát sót válasz-
tunk le. Op.: 125 °C (aceton). Kitermelés: 58%.

20 Analízis: $C_{18}H_{24}ClN_3O_6$ Móltömeg: 413,79
Számított: Talált:
C = 52,24 52,26
H = 5,84 5,99
N = 10,15 9,87
25 Cl = 8,55 8,46

Az LD_{50} érték: 110 mg/kg iv. Wistar patkányon.

6. példa

Mindenben az 5. példa szerint járunk el, azzal a
különbséggel, hogy hidrogénhalogenidként HCl he-
lyett hidrogénbromidot használunk. A kapott O-(3-pi-
peridino-2-klór-1-propil)-3-piridil-hidro-oximsavbromid
maleát kitermelése: 58%. Op.: 117 °C (aceton).

Analízis: $C_{18}H_{24}BrN_3O_6$ Móltömeg: 457,25
35 Számított: Talált:
C = 47,36 47,67
H = 5,21 5,31
N = 9,16 8,80
Br = 17,13 16,78

7. példa

Mindenben a 3. példa szerint járunk el, azzal a külön-
bséggel, hogy amidoxim komponensként a diazotálósos re-
akcióba O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenil-
propionsav-amidoxim-dihidrokloridját visszük. A kelet-
kezett O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenil-
propionsav hidroximsav klorid hidroklorid kitermelése:
30%. Op.: 149–152 °C (izopropanolból).

[A bázis NMR adatai, DMSO- d_6 : 7,1–7,6 m (10H);
50 4,5 tr (14); 3,34 d (2H); J = 7,5 Hz; 3,9 br s (3H);
2,3–3,0 m (6H); 1,3–1,9 m (6H); OH fedve.]
Analízis: $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_2$ Mólúsúly: 437,40
Számított: Talált:
C = 63,15 63,50
55 H = 6,51 6,79
N = 6,40 6,31
Cl = 16,21 16,47

8. példa

Mindenben a 3. példa szerint járunk el, azzal a

különbséggel, hogy kiindulási amidoxim komponensként O-(3-dietilamino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenilpropionsav-amidoxim-dihidrokloridot használunk. A kapott O-(3-dietil-amino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenil-propionsav hidroximsav klorid hidroklorid kitermelése: 32%.

Op.: 155 °C (izopropanolból).

Analízis: C ₂₂ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	Móltömeg: 425,40
Számított:	Talált:
C = 62,11	62,10
H = 7,10	6,98
N = 7,52	7,45
Cl = 16,66	17,00

9. példa

Mindenben a 3. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási amidoxim komponensként O-(3-izopropilamino-2-hidroxi-1-propil) benzamidoxim-dihidrokloridot használunk. A kapott O-(3-izopropilamino-2-hidroxi-1-propil)-benzhidroximsav hidroklorid kitermelése: 12%. Op.: 122 °C (izopropanolból).

Analízis: C ₁₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	Móltömeg: 307,22
Számított:	Talált:
C = 50,82	51,12
H = 6,56	6,58
N = 9,11	9,05
Cl = 23,08	22,89

10. példa

2,3 g nátriumból és 200 ml abszolút alkoholból készített nátrium-etilát oldathoz 24,0 g 3,3-difenilpropionsav-amidoximot adunk és 0-(+10) °C-on 9,3 g epiklorhidrint csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 0-(+10) °C-on 8 órán át keverjük, és ezen a hőfokon egy éjszakán át állni hagyjuk. A kivált nátrium-kloridot szűrjük, majd a szűrlethez keverés közben 7,35 g dietil-amint csepegtetünk és 8 órán át szobahőfokon tovább keverjük. A reakcióelegyet ezután felforraljuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. A maradékhoz 56 ml 5%-os nátrium-hidroxid oldatot adunk, az olajos anyagot benzolal extraháljuk. A benzolos oldatot nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, a maradékot abszolút alkoholban oldjuk. Sósav-gáz bevezetésére, vagy sósavas alkohol hozzáadására 12,0 g O-(3-dietilamino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenil-propionsav-amidoxim dihidrokloridot kapunk. Op.: 225 °C (izopropanolból).

