

606/90

34902

52.512/SM

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

-55362-

K I V O N A T

Eljárás új szubsztituált, alkil-piperidinek előállítására és a
vegyületeket tartalmazó gyógyszerészeti készítmények
koleszterin szintézisben inhibitoroként történő alkalmazására
előállítására

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., CINCINNATI, Ohio

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1990. 09. 21.

Elsőbbségei: 1990. 09. 22. (412,037)

1990. 07. 27. (557,091)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás az /A/ általános képletű
vegyületek és sóik előállítására, ahol a képletben

Y A-(Alk₁)-D-(Alk₂)-E-(Alk₃)-CH₃ csoport, ahol

A jelentése -CH₂-, -C(=NR')-, CH(CH₃)- vagy
-CH(CF₃)-csoport,

D és E (XXIV), (XXV), (XXIIa), (XXI), (XXII),
(XXIII) általános képletű csoport, vagy egy
kötés, azzal a feltétellel, hogy amennyiben
D jelentése (XXIV) vagy (XXV) képletű cso-
port, E jelentése nem lehet azonos csoport,
és amennyiben D jelentése (XXIIa), (XXIIIa),
(XXII) vagy (XXIII) általános képletű cso-
port, E jelentése nem lehet ilyen csoport,

(Alk₁), (Alk₂) és (Alk₃) 0-5 szénatomszámú alkilén-csoport, amely metilcsoport szubsztituenst tartalmazhat, azzal a feltétellel, hogy (Alk₂) jelentése nem lehet 0 szénatomszámú csoport, vagy

(Alk₁), (Alk₂) és (Alk₃) 2-6 szénatomszámú alkilén-csoport, mely 1-2 kettőskötést, és kívánt esetben maximum 3 metilcsoport szubsztituenst tartalmaz,

R₁ hidrogénatom, hidroxilcsoport, vagy alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek koleszterin szintézist ~~gátló~~ ^{gátló} ~~inhibáló~~ hatással rendelkeznek.

Fig

52.512/SM

6060/90
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

SRG & K.
BUDAPESTI NYOMDASZATI MŰVEK
SZABADALMI IRODA
106. BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

34902
A
-55362-

NSO⁵ COTD 21/26
AGIK 31/445

Eljárás új szubsztituált alkil-piperidinek ~~előállítására és a~~
~~vegyületeket tartalmazó gyógyszerkeverékek~~
~~koleszterin-szintézisben inhibitoroként történő alkalmazására~~
~~előállítására~~

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., CINCINNATI, Ohio

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: McCARTHY James Ray WEST CHESTER, Ohio

WANNAMAKER Marion Woods CINCINNATI, Ohio

BARNEY Charlotte Louise CINCINNATI, Ohio

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1990. 09. 21.

Elsőbbsége: 1989. 09. 22. (412,037)

1990. 07. 27. (557,091)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány a 412,037 számú 1989. szept. 22.-én benyújtott Amerikai Egyesült Államokban szabadalmi bejelentés folytatása.

A találmány tárgya eljárás új szubsztituált alkil-piperidinek előállítására, amelyek emlősökben és gerincesekben a koleszterin szintézist inhibiálják..

Az érrendszeri betegségek, mivel ezek az agyat, szívet, veséket, végtagokat és más életfontosságú szerveket károsítják az Amerikai Egyesült Államokban és más nyugati országokban a halálozás fő okozói. Ebből a szempontból sok kutatást folytattak az érrelmeszesedéssel, atherosclerosis-sal és a lipaemiával kapcsolatban, amelyben a koleszterin szerepét vizsgálták. Bizonyított, hogy a vérsavó magas koleszterin tartalma összefüggésben áll az érrelmeszesedés és ebből eredő betegségek kialakulásával. Az utóbbi években széleskörű vizsgálatokat folytattak abból a célból, hogy megállapítsák, hogyan lehetséges a vérsavóban a koleszterin szint csökkentése. Azonban kimutatták, hogy még jelentős étkezési koleszterin csökkentés is csak kis 10-15%-os vérsavóban koleszterin szint csökkentést eredményez. Ennélfogva más eljárásokat kerestek, amelyekkel más terápiás úton a vérsavó koleszterin szintjét csökkenthetik, és ezek közé tartozik a testben a koleszterin szintézis fiziológiai inhibálása.

A koleszterin enzimes szintézise összetett folyamat, amely összesen 25 reakciólépésből áll. Ezt az előállítás utat három részre oszthatjuk: /1/ az ecetsav átalakítása mevalensavvá; /2/ a mevalensav átalakítása szkvalénné; és /3/ a szkvalén átalakítása koleszterinné. A koleszterin bioszintézisének utolsó fázisában a szkvalént oxidációval szkvalén-2,3-epexiddá alakítja a szervezet, amely reakciót a szkvalén menoxigenáz enzim, amely szkvalén epoxidáz néven is ismert katalizálja. A szkvalén-2,3-epoxid ciklizálási reakcióban lanoszterinné alakul és ez az első szerin ami képződik.

A 2,3-oxide-szkvalén lanoszterinné való ciklizálási reakciója állatokban a koleszterin szintézis kulcs lépése. A reakciót mikroszómás enzim a 2,3-oxide-szkvalén lanoszterin cikláz katalizálja. /Lásd Tayler, Frederick R., Kandutsch, Andrew A., Gayen, Apurba K., Nelson, James A., 24,25-Epoxysterol Metabolism in Cultured Mammalian Cells and Repression of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase, The Journal of Biological Chemistry, 261, 15039-15044 /1986/ közleményét, amelyet referenciaként adunk meg./

Továbbá az utóbbi időben felfedezték, hogy bizonyos vegyületek, mint például allil-aminek a gombás

szkvalén epoxidáz potenciális inhibitorai. A gombás fertőzések /mycosis/ elterjedtek az egész világon. Jelenleg csak néhány vegyület elégíti ki az ellenük alkalmazott modern kemoterápia követelményeit, és az új vegyületek iránti kutatás igen széleskörűen folyik. /lásd Stutz, Anton, Allylamine Derivatives-A New Class of Active Substances in Antifungal Chemotherapy, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 26, 320-328 /1987//. A találmány szerinti vegyületek, amelyek szkvalén epoxidáz inhibiáló hatással rendelkeznek állatokban alkalmazhatók gombafertőzések kezelésére a koleszterin szintézis inhibiálása révén.