Analízis: C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₂ Cl ₂	Móltömeg: 442,42
Számított:	Talált:
C = 59,72%	59,68%
H = 7,52%	7,55%
Cl = 16,03%	16,07%

11. példa

3,3-difenilpropionsav amidoximból kiindulva amin komponensként morfolin felhasználásával a 10. példában leírt módon állítjuk elő az O-(3-morfolino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenil-propionsav-amidoxim-dihidrokloridot.

Op.: 224 °C (izopropanolból).

Analízis: C ₂₂ H ₃₄ N ₃ O ₃ Cl ₂	Móltömeg: 456,40
Számított:	Talált:
C = 57,89%	57,66%
H = 6,85%	7,13%
N = 9,20%	8,95%
Cl = 15,53%	15,15%

12. példa

Mindenben a 3. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy amidoxim komponensként a diazotálásos reakcióba az O-(3-morfolino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenil-propionsav-amidoxim-dihidrokloridját visszük (előállítás a 11. példában). A keletkezett O-(3-morfolino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenil-propionhidroximsav-klorid-hidroklorid kitermelése: 29%.

Op.: 145–147 °C (izopropanolból).

Analízis: C ₂₂ H ₃₃ N ₂ O ₃ Cl ₂	Móltömeg: 441,40
Számított:	Talált:
C = 59,81%	59,90%
H = 7,48%	7,41%
N = 6,34%	6,41%
Cl = 16,08%	15,96%

13. példa

A 3. példa szerint dolgozva O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetamidoxim-dihidrokloridot diazotálunk. Hidrogén-halogenidként sósavat használunk. A 0-(+15) °C-on végzett diazotálás követően a diazóniumsó elbomlik („elfőzés”) és közvetlenül az O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3,4-dimetoxi-fenil-acethidroximsav-klorid-hidroklorid sóját kapjuk (olajos végtermék).

A bázis NMR adatai CDCl₃-ban felvéve: 6,75–6,86 m (3H), 4,2–4,25 m (2H), 3,86 s (6H), 3,7–3,9 m (3H), 3,25–3,4 s (1H), 2,3–2,6 m (6H), 1,5–1,75 m (6H).

Analízis: C ₁₈ H ₂₈ O ₄ N ₂ Cl ₂	Móltömeg: 407,12
Számított:	Talált:
C = 53,08%	53,17%
H = 6,93%	6,88%
N = 6,88%	6,80%
Cl = 17,41%	17,46%

14. példa

N-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-2-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1 : 1)

Mindenben a 3. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási amidoxim komponensként O-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propil]-2-piridin-karboxamid-oxim dihidrokloridot használunk, és a terméket – hidroklorid helyett – maleát só formában izoláljuk, acetonos közegben.

Termelés: 1,3 g (31%)

Op.: 61–64 °C (etil-acetát)

VRK: R_f = 0,67 (réteg: Kiesegel 60; eluens: PhMe –MeOH–EtOAc–cc. NH₄OH 7 : 6 : 6 : 1)

Analízis: (C₁₈H₂₄N₃O₆Cl, szám./mért (%)):

C = 52,2	51,9
H = 5,8	6,1
N = 10,1	10,2

Spektroszkópiai adatok:

IR [jellemző sávok (cm⁻¹) KBr]: 3416, 1670, 1574, 1506, 1367, 1055, 997, 991, 864, 791, 717

¹H-NMR [250 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 2,50 (ppm)]: 8,70 *d*, 1H; 7,90 *b*, 2H; 7,53 *m*, 1H (piridin 6-3/4,5); 6,03 *s*, 2H (CH = CH); 4,32 *bs*, 3H (NOCH₂ + CHOH); 3,3-3,0 *b*, 6H (3 × NCH₂), 1,75 *b*, 4H (2 × CH₂(3)); 1,53 *b*, 2H [CH₂(4)].

¹³C-NMR: [63 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 39,3 (ppm)]: 166,8 (COOH); 148,5, 125,1, 136,8, 121,7, 149,1 (piridin 2-3-4-5-6); 135,3 (CH=CH); 137,8 [C(Cl)=N]; 76,9 (NOCH₂); 63,0 (CHOH); 57,9 (CH-CH₂-N); 52,6 [CH₂(2)], 21,9 [CH₂(3)]; 20,8 [CH₂(4)].

15. példa

N-[2-hidroxi-3-(diethyl-amino)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid hidroklorid (1 : 1)

A 3. példával analóg módon járunk el, részletesen az alábbiak szerint:

1,0 g (3,7 mmól) N-[2-hidroxi-3-dietilamino-propoxi]-3-piridin-karboximidamid [CAS (131 782-74-6), CA 90 435 907] 5 ml víz és 1,8 ml cc. HCl elegyével készült oldatához -5 - 0 °C-on hozzácepegtetjük 0,81 g NaNO₂ (11,7 mmól) 3 ml vízzel készült oldatát, és az elegyet ezen a hőfokon 1 óráig kevertetjük. Hozzáadjuk 0,78 g NaOH 4 ml vízzel készült oldatát, majd a terméket 2 × 10 ml éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot 3 × 10 ml vízzel mossuk. Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepároljuk. A maradék olajat (0,53 g) 5 ml izopropanolban oldjuk és 0,5 ml = 4 mólos HCl/iPrOH hozzáadásával leválasztjuk a terméket.

Termelés: 0,35 g (29%)

Op.: 117-118 °C.

VRK: R_f = 0,66 (réteg: Kieselgel 60 eluens: PhMe-MeOH-EtOAc-cc. NH₄OH 7 : 6 : 6 : 1)

Analízis: (C₁₃H₂₁N₃O₂Cl₂ szám./mért. (%)):

C = 48,4	46,4
H = 6,6	6,5
N = 13,0	13,0

Spektroszkópiai adatok:

IR: [jellemző sávok (cm⁻¹) KBr]: 3292, 2959, 2854, 1578, 1475, 1484, 1409, 1273, 1099, 1049, 976, 901, 833, 704

¹H-NMR: [250 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 2,50 (ppm)]: 10,35 *b*, 1H (NH⁺); 8,97 *d*, 8,70 *dd*, 8,17 *m*, 7,55 *m*, 7,55 *m* (piridin 2-6-4-5-); 6,02 *d*, 1H (OH); 4,45-4,25 *m*, 3H (NOCH₂ + CHOH); 3,4-3,0 *m*, 6H (3 × NCH₂), 2,25 *t*, 6H (2 × CH₃).

¹³C-NMR [63 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: CDCl₃ = 77,0 (ppm)]: 151,0, 128,6, 134,3, 123,1, 148,0 (piridin 2-3-4-5-6); 135,2 [C(Cl)=N], 78,2 (NOCH₂); 65,5 (CHOH); 55,5 (CH-CH₂-N); 47,1 (CH₂-CH₃); 11,8 (CH₃).

16. példa

N-[2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1 : 1)

5 N-[2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidamid dihidrokloridot [CAS (131 782-78-0), CA 90A 435 907] a 15. példa szerint diazotálunk. A terméket etil-acetátos közegben maleát só formában izoláljuk.

Termelés: 0,3 g (25%)

10 *Op.:* 89-92 °C.

VRK: R_f = 0,58 (réteg: Kieselgel 60 eluens: PhMe-MeOH-EtOAc-cc. NH₄OH 7 : 6 : 6 : 1)

Analízis: (szám./mért. (%), limit: ± 0,4%):

C = 51,1	50,6
H = 5,5	5,7
N : 10,5	10,1

Spektroszkópiai adatok:

IR: [jellemző sávok (cm⁻¹) KBr]: 3323, 2953, 1585, 1497, 1385, 1366, 1194, 1070, 1022, 876, 864, 704

20 ¹H-NMR: [250 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 2,50 (ppm); T = 333 K]: 8,97 *d*, 8,69 *dd*, 8,15 *m*, 7,53 *m* (piridin 2-6-4-5); 6,03 *s*, 2H (CH=CH), 4,4-4,2 *m*, 3H (NOCH₂ + CHOH); 3,4-3,1 *m*, 6H (3 × NCH₂), 1,9 *bs*, 4H (2 × CH₂

25 ¹³C-NMR: [63 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 39,3 (ppm)]: 166,8 (COOH); 151,3, 127,5, 134,2, 123,5, 147,0 (piridin 2-3-4-5-6); 135,6 (CH=CH), 134,6 [C(Cl)=N], 76,7 (NOCH₂); 64,2 (CHOH), 55,9 (CH-CH₂-N), 53,6 (NCH₂), 22,1 (CH₂).