A találmány tárgya eljárás az /A/ általános képletű vegyület és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására, ahol az általános képletben

Y jelentése $A-/Alk_1/-D-/Alk_2/-E-/Alk_3/-CH_3$ általános képletű csoport, ahol

A jelentése metilén-csoport, /XVIII/ általános képletű csoport /XIX/ képletű csoport, vagy /XX/ képletű csoport;

D és E jelentése egymástól függetlenül /XXIV/ általános képletű csoport, /XXV/ általános képletű csoport,

/XXI/ általános képletű csoport, /XXII/ általános képletű csoport, /XXIII/ általános képletű csoport, vagy egy közvetlen kötés, azzal a feltétellel, hogy amennyiben D jelentése /XXIV/ általános képletű csoport, vagy /XXV/ általános képletű csoport, E jelentése nem lehet azonos csoport, és amennyiben D jelentése /XXIIa/ általános képletű csoport, /XXIIIa/ általános képletű csoport, /XXII/ általános képletű csoport, vagy /XXIII/ általános képletű csoport, E jelentése nem lehet ilyen csoport;

/Alk₁/, /Alk₂/ és /Alk₃/ jelentése egymástól függetlenül 0-5 szénatomszámu egyenes, vagy elágazó szénláncu alkilén-csoport, amely kivánt esetben maximálisan 3 metilcsoport szubsztituenst tartalmazhat, azzal a feltétellel, hogy /Alk₂/ jelentése nem lehet 0 szénatomszámu csoport; vagy

/Alk₁/, /Alk₂/ és /Alk₃/ jelentése egymástól függetlenül 2-6 szénatomszámu egyenes, vagy elágazó szénláncu alkilén-csoport, ahol az egyenes láncu alkilén-csoport 1-2 kettőskötést tartalmaz és kivánt esetben maximálisan 3 metilcsoport szubsztituenst tartalmaz;

R₁ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, vagy 1-4 szénatomszámu alkilcsoport; és

R', R'' és R''' jelentése egymástól függetlenül hidregénatom, vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport.

A találmány szerinti leírásban:

/a/ az alkilén-csoport elnevezés alatt metilén-csoportet, etilén-csoportet, propilén-csoportet, butilén-csoportet, pentilén-csoportet és hexilén-csoportet értünk;

/b/ az alkilén-csoport lehet bármely fenti alkilén-csoport, amely 1-2 kettőskötést tartalmaz a láncban; és

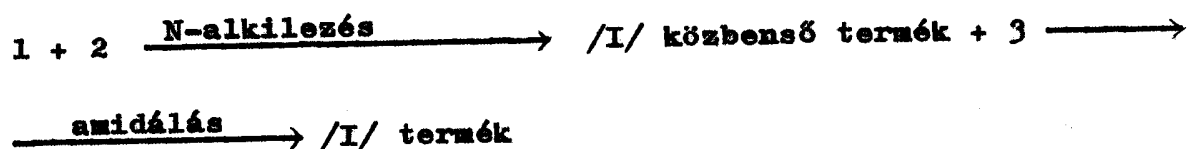
/c/ az 1-4 szénatomszámú alkilcsoport elnevezés alatt metilcsoportet, etilcsoportet, propilcsoportet, izopropil-csoportet, butil-csoportet, szek-butyl-csoportet és t-butyl-csoportet értünk.

A találmány szerinti vegyületben továbbá az R_1 szubsztituens lehet a piperidin gyűrű 2-6 helyzetének bármelyikében. Amennyiben a szubsztituens nem hidregénatom, három egymástól független szubsztitúció lehetséges a piperidin gyűrűn.

A találmány szerint az /A/ általános képletű vegyületeket az alábbi eljárásokkal állítjuk elő.

I. Reakcióvázlat

Az /A/ általános képletű vegyületeket, amelyekben D jelentése /XXIIa/ általános képletű csepert, A jelentése metilén-csepert, vagy /XIX/ általános képletű csepert, Alk_3 jelentése O-szénatom-számu alkilén-csepert, Alk_1 és Alk_2 , valamint R" jelentése az /A/ általános képletre fent megadott, és E jelentése közvetlen kötés az I. Reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.



Az első reakciólépésben a piperidin alkilezését végezzük az /1/ általános képletű bróm-alkil-észter segítségével. A képletben és a további leírásban a Br rövidítéssel brómatomot jelölünk; azonban klór-alkil-észter reaktáns is alkalmazható.

Hasonlóan a képletben és a leírásban a továbbiakban alkalmazott Et rövidítés etilcsepertet jelöl; azonban más alkil-észterek, mint például metilészter, propilészter, vagy izopropilészter is alkalmazhatók a reakcióban. A piperidin kivánt esetben R_1 fent megadott szubsztituenszt tartalmazhat és a /2/ képlettel jelképeztük.

A megfelelő kiindulási anyagok bróm-alkil-észterek, ahol A és Alk_1 jelentése a végtermék szerkezetétől függően a fent megadott és piperidin, amely R_1 szubsztituenszt tartalmazhat, amelynek jelentése az /I/ általános képlettel leírt végtermékben található szubsztituens.

Az alkilezési reakciót a szakirodalomban ismert eljárással végezhetjük. Jellemzően az /1/ általános képletű bróm-alkil-észtert és a /2/ általános képletű piperidint körülbelül 1:2 molarányban elegyítjük valamely oldószerben, mint például benzolban, és a reakcióelegyet nitrogén atmoszférában visszafolyatás mellett felforraljuk, például körülbelül 16 óráig. Ezután az /I/ általános képletű közbenső terméket a reakcióelegyből szakásos eljárással kinyerjük és szakásos eljárással tisztítjuk. Például a reakcióelegyet vákuumban beáramoljuk, majd a maradékot éterben oldjuk, az elegyet leszűrjük és az /I/ általános képletű közbenső terméket kapjuk.

A reakcióvázlat második lépésében az /I/ általános képletű közbenső termék és a /3/ általános képletű szubsztituált amin között amidálási reakciót végzünk. A szubsztituált aminet úgy választjuk meg, hogy benne R'' és Alk_2 jelentése megegyező legyen az /I/ általános képletben található R'' és Alk_2 jelentésével. A szubsztituált

amint és az /I/ általános képletű közbenső terméket körülbelül 2:1 mólarányban elegyítjük 2-hidrexi-piridin jelenlétében, majd az elegyet körülbelül 72 óráig körülbelül 60°C-ra melegítjük. Az oldatot ezután vízbe öntjük, az elegyet etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfáton megszárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A végterméket tovább tisztítjuk szakirodalomban ismert kromatográfia, mint például gyorskromatográfia segítségével.

II. Reakcióvázlat

Az /I/ általános képletű fenti eljárással előállított amidet a megfelelő aminná redukálhatjuk, ahol az általános képletben D jelentése /XXIV/ általános képletű csepert és A jelentése metilén-csepert, vagy /XIX/ képletű csepert, E jelentése közvetlen kötés, és Alk_3 jelentése 0 szénatomos alkilén-csepert, $\text{Alk}_1, \text{Alk}_2, \text{R}_1$ és R' jelentése az /A/ általános képletre megadott, úgy, hogy az amidet redukálószerrel, mint például lítium-alumínium-hidriddel elegyítjük aprotikus oldószerben, mint például tetrahidrefuránban, és így a /II/ általános képletű terméket kapjuk.

Az I. Reakcióvázlat szerint előállított amidet tetrahidrefuránban oldjuk. Az oldatot körülbelül 10°C-ra

hűtjük, majd redukálószer, mint például litium-alumínium-hidrid oldatot csepegtetünk hozzá.. A reakcióelegyet éj - jelen át szobahőmérsékleten keverjük, és ezt követően például visszafelyatás mellett ferraljuk.

Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtjük, a reakciót víz hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet szári - tószeren, mint például magnéziumszulfáton megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott olajos anyagot a szakiro - dalomban ismert eljárásokkal tisztíthatjuk. A kapott olajos anyagot éterben eldhatjuk, az oldatot leszűrhetjük és víz - mentes sósavval kezelhetjük. A kapott csapadékot leszűrjük és etilacetát/izopropanol oldószerelegyből átkristályosít - juk, és így például a /II/ általános képletű terméket állít - hatjuk elő.

III.Reakcióvázlat

Más eljárás szerint az /I/ általános képletű ami - det, amelyet a fentiek szerint állítunk elő a megfelelő amidinné alakíthatjuk, ahol az általános képletben D jelen - tése /XXIIIIa/ általános képletű csoport, az /I/ általános képletű amidot trietil-oxónium-tetrafluor-beráttal reagál - tatva, majd ezt követően a $R''-NH_2$ általános képletű amin - nal reagáltatva és így a /III/ általános képletű amidint állítjuk elő.

- 11 -

Az alkalmazott amint úgy választjuk meg, hogy R'' jelentése megfeleljen a kívánt /III/ általános képletben R'' jelentésének.

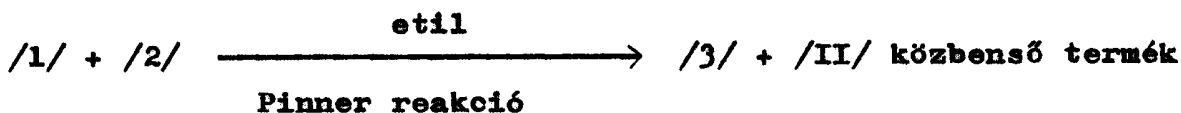
Az I. Reakcióvázlat szerinti eljárással előállított amidot diklórmétánban oldjuk, majd körülbelül ekvimoláris trietil-oxónium-tetrafluor-boráttal és ezt követően feleslegben alkalmazott kívánt szubsztituált aminnal reagáltatjuk. A reakcióelegyet ájjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd visszafolyatás mellett forrás hőmérsékletre melegítjük.

Ezután az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és a reakciót víz hozzáadással leállítjuk. Az elegyet száritószeren, mint például magnéziumsulfáton megszáritjuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott olajos anyagot a szakirodalomban ismert eljárásokkal tisztítjuk. A kapott olajos anyagot éterben oldjuk, leszűrjük, majd az oldatot vízmentes sósavval kezeljük. A kivált csapadékot leszűrjük, és etil-acetát/izopropánol oldószerkelegyből átkristályosítjuk. Így a /II/ általános képletű terméket kapjuk.

IV. Reakcióvázlat

A IV. Reakcióvázlat szerinti amidineket az alábbi eljárással állíthatjuk elő. A /IV/ általános képletű vegyü-

let olyan /A/ általános képletű vegyület, amelyben az általános képletben D jelentése /XXVI/ általános képletű csoport, A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, Alk₃ jelentése 0 szénatomszámú alkilcsoport, E jelentése közvetlen kötés és Alk₁, Alk₂, R₁ és R" jelentése az /A/ általános képletre megadott.



A reakciósorozat első lépésében Pinner reakcióban az /1/ általános képletű alkilnitrilt, ahol Alk₂ jelentése a végtermékben kívánatos csoport, /3/ imidát észterré alakítjuk. Az /1/ általános képletű alkilnitrilt és a megfelelő alkoholt, mint például /2/ képletű metanolt körülbelül ekvimoláris mennyiségben elegyítjük valamely oldószerben, mint például etiléterben, majd az elegyet 0°C-ra hűtjük. Ezután az elegyet sósavval telítjük és éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A /3/ általános képletű imidát észtert vákuumban bepároljuk, majd szokásos eljárásokkal tisztítjuk. Például az észtert éterrel eldel-

gezzük, majd leszűrjük és levegőn szárítjuk. A kapott sót éterrel elegyítjük, majd telített hideg nátriumhidrogén - karbonát oldattal kezeljük.. A rétegeket elválasztjuk, majd a vizes fázist éterrel mossuk. Az egyesített szerves oldatot megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk.. Tisztított /3/ általános képletű közbenső terméket kapunk.

A /3/ általános képletű imidát észtert ezután megfelelő N-szubsztituált alkilamin-piperidinnel, amelyet /II/ közbenső termékként jelölünk, elegyítjük amidin képzési reakcióban.

A /II/ általános képletű közbenső terméket az alábbi eljárással állítjuk elő:



Az /IA/ általános képletű ciane-alkil-piperidint úgy választjuk meg, hogy A és Alk_1 jelentése az általános képletben megegyezzen a végtermékben megkívánt jelentéssel. Az /IA/ általános képletű ciane-alkil-piperidint tetrahidrefuránban körülbelül ekvimoláris mennyiségű becsepegtetett litium-alumínium-hidriddel elegyítjük.