17. példa

35 Az előző példákban leírtak szerint állítjuk elő a következő vegyületeket:

N-[2-hidroxi-3-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid

Op.: 78,5-79 °C (iPr₂O)

VRK: R_f = 0,66 (réteg: Kieselgel 60: - eluens: PhMe-MeOH-EtOAc-cc. NH₄OH 7 : 6 : 6 : 1)

Analízis: (C₁₆H₂₄N₃O₂Cl, szám./mért. (%)):

C = 59,0	58,5
H = 7,4	7,5
N = 12,9	12,7

45 *Spektroszkópiai adatok:*

IR [jellemző sávok (cm⁻¹) KBr]: 3090, 2930, 1580, 1435, 1379, 1307, 1275, 1204, 1094, 1049, 1020, 980, 914, 714

50 ¹H-NMR [250 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: TMS = 0,0 (ppm)]: 9,09 *d*, 8,66 *dd*, 8,12 *m*, 7,35 *m* (piridin 2-6-4-5-); 4,33 *d*, 2H (NOCH₂); 4,2 *b*, 1H (OH); 3,93 *m*, 1H (CHOH); 2,7 *d*, 2H (NCH₂), 2,6 *m*, 2H (2 × NCH); 1,8-1,2 *m*, 6H (3 × CH₂); 1,12 *d*, 6H (2 × CH₃).

55 ¹³C-NMR [63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃ = 77,0 (ppm)]: 151,0, 128,7, 134,3, 123,0, 148,0 (piridin 2-3-4-5-6); 135,1 [C(Cl)=N], 78,5 (NOCH₂); 66,9 (CHOH); 55,2 (NCH₂); 59,3 és 57,7 (2 × CH); 33,2 és 32,9 (2 × CH₂(3)); 24,1 [CH₂(4)]; 21,9 és 21,6 (2 × CH₃).

N-[2-hidroxi-3-(morfolin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1 : 1).

Op.: 137–138 °C.

VRK: $R_f = 0,45$ (réteg: Kieselgel 60, eluens: $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ 9 : 1)

Analízis [$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_7\text{Cl}$, szám./mért (%)]:

C = 49,1	49,2
H = 5,3	5,2
N = 10,1	9,9
Cl = 8,5	8,6

Spektroszkópiai adatok:

IR [jellemző sávok (cm^{-1}) KBr]: 3310, 1580, 1483, 1464, 1443, 1354, 1072, 1024, 982, 670

$^1\text{H-NMR}$ [250 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 2,50 (ppm)]: 9,00 d, 8,72 dd, 8,18 dd, 7,57 m (piridin 2–6–4–5–), 6,03 s, 2H (CH=CH), 5,9 b, 1H (OH), 4,2–4,3 b, 3H (NOCH₂ + CH–OH), 3,80 q, 4H (2 × OCH₂), 3,0–3,3 b, 6H (3 × NCH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ [63 MHz, oldószer: DMSO; referencia; DMSO = 39,3 (ppm)]: 167,0 (COOH), 151,5, 127,8, 134,4, 123,7, 147,2 (piridin 2–3–4–5–6), 135,2 (CH=CH); 134,2 [C(Cl)=N]; 77,1 (NOCH₂), 63,1 (CHOH); 58,4 (CH₂-N); 63,2, 51,7 (morfolin).

N-[2-hidroxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1 : 2)

Op.: 174–175 °C.