A reakcióelegyet éjjelen át szobahőmérsékleten tartjuk, majd a reakciót víz és nátriumhidroxid hozzáadással leállítjuk. Az elegyet leszűrjük, mossuk, majd magnézium-szulfáton megszárítjuk. Ezután vákuumban bepáreljük és /II/ általános képletű közbelső terméket kapunk.

A /II/ általános képletű közbelső terméket és az imidát-észtert körülbelül ekvimoláris mennyiségben elegyítjük, és éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk.

A /IV/ általános képletű végterméket ismert eljárásokkal tisztíthatjuk. Például a kapott olajos anyagot éterrel eldelgezzük, az elegyet leszűrjük, majd az eldatet vízmentes sósavval kezeljük.. Az elegyet ezután nátriumhidroxiddal reagáltatjuk, éterrel extraháljuk és az extraktumot magnéziumszulfáton megszárítjuk. Az eldatet leszűrjük és vákuumban bepáreljük.. A kapott olajos anyagot éterben eldjuk, leszűrjük, majd vízmentes sósavval kezeljük. A kivált csapadékot leszűrjük és etil-acetát/izopropánol oldószerelegyből átkristályosítjuk. Így a /IV/ általános képletű terméket állítjuk elő.

V. Reakcióvázlat

A fenti eljárással előállított /IV/ általános képletű amidint sósavval kezelve hidrolizálhatjuk és az /V/ általános képletű amidet állíthatjuk elő, ahol az általános képletben D jelentése /XXII/ általános képletű csoport.

A végtermék /V/ általános képletű vegyületet sósavas só formában leszűrjük és levegőn szárítjuk.

VI. Reakcióvázlat

Az előző eljárás szerint előállított /V/ általános képletű amidet alkilezőszerrel, mint például trietil-oxónium-tetrafluor-boráttal reagáltathatjuk, majd az elegyet H_2NR'' általános képletű szubsztituált amin feleslegével reagáltathatjuk. Így a /VI/ általános képletű szubsztituált amidint állíthatjuk elő, ahol az általános képletben D jelentése /XXIII/ általános képletű csoport. Az H_2NR'' általános képletű aminet úgy választjuk meg, hogy az R'' jelentése megfelel a végtermékben kívánt jelentésnek.

A /VI/ általános képletű végterméket a szakirodalomban ismert eljárásokkal tisztíthatjuk. A kapott olajos anyagot éterben eldjük, az eldatet szűrjük, majd vízmentes sósavval kezeljük.. A kapott csapadékot leszűrjük és etilacetát/izoprepanol oldószerelegyből átkristályosítjuk és így a /VI/ általános képletű terméket nyerjük.

Ezen tulmenően a komplex vegyületek, amelyekben az alkil oldallánc mind amin-csepertet, mind amid-csepertet, vagy egy amin-csepertet és egy amidin-csepertet, vagy egy amid-csepertet és egy amidin-csepertet tartalmaz az alábbi reakcióvázleteknek megfelelő eljárással állíthatók elő.

VII. Reakcióvázlat

A /VII/ általános képletű vegyületeket, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csepert, vagy /XIX/ képletű csepert, D jelentése /XXIIa/ általános képletű csepert, E jelentése /XXV/ általános képletű csepert,

és Alk_1 , Alk_2 , Alk_3 , R'' , R' és R_1 jelentése az /A/ általános képletre megadott, a VII.Reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.



Az /I/ általános képletű közbenső terméket az I.Reakcióvázlatban részletesen leírt eljárással állíthatjuk elő. Ezt követően az /I/ általános képletű közbenső terméket /1/ általános képletű diamine-alkil vegyülettel reagáltatjuk körülbelül 1:2 mólarányt alkalmazva. A reakciót 2-hidroxipiridin jelenlétében véghezvük. Az /1/ általános képletű diamine-alkil vegyületet úgy választjuk meg, hogy R' , R'' , Alk_2 és Alk_3 jelentése megfeleljen a végtermékben megkívánt jelentésnek. A reakcióelegyet ezután körülbelül 60°C-ra melegítjük.

A kapott /VII/ általános képletű terméket szakirodalomban ismert eljárásokkal extrahálhatjuk és tisztíthatjuk. Például a kapott olajos anyagot éterben eldijuk, az eldatot leszűrjük, majd vizmentes sósavval kezeljük. A kivált csapadékot leszűrjük, majd etilacetát/izo-

prepanol oldószerkelegyből átkristályosítjuk és így a /VII/ általános képletű terméket kapjuk.

VIII. Reakcióvázlat

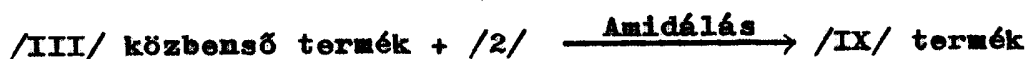
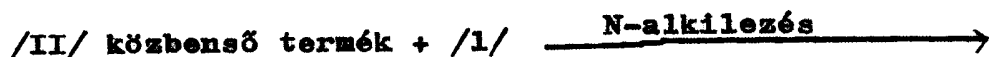
A fenti eljárással előállított /VII/ általános képletű vegyület alkilezőszerrel, mint például trietil-oxónium-tetrafluor-beráttal való reagáltatásával, majd a termék felesleg mennyiségű H_2NR'' általános képletű aminnal való reagáltatásával a /VIII/ általános képletű vegyületet állíthatjuk elő, ahol az általános képletben D jelentése /XXI/ általános képletű csepert és E jelentése /XXV/ általános képletű csepert.

A H_2NR'' általános képletű amint úgy választjuk meg, hogy R'' jelentése megegyezzen a végtermékben szükséges R'' csepert jelentésével. A VII. Reakcióvázlat szerinti eljárással előállított amidet diklórmétánban oldjuk, majd körülbelül ekvimoláris mennyiségű trietil-oxónium-tetrafluor-beráttal és ezt követően felesleg mennyiségű kívánt szubsztituált aminnal reagáltatjuk.

A /VIII/ általános képletű terméket a szakirodalomban ismert eljárásokkal tisztíthatjuk. Például a kapott elajes anyagot éterben oldjuk, az oldatot leszűrjük és vízmentes sósavval kezeljük. A kivált csapadékot leszűrjük és etilacetát/izoprepanol oldószerelegyből átkristályosítjuk és így a /VIII/ általános képletű terméket kapjuk.

IX. Reakcióvázlat

A /IX/ általános képletű vegyületeket, amelyek olyan /A/ általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csepert, vagy /XIX/ képletű csepert, D jelentése /XXIV/ általános képletű csepert, E jelentése /XXIIa/ általános képletű csepert és Alk_1 , Alk_2 , Alk_3 , R' , R'' és R_1 jelentése az /A/ általános képletre megadott az alábbi eljárás szerint állíthatjuk elő.



A IX. Reakcióvázlat szerinti eljárás első lépése a /II/ általános képletű közbenső termék N-szubsztituált piperidin származék N-alkilezése az /1/ általános képletű bróm-alkil-észter kiindulási anyag, amelyben Alk_2 jelentése megfelel a végtermékben szükséges ilyen csoportnak, és szubsztituált piperidin, amelyben R' , A és Alk_1 jelentése megfelel a végtermékben szükséges ilyen csoportnak..

Az alkilezési reakciót a szakirodalomban ismert módon hajthatjuk végre. Jellemzően az /1/ általános képletű bróm-alkil-észtert és a /II/ általános képletű közbenső termék szubsztituált piperidint 1:2 mólarányban elegyítjük valamely oldószerben, például benzolban, majd a reakcióelegyet nitrogén atmoszférában körülbelül 16 óráig visszafolyatás melletti forrás hőmérsékletre melegítjük. A /III/ általános képletű közbenső terméket a reakcióelegyből szakirodalomban ismert módszerekkel nyerjük ki és tisztítjuk. Például a reakcióelegyet vákuumban bepáreljük és a maradékot éterrel eldelgezzük. Az elegyet leszűrjük és a /III/ általános képletű közbenső terméket kapjuk.

A reakcióvázlat szerinti eljárás második lépésében a /III/ általános képletű közbenső termék és a /2/ általános képletű szubsztituált amin között amidálási reakciót végzünk. Az alkalmazott szubsztituált amin olyan vegyület, amelyben R'' és Alk_3 jelentése megegyezik a /IX/ általános képletű végtermékben ezen csoportok jelentésével.

A /III/ általános képletű közbenső terméket és a /2/ általános képletű szubsztituált amint körülbelül 1 : 2 molarányban reagáltatjuk egymással 2-hidroxipiridin jelenlétében. Az elegyet körülbelül 72 óráig 60°C -ra melegítjük. Az oldatot ezután vízbe öntjük, majd etilacetáttal extraháljuk. A szerves oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A végterméket szakirodalomban jól ismert kromatográfiás eljárással, mint például gyorskromatográfia segítségével tovább tisztítjuk.

X. Reakcióvázlat

A fenti reakcióvázlat szerinti eljárással előállított /IX/ általános képletű vegyületet a megfelelő amidinné alakíthatjuk trietil-oxónium-tetrafluorboráttal,

majd $R''\text{-NH}_2$ általános képletű aminnal történő reagáltatással, és így $/X/$ általános képletű vegyületet állíthatunk elő, ahol az általános képletben E jelentése $/XXIIIa/$ általános képletű csoport.

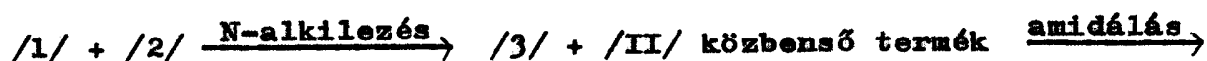
Az amint úgy választjuk meg, hogy az általános képletben R'' csoport jelentése megfeleljen a végtermékben R'' csoport jelentésének. AIX.Reakcióvázlat szerinti eljárással előállított amidet diklórmetánban oldjuk, majd ekvivaláris mennyiségű trietil-oxónium-tetrafluor-berát - tal és ezt követően felesleg mennyiségű kívánt szubsztituált aminnal reagáltatjuk. A $/X/$ általános képletű végterméket a szakirodalomban ismert eljárásokkal, például a IX.Reakcióvázlatban fent leírt eljárással tisztíthatjuk.

Használóan más találmány szerinti komplex vegyületek állíthatók elő az alábbi eljárásokkal.

XI.Reakcióvázlat

A $/XI/$ általános képletű vegyületeket, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csoport, vagy

/XIX/ képletű csoport, D jelentése /XXIIa/ általános képletű csoport, E jelentése /XXV/ általános képletű csoport, és Alk_1 , Alk_2 , Alk_3 , R' , R'' és R_1 jelentése az /A/ általános képletre megadott az alábbi XI.Re - akcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő..



/XI/ termék

A reakcióvázlat szerinti eljárás első lépésében a megfelelő szubsztituált /2/ általános képletű amint az /1/ általános képletű bróm-alkil-észter segítségével N-alkilezzük. Az alkalmazható kiindulási anyagok olyan bróm-alkil-észterek, amelyekben Alk_2 jelentése megfelel a végtermékben található ilyen csoport jelentésének, és olyan szubsztituált aminek, amelyekben R' és Alk_3 jelentése megfelel a végtermékben található ilyen csoportok jelentésének. Az alkilezési reakciót a szakirodalomban ismert módszer szerint végezzük. Jellemzően /1/ általános képletű bróm-alkil-észtert és /2/ általános képletű szubsztituált amint valamely oldószerben, mint például benzolban körülbelül 1:2 mólarányban elegyítünk. A reakcióelegyet nitrogén atmoszférában például körülbelül 16 óráig visszafolyatás melletti forrás

hőmérsékletre melegítjük. Ezután a /3/ általános képletű alkilamin észtert a reakcióelegyből ismert eljárások alkalmazásával izoláljuk és tisztítjuk. Például a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot éterrel eldölgezzük és leszűrjük. Így a /3/ általános képletű alkilamin észtert kapjuk.

A reakcióvázlat szerinti eljárás következő lépésében amidálási reakciót végzünk a /3/ általános képletű alkilamin észter és a /II/ általános képletű közbenső termék között. A /II/ általános képletű közbenső terméket /amely a IV. Reakcióvázlatban állítható elő/ úgy választjuk meg, hogy R'' és Alk_1 jelentése azonos jelentésű legyen, mint R_1 , R'' és Alk_1 /XI/ általános képletű végtermékre megadott jelentése. A /II/ általános képletű közbenső terméket és a /3/ általános képletű alkilamin észtert körülbelül 2:1 molarányban elegyítjük 2-hidroxi-piridin jelenlétében és az elegyet körülbelül 72 óráig $60^\circ C$ -ra melegítjük. Így a /XI/ általános képletű vegyületet kapjuk.