VRK: $R_f = 0,51$ (réteg: Kieselgel 60, eluens: PhMe–MeOH–EtOAc–cc. NH_4OH 7 : 6 : 6 : 1)

Analízis [$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Cl}$, szám./mért (%)]:

C = 48,5	47,8
H = 5,4	5,2
N = 10,3	10,1

Spektroszkópiai adatok:

IR [jellemző sávok (cm^{-1}) KBr]: 3207, 1693, 1578, 1456, 1358, 1304, 1020, 974, 864, 702

$^1\text{H-NMR}$ [250 MHz, oldószer: DMSO; referens: TMS = 0,0 (ppm)]: 8,97 d, 8,72 dd, 8,17 m, 7,56 m (piridin 2–6–4–5–), 6,15 s, 4H (CH=CH), 4,3 m, 2H (NOCH₂), 4,05 m, 1H (CHOH); 3,25–2,5 m, 16H (5 × NCH₂, NCH₃, 2 × NH⁺, OH); 11–14 b (2 × COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ [63 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 39,3 (ppm)]: 166,8 (COOH); 151,3, 127,9, 134,3, 123,7, 147,1 (piridin 2–3–4–5–6); 134,2 [C(Cl)=N]; 133,2 (CH=CH), 78,0 (NOCH₂), 65,7 (CHOH), 59,1 (CH–CH₂-N), 52,2, 50,0 (NCH₂), 42,3 (CH₃)

N-[2-hidroxi-3-(prop-2-il-amino)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1 : 1)

Op.: 108–109,5 °C.

VRK: $R_f = 0,55$ (réteg = Kieselgel 60, eluens: PhMe–MeOH–EtOAc–cc. NH_4OH 7 : 6 : 6 : 1)

Analízis ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$, szám./mért (%)):

C = 49,5	48,6
H = 5,7	5,8
N = 10,8	10,4

Spektroszkópiai adatok:

IR [jellemző sávok (cm^{-1}) KBr]: 3200 (b), 1582, 1479, 1383, 1358, 1200; 1119, 1057, 986, 876, 700

$^1\text{H-NMR}$ [250 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 2,50 (ppm)]: 9,08 d, 8,72 dd, 8,17 m, 7,57 m (piridin 2–6–4–5–), 8,40 b, 2H (NH₂⁺), 6,02 s, 2H (CH=CH), 5,9 b, 1H (OH), 4,30 d, 2H (NOCH₂), 4,19 b, 1H (CH–OH), 3,10 m, 1H és 2,9 m, 1H (NCH₂), 3,35 m, 1H és 1,23 d, 6H (izopropil)

$^{13}\text{C-NMR}$ [63 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 39,3 (ppm)]: 167,1 (COOH), 151,5, 127,7, 134,3, 123,7, 147,1 (piridin 2–3–4–5–6), 135,9 (CH=CH); 134,8 [C(Cl)=N]; 76,7 (NOCH₂), 64,8 (CHOH), 49,7 (CH₂-N), 46,2, 18,6 és 17,9 (izopropil)

N-[2-hidroxi-3-(t-butil-amino)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1 : 1)

Op.: 148,5–149 °C

VRK: $R_f = 0,51$ (réteg = Kieselgel 60, eluens: PhMe–MeOH–EtOAc–cc. NH_4OH 7 : 6 : 6 : 1)

Analízis [$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$, szám./mért (%)]:

C = 50,8	50,8
H = 6,0	6,1
N = 10,5	9,9
Cl = 8,8	8,4

Spektroszkópiai adatok:

IR [jellemző sávok (cm^{-1}) KBr]: 3500–2700 (b), 2986, 1632, 1582, 1470, 1356, 1204, 1124, 1067, 1034, 997, 874, 698

$^1\text{H-NMR}$ [250 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 2,50 (ppm)]: 12,4 b, 1H (COOH), 8,98 d, 8,72 dd, 8,17 m, 7,58 m (piridin 2–6–4–5–), 8,35 b, 2H (NH₂⁺), 6,03 s, 2H (CH=CH), 5,9 b, 1H (OH), 4,33 d, 2H (NOCH₂), 4,19 b, 1H (CH–OH), 3,10 b, 1H és 2,88 m, 1H (NCH₂), 1,3 g, 9H (3 × CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ [63 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 39,3 (ppm)]: 167,0 (COOH), 151,5, 127,7, 134,3, 123,7, 147,1 (piridin 2–3–4–5–6), 135,8 (CH=CH), 134,8 [C(Cl)=N], 76,6 (NOCH₂), 65,2 (CHOH), 56,2 (CH₂-N), 43,4, 24,8 (butil)

N-[2-hidroxi-3-(ciklohexil-amino)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1 : 1)

Op.: 135,5–136,5 °C.