A végterméket ezután szakirodalomban ismert eljárások alkalmazásával izolálhatjuk és tisztíthatjuk.

Az oldatot vízbe öntjük, majd az elegyet etilacetát -
tal extraháljuk. Az extraktumot magnéziumsulfáton
megszáritjuk, és vákuumban bepároljuk. A végterméket
kromatográfiás eljárásokkal a szakirodalomban ismert
módon, például gyorskromatográfia segítségével to -
vább tisztíthatjuk.

XII.Reakcióvázlat

A fent előállított /XI/ általános képletű ve-
gyületet H_2NR'' általános képletű aminnal reagáltat -
hatjuk és így /XII/ általános képletű vegyületet állít-
hatunk elő, ahol az általános képletben D jelentése
/XXIII/ általános képletű csoport és E jelentése /XXV/
általános képletű csoport. Az alkalmazott amint ugy
választjuk meg, hogy R'' jelentése megfeleljen a vég -
termékben kívánt jelentésnek. A XI.Reakcióvázlat sze-
rint előállított amid terméket diklórmétánban oldjuk
és körülbelül ekvimoláris mennyiségű trietil-oxónium-
tetrafluor-beráttal, majd felesleg mennyiségű kívánt,
szubsztituált aminnal reagáltatjuk. A reakcióelegyet
éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd vissza -
folytatás melletti forrás hőmérsékletre melegítjük..

- 26 -

Ezután az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, a reakciót víz hozzáadással leállítjuk. Ezt követően az elegyet szárítószeren, mint például magnéziumsulfáten meg - szárítjuk, vákuumban bepároljuk.

A kapott olajos anyagot a szakirodalomban is - mert eljárások alkalmazásával tisztíthatjuk. A kapott olajat például éterben oldjuk, az oldatot leszűrjük, majd vízmentes sósavval kezeljük. A kivált csapadékot leszűrjük és etilacetát/izoprepanol oldószerelegyből átkristályosítjuk. Így a /XII/ általános képletű terméket kapjuk.

A /XIII/ és /XIV/ általános képletű termékeket az alábbi eljárásokkal állíthatjuk elő.

XIII. Reakcióvázlat

A /XIII/ általános képletű, kerert amid vegyületet, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ általános képletű csoport, D jelen-

tése /XXV/ általános képletű csoport, E jelentése /XXII/ általános képletű csoport és Alk_1 , Alk_2 , Alk_3 , R' , R'' , és R_1 jelentése az /A/ általános képletre megadott az alábbi eljárással állíthatjuk elő.



/XIII/ végtermék

Az eljárás első lépésében az /1/ általános képletű alkil-bróm-piperidint a /2/ általános képletű diamine-alkánnal N-alkilezzük. Az /1/ általános képletű alkil-bróm-piperidint és a /2/ általános képletű diamine-alkánt úgy választjuk meg, hogy R_1 , A, Alk_1 , R' , R'' és Alk_2 jelentése megegyezzen a végtermékben kívánatos jelentéssel. A reaktánseket körülbelül 1:2 molarányban //1/ : /2// elegyítjük valamely oldószerben például benzolban, majd a reakcióelegyet nitrogén atmoszférában például körülbelül 16 óráig visszafolyatás mellett ferialjuk. A kapott /3/ általános képletű terméket a reakcióelegyből szakáson alkalmazott eljárással nyerjük ki, és szakáson alkalmazott eljárással tisztítjuk. Például a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot éterrel eldelgezzük. Az elegyet leszűrjük és a /3/ általános képletű terméket kapjuk.

A reakcióvázlat szerinti eljárás második lépésében amidálási reakciót végzünk. A /3/ általános képletű vegyületet a /4/ általános képletű savkleriddal reagáltatjuk, ahol Alk_3 jelentése megfelel a végtermékben jelentésnek, egy ekvivalens trietilamin jelenlétében. A reaktánsekat körülbelül ekvimoláris mennyiségben elegyítjük inert atmoszférában, $0-10^{\circ}C$ hőmérsékleten diklórmetánban.

A kapott olajos terméket szakirodalomban ismert eljárásokkal tisztíthatjuk. A kapott olajos anyagot például éterben oldjuk, az oldatot leszűrjük, majd száraz sósavval reagáltatjuk. A kivált csapadékot leszűrjük és etilacetát/izopropanol oldószerelegyből átkristályosítjuk. Így a /XIII/ általános képletű végterméket kapjuk.

XIV. Reakcióvázlat

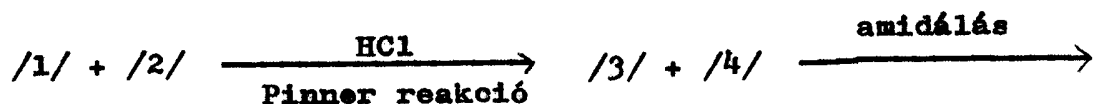
Afenti eljárás szerint előállított /XIII/ általános képletű vegyületet a H_2NR'' általános képletű aminnal reagáltathatjuk és /XIV/ általános képletű vegyületet állíthatunk elő, ahol az általános képletben

A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű cso -
 pert, D jelentése /XXV/ általános képletű csoport, és
 E jelentése /XXIII/ általános képletű csoport. A H_2NR''
 általános képletű amint úgy választjuk meg, hogy R''
 jelentése megegyezzen a /XIV/ általános képletbeni je-
 lentéssel.

A XIII.Reakcióvázlat szerint előállított ami-
 det diklórmétánban oldjuk, majd körülbelül ekvimoláris
 mennyiségű trietil-oxánium-tetrabutil-beráttal és ezt
 követően felesleg kívánt szubsztituált aminnal reagál-
 tatjuk. A reakcióelegyet éjjelen át szobahőmérsékleten
 keverjük, majd visszafolyatás melletti ferrás hőmérsék-
 letre melegítjük. Ezután az oldatot szobahőmérsékletre
 hűtjük, a reakciót víz hozzáadással leállítjuk. Az ele-
 gyet szárítószeren, mint például magnéziumsulfáton meg-
 szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott olajos a -
 nyagot szakirodalomban ismert eljárásokkal tisztíthat-
 juk. Például a kapott olajos anyagot éterben oldjuk, az
 oldatot leszűrjük, száraz sósavgázzal kezeljük. A kivált
 csapadékot leszűrjük és etilacetát/izopropanol oldószer-
 elegyből átkristályosítjuk. Így például a /XIV/ általá-
 nos képletű végterméket kapjuk.