VRK.: $R_f = 0,64$ (réteg: Kieselgel 60, eluens: PhMe–MeOH–EtOAc–cc. NH_4OH 7 : 6 : 6 : 1)

Analízis [$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$, szám./mért (%)]:

C = 53,3	53,8
H = 6,1	6,1
N = 9,8	9,8

Spektroszkópiai adatok:

IR [jellemző sávok (cm^{-1}) KBr]: 3500–2700 (b), 2943, 1590, 1454, 1350, 1200, 1040, 1003, 989, 872, 737, 714

$^1\text{H-NMR}$ [250 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 2,50 (ppm)]: 8,98 d, 8,72 dd, 8,17 m, 7,57 m (piridin 2–6–4–5–), 8,4 b, 2H (NH₂⁺), 6,03 s, 2H (CH=CH), 5,87 b, 1H (OH), 4,32 d, 2H (NOCH₂), 4,22 m, 1H (CH–OH), 3,2–2,9 m, 3H (NCH₂ + NCH), 2,15 – 1,0 m, 10H (5 × CH₂).

¹³C-NMR [63 MHz, oldószer: DMSO; referens: DMSO = 39,3 (ppm)]: 167,0 (COOH), 151,5, 127,7, 134,3, 123,7, 147,1 (piridin 2-3-4-5-6), 135,8 (CH=CH), 134,8 [C(Cl)=N], 76,7 (NOCH₂), 64,7 (CHOH), 56,1 (CH₂-N), 45,9 (N-CH), 28,5 és 27,8 [2 × CH₂(2)], 24,5 és 23,8 [2 × CH₂(3)], 23,7 [CH₂(4)]

N-[2-hidroxi-3-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolin-2-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid
Op.: 111,5–112 °C

VRK: R_f = 0,50 (réteg: Kieselgel: 60, eluens: CHCl₃-MeOH 9:1)

Spektroszkópiai adatok:

IR [jellemző sávok (cm⁻¹) KBr]: 3132 (b), 2949, 2812, 1580, 1514, 1488, 1384, 1289, 1225, 1128, 1053, 994, 922, 845, 810, 710, 700

¹H-NMR [250 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: TMS = 0,0 (ppm)]: 9,08 d, 8,65 d, 8,12 d, 7,35 m (piridin 2-6-4-5), 6,63 s, 6,53 s (Ph), 4,38 d, 2H (NOCH₂), 4,22 m, 1H (CH-OH), 3,65 ABq, 2H (NCH₂), 3,83 2xs, 6H (2 × CH₃), 3,0–2,6 m, 6H (3 × CH₂).

¹³C-NMR [63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃ = 77,0 (ppm)]: 151,1, 128,6, 134,4, 123,1, 148,0 (piridin 2-3-4-5-6), 147,6, 147,2, 126,0, 125,8, 111,3, 109,3 (Ph), 135,4 [C(Cl)=N], 78,1 (NOCH₂), 65,7 (CHOH), 60,0 (CH₂-N), 55,8 (OCH₃), 55,6 (N-CH₂-Ph), 51,1 (N-CH₂-CH₂), 28,5 (CH₂-CH₂-Ph)

18. példa

N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-α-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetimidoil-klorid
3,87 g (10 mmól) N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-α-(3,4-dimetoxi-benzil)-acetamidin hidrokloridot [CAS (131 782-83-7)] 15 ml vízben oldunk. Az oldatot -4/-5 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 3,8 ml cc. HCl-t, majd ezen a hőfokon becsepegtetjük 2,76 g (40 mmól) NaNO₂ 8 ml vízben készült oldatát. Az elegyet további 2 órán át ezen a hőmérsékleten kevertetjük, majd 2 g NaOH/8 ml víz oldattal lúgosítjuk. A terméket 3 × 15 ml benzollal extraháljuk, a benzolos oldatot 15 ml vízzel és 15 ml tel. NaCl oldattal mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, és bepároljuk.