XV. Reakcióvázlat

A /XV/ általános képletű vegyületeket az alábbi reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő. A példában A jelentése /XXVII/ képletű csoport, D és E jelentése egyaránt közvetlen kötés, és Alk_1 , Alk_2 és Alk_3 jelentése Alk_x csoport, ahol x jelentése 1-18 közötti egészszám.



/XV/ termék

(eljárás)
Az első lépésében az /1/ általános képletű alkil-cianid és a megfelelő /2/ képletű alkehol, mint például metanol között Pinner reakciót hajtunk végre. A megfelelő /1/ általános képletű kiindulási anyag alkil-cianid olyan, amelyben Alk_x jelentése azonos a végtermékben kívánt jelentéssel.

A Pinner reakciót a szakirodalomban ismert módon hajthatjuk végre. Jellemzően körülbelül ekvimoláris

menyiségű /1/ alkil-cianidot és /2/ alkeholt elegyítünk egymással valamely oldószerben, mint például éterben. A reagenseket keverjük és körülbelül 0°C -ra hűtjük. Ezután savat, mint például sósavat vezetünk az oldatba, amíg az telitődik. A reakcióelegyet éjjelen át keverjük.

A keletkezett /3/ imidát-észtert a szakirodalomban ismert eljárásokkal izolálhatjuk a reakcióelegyből és tisztíthatjuk.

Például a kiváló csapadékot vákuumban betöményítjük, éterrel eldelgezzuk és leszűrjük, majd a szilárd anyagot levegőn szárítjuk és így a /3/ általános képletű imidát-észtert kapjuk.

A fenti savas sót éterrel eldelgozzuk és jegesen hűtött nátriumhidrogénkarbonáttal reagáltatjuk. A rétegeket elválasztjuk, és a vizes fázist éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldatot magnéziumsulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk.

- 32 -

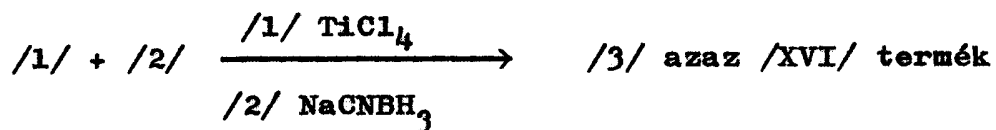
A reakcióvázlat szerinti eljárás második lépésében amidálási reakciót végzünk. A fent kapott terméket metanolban körülbelül ekvimoláris mennyiségű piperi - dinnal elegyítjük, majd éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk.

A végterméket szakirodalomban ismert eljárások alkalmazásával nyerhetjük ki a reakcióelegyből és tisztíthatjuk. Például a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot éterrel eldolgozzuk és a kapott szilárd anyagot leszűrjük vákuumszűrés segítségével. A csapadékot éterrel mossuk, majd levegőn szárítjuk és így /XV/ általános képletű végterméket kapunk.

XVI. Reakcióvázlat

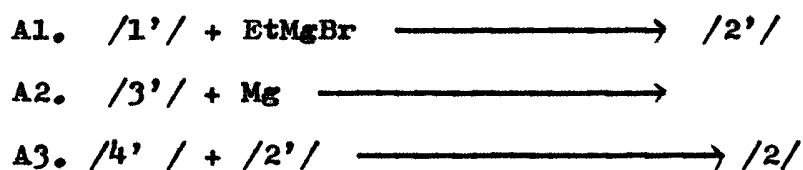
A /XVI/ általános képletű vegyületeket az alábbi eljárással állíthatjuk elő. A /XVI/ általános képletű vegyület olyan /A/ általános képletű vegyület, ahol az általános képletben A jelentése /XX/ általános képletű csoport, és R_1 , R' , R'' , R''' , D, E, $/Alk_1/$, $/Alk_2/$ és $/Alk_3/$ jelentése a fent az /A/ általános képletre megadott.

- 33 -



Először az /1/ általános képletű szubsztituált piperidin hidrekloridot /2/ általános képletű trifluor-metil-ketonnal reagáltatjuk.. A /2/ általános képletű trifluor-metil-ketont az alábbi XVIA. Reakcióvázlat szerinti eljárással állítjuk elő.

XVIA. Reakcióvázlat



/XVII. Reakcióvázlat/

A XVIA. Reakcióvázlatban /Alk₁/, /Alk₂/, /Alk₃/, D és E jelentése fent az /A/ általános képletre megadott, azzal a feltétellel, hogy D vagy E jelentése nem /XXIIa/ általános képletű csoport, /XXIIIa/ általános képletű csoport, /XXII/ általános képletű csoport, vagy /XXI/ általános képletű csoport.

Először a XVIA1.Reakcióvázlat szerinti eljárással /2'/ magnézium-bromid-trifluoeracetátot állítunk elő. /1'/ képletű trifluoeracetsav alkalmas szerves oldószerben, mint például vizmentes éterben készült eldatához körülbelül ekvimoláris mennyiségű Grignard reagens, mint például etil-magnézium-bromid /EtMgBr/ vizmentes éterben készült eldatát adagoljuk nitrogén atmoszférában és alacsony -5°C / hőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni..

Ezt követően a XVIA2.Reakcióvázlat szerint a /4'/ általános képletű kívánt alkil-magnézium-bromidot állítjuk elő. A megfelelő /3'/ általános képletű alkilbromidot úgy választjuk meg, hogy /Alk₁/, /Alk₂/, /Alk₃/, D és E jelentése a kívánt /4'/ általános képletű termékbeni jelentés legyen. A /3'/ általános képletű alkilbromid, vagy szakirodalomban ismert vegyület, vagy szakirodalomban ismert eljárásokkal előállítható. A /3'/ általános képletű alkilbromid vizmentes éterben készült eldatát /ekvimoláris mennyiségben/ adagoljuk magnézium éteres elegyéhez. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük, amíg a magnézium feleldódik.

A /2'/ képletű magnézium-bromid-trifluoracetátot tartalmazó lombikhoz alacsony hőmérsékleten -5°C /, nitrogén atmoszférában hozzáadjuk a /4'/ általános képletű alkil-magnézium-bromidot körülbelül ekvimoláris mennyiségben. A reakcióelegyet körülbelül 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük, több óráig visszafolyatás mellett ferraljuk, majd 0°C -ra hűtjük és például 5 n sósav cseppenkénti beadagolásával hidrolizáljuk. Ezután a rétegeket elválasztjuk, és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatot hideg telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal mossuk, majd megszárítjuk. Az oldatot bepáreljük és az olajos anyagot desztilláció segítségével tisztítjuk. A XVIIA. Reakcióvázlat szerinti /3/ általános képletű trifluor-metilketont kapunk.