A maradék 2,9 g olajat 10 ml etil-acetátban oldjuk, sósavas etil-acetáttal pH = 2-re savanyítjuk, majd bepároljuk. A kapott olajat 20 ml acetonnal kezelve 0,4 g szilárd, reagálatlan kiindulási anyagot nyerünk vissza.

Az acetonos szűrletet bepároljuk, a maradékot 15 ml vízben oldjuk. Az oldat pH-ját sz. NaHCO₃-tal 8-ra állítjuk, majd 3 × 10 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatot 1 × 10 ml vízzel mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, és bepároljuk. Az így kapott 1,27 g (34%) nyers terméket 60 g Kieselgel 60 tölteten acetone-til-acetát 1:1 eleggyel kromatografáljuk.

Termelés: 1,02 g (27,5%) színtelen olaj

VRK: R_f = 0,80 (réteg: Kieselgel 60, eluens: PhMe-MeOH-EtOAc-cc. NH₄OH 7:6:6:1)

Spektroszkópiai adatok:

IR [jellemző sávok (cm⁻¹) film]: 3400 (b), 2930, 1605,

1590, 1515, 1460, 1260, 1235, 1145, 1020, 980, 845, 745, 655

¹H-NMR [250 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: TMS (ppm)]: 6,82 s, 2H és 6,77 s, 1H (fenil), 4,17 m, 2H (NOCH₂), 4,05 m, 1H (CH), 3,86 2xs, 6H (2 × OCH₃), 3,71 s, 2H (Ph-CH₂), 3,6 b, 1H (OH), 2,38 d, 2H (CH-CH₂-N), 2,58 m, 2H, 2,37 m, 2H, 1,56 m, 4H és 1,45 m, 2H (piperidin)

¹³C-NMR [63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃ = 77,0 (ppm)]: 149,0, 148,3, 127,1, 121,3, 112,1 és 111,2 (fenil); 139,1 [C(Cl)=N], 77,3 (NOCH₂), 65,3 (CH), 60,9 (CH-CH₂-N), 55,8 (OCH₃), 42,3 (Ph-CH₂), 54,6, 25,9 és 24,1 (piperidin)

19. példa

(+) N-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1:1)

6,76 g (25 mmól) N-(t-butoxi-karbonil)-(L)-fenilalanin [a továbbiakban BOC-(L)-fenilalanin] 50 ml diklór-metánnal készült oldatához 4,0 ml trietil-amint adunk, majd a 0 °C-ra hűtött oldathoz 2,5 ml klór-hangyasav-etilésztert csepegtetünk. Az elegyet ezután 20 percig kevertetjük ezen a hőfokon.

Az így előállított vegyes-anhidrid oldathoz ezután 7,5 g (25 mmól) (±) N-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (alap-bejelentés 2. példa szerinti vegyület) 50 ml diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük, majd az elegyet szobahőfokon 1 órán át kevertetjük.

A képződött észter izolálása céljából az oldatot 2 × 100 ml 10%-os vizes ecetsavoldattal, majd 1 × 100 ml vízzel kirázzuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradék olajat 70 ml acetonban oldjuk és az oldathoz 1,5 g maleinsavat adunk. Így 2,6 g (3,9 mmól, 16%) (-) N-[2-(N'-BOC-(L)-fenilalanil-oxi)-3-(1-piperidinil)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1:1) sőt nyerünk.

Op.: 146,5–148 °C.

α_D = -23,6° (c = 1. MeOH, 27 °C)

Analízis (szám./mért):

C = 58,1	57,4
H = 6,25	6,23
N = 8,47	8,30%

A vegyület spektroszkópiai vizsgálatai szerint egységes diasztereomer.

Az így nyert sztereo-egységes észterből metanolízissel nyerjük a rezolvált célvegyületet az alábbi módon:

A fenti módon előállított 2,6 g sőt 50 ml metanolban 1 órán át forraljuk. Az oldatot szárazra pároljuk, a maradékot 25 ml etil-acetáttal kristályosítjuk.

Termelés: 1,59 g (98%)

Op.: 136–137 °C

α_D = +5,6° (c = 1, MeOH, 27 °C)

A vegyület IR és NMR-spektrumai megegyeznek az alap-bejelentés 2. példa szerinti vegyületével. Királis sift spektroszkópiai vizsgálatok szerint egységes enantiomer.

20. példa

(-) N-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1:1)

Mindenben az előző példa szerint járunk el, de resolválószerként BOC-(D)-fenilalanint használunk.

Az intermedier észter {(+) N-[2-(N'-BOC-(L)-fenilalanil-oxi)-3-(1-piperidinil)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1:1) fizikai adatai:

Termelés: 18%

Op.: 146–147 °C

$\alpha_D^{25} = -21,5^\circ$ (c = 1, MeOH, 27 °C)

Analízis (szám./mért.):

C = 58,1 58,2

H = 6,25 6,27

N = 8,47 8,50%.

A végtermék (-) N-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-klorid (Z)-2-buténdioát (1:1) fizikai adatai:

Termelés: 98%

Op.: 136–137 °C

$\alpha_D^{25} = -6,0^\circ$ (c = 1, MeOH, 27 °C)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás (I) általános képletű – ahol
X jelentése halogénatom,
R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport, vagy
R¹ és R² a szomszédos nitrogénatommal együtt 5–7-tagú, telített, adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált gyűrű, mely adott esetben 1–7 szénatomos alkil- vagy 1–7 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált, N-(1–4 szénatomos)-alkil-piperazino- vagy morfolinocsoportot alkot,
R³ jelentése fenil, naftil-, piridilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,
R⁴ jelentése fenilcsoport,
m jelentése 0, 1 vagy 2, és
n jelentése 0, 1 vagy 2 –
hidroximsav-halogenid-származékok és savaddíciósók előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
a) valamely (III) általános képletű aldoximot – ahol R³ és R⁴, valamint m és n jelentése a fenti –
bázis jelenlétében valamely (IVA), illetve (IVB) általános képletű aminnal – ahol R¹ és R² jelentése a fenti és
X halogénatomot jelent –
reagáltatunk,

majd a kapott (VII) általános képletű aldoxim-származékot – ahol

R³, R⁴, m és n jelentése a fenti –

- izolálás után vagy anélkül halogénező szerekkel, előnyösen szerves savkloridokkal reagáltatjuk, és az így kapott (VIII) általános képletű hidroximsav-halogenidet – ahol

R³, R⁴, X, m és n a fenti –

- közvetlenül vagy észter-vegyületeken keresztül vizeslúgos közegben hidrolízisnek vetjük alá, vagy

b) a (VII) általános képletű aldoxim-származékot – ahol

R³, R⁴, m és n jelentése a fenti –

- izolálás után vagy anélkül halogénező szerekkel, előnyösen szerves savkloriddal reagáltatjuk, és a kapott (VIII) általános képletű hidroximsav-halogenidet – ahol

R³, R⁴, X, m és n a fenti –

- közvetlenül vagy észter-vegyületeken keresztül vizeslúgos közegben hidrolízisnek vetjük alá, vagy

c) egy (VIII) általános képletű hidroximsav-halogenidet – ahol

R³, R⁴, X, m és n a fenti –

- közvetlenül vagy észter-vegyületeken keresztül vizeslúgos közegben hidrolízisnek vetjük alá, vagy

d) a (II) általános képletű amidoxim-származékokat – ahol

R³, R⁴, m és n a fenti –

- nátrium-nitrit és HX általános képletű sav jelenlétében – ahol

X halogénatomot jelent –

diazotáljuk és a kapott diazóniumsót a HX általános képletű savval 0–15 °C hőmérsékleten kezeljük,

- majd kívánt esetben a kapott szabad bázisokat szerves vagy szerves savakkal reagáltatva savaddíciósókká alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót oldószert, előnyösen vizet, víztartalmú szerves oldószert vagy vizes és szerves oldószerszármazékot tartalmazó reakcióelegyben végezzük.

- Az 1. vagy 2. igénypont szerinti bármelyik eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót –10 és +140 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

- Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként az 1–3. igénypontok bármelyike szerint előállított egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciósójt – ahol X, R¹, R², R³, R⁴, m és n jelentése az 1. igénypont szerinti – a gyógyszerkészítmények előállítására ismert hordozó- és/vagy segédanyagok felhasználásával szokásos dózisformává alakítunk.