A XVI. Reakcióvázlat szerint a /2/ általános képletű trifluor-metilketont és az /1/ általános képletű szubsztituált piperidin hidrokloridot körülbelül ekvimoláris mennyiségben, felesleg trietilamin jelenlétében, vízmentes diklórmétánban körülbelül 10°C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában reagáltatjuk. Az elegyhez körülbelül 10 perc alatt a /2/ általános képletű trifluor-metilketon moláris mennyiségének körülbelül fél mennyi-

ségű titántetrakleridot csepegtetünk. A reakcióelegyet körülbelül 48 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd felesleg nátrium-ciano-bórhidrid metanoles oldat alkalmazásával a reakciót óvatosan leállítjuk. A reakcióelegyet 5 n sósavval megsavanyítjuk, majd 5 n nátriumhidroxid segítségével bázikus pH-t állítunk be. A kívánt terméket etilacetáttal extraháljuk, az oldatot magnézium-szulfáten megszárítjuk és bepároljuk. Így /3/ általános képletű trifluor-metil-alkil-szubsztituált piperidint állítunk elő.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek például az alábbiak:

1. N-/3-metil-butyl/-1-piperidin-propánamid hidreklorid
2. 4-/3-metil-butyl-amine/-1-piperidino-bután dihidreklorid
3. N-/3-piperidine-propil/-4-metil-valerilamidin
4. N-Butyl-N-metil-1-piperidin-butiramid
5. N-/4-piperidine-butyl/-4-metil-valerilamidin
6. Piperidin-oktilamidin hidreklorid
7. N-/1-/trifluor-metil/-undecil/-piperidin

Az alábbi kísérletekben kimutattuk, hogy a találmány szerinti tesztvizsgálati vegyületek inhibálják a 2,3-oxido-szkvalén lanoszterin cikláz, vagy epoxidáz enzimet. Patkány máj homogenátumból ultracentrifugálással előállított mikroszómát 45 percig 37°C-on inkubálunk 60 mikre 1 3H-szkvalén, 2,0 mmól NADPH, 0,01 mmól FAD és a mikroszóma preparátum nagysebességű feluszóójának jelenlétében. Vak mintákat készítünk hasonló módon, amelyből a NADPH-t elhagyjuk. A tesztvizsgálati vegyületeket 0,0-100,0 mikre mól koncentrációkban vizsgáljuk.

1. Eljárás

Az inkubálást követően a mintákat elszappanosítjuk, majd minden mintához standardokat adunk és ezt követően a reakció termékeit hexánnal extraháljuk. A hexánes extraktumot megszárítjuk, majd a szárított extraktumot klorofermban újra oldjuk. Az extraktumban található reakciótermékeket ezután vékonyrétegkromatográfia segítségével elválasztjuk. A reakció termékeket tartalmazó foltokat a vékonyrétegkromatográfiás lapról lekaparjuk és rádióaktivitásukat szcintillációs számoló segít-

ségével meghatározzuk. IC_{50} értéket számítunk.

2. Eljárás

Az inkubálást követően a reakciókat kloroform:metanol elegy hozzáadásával leállítjuk, a mintákhoz standardokat adunk, majd a reakciótermékeket és standardokat kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumot megszáritjuk és a maradékot toluol:metanol elegyben újra oldjuk. Az oldott maradékban található reakciótermékeket és standardokat nagynyomású folyadékkromatográfia segítségével szétválasztjuk. A reakciótermékeket tartalmazó csucsek radioaktivitását mérjük átfolyásos szcintillációs mérőfej segítségével, amely a nagynyomású folyadékkromatográfiás oszlophoz kötött. A radioaktivitás kontroll minták és a minták esetében IC_{50} értéket számítunk..

2,3-oxido-szkvalén lantoszterin cikláz inhibitor gyógyszerészeti formált alakok.

A találmány szerinti vegyületek, mind szabad bázis, mind savaddíciós só formában alkalmazhatók. A savaddíciós sók alkalmazása kényelmesebb és a gyakorlatban a szabad bázisnak megfelelő mennyiségben alkalmazzuk őket. A "gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós só" elnevezés alatt a

találmány szerinti vegyületek bázis formájának nem toxikus szerves, vagy szervetlen savakkal képzett sóit értjük. Alkalmazható szervetlen savak például sósav, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav, savas fémsók, mint például nátriummonohidrogénortofoszfát, és káliumhidrogénszulfát. Alkalmazható sóképző szerves savak például a szulfonsavak, mint például a p-toluol-szulfonsav, metánszulfonsav és 2-hidroxi-etánszulfonsav. Képezhetők mono, vagy disavas sók és ezek hidrát, vagy lényegében vízmentes formában is létezhetnek. A savaddíciós sókat szekációs eljárásokkal állíthatjuk elő. Például a szabad bázist vizes, vagy víz-alkohol oldatban, vagy más alkalmas oldószerben oldjuk, amely a megfelelő savat tartalmazza, majd a sót az oldat bepárlásával izoláljuk. Vagy más eljárásban például a szabad bázist szerves oldószerben reagáltathatjuk a savval és ebben az esetben a képződött só közvetlenül csapadékként kiválik, vagy az oldat bepárlásával nyerhető ki.

A találmány szerinti vegyületek előnyös adagolási utja az orális adagolás. Orális adagolás céljára a találmány szerinti vegyületek szilárd, vagy folyékony

formált alakká alakíthatók, ami lehet például kapszula, pirula, tablettá, pasztilla, gyógycukor, elvadék, per, oldat, szuszpenzió, vagy emulzió. A szilárd egységdózis forma lehet kapszula, amely lehet közönséges kemény, vagy lágy-zselatin kapszula, amely például felületaktív anyagot, kenőanyagot, és inert töltőanyagokat, mint például laktózt, szukrózt, kálciumfoszfátot és kukericakeményítőt tartalmazhat. Más foganatosítási mód szerint a találmány szerinti vegyületeket tablettá formált alakká alakíthatjuk tablettá alap herdezőanyaggal, amely lehet például laktóz, szukróz, és kukericakeményítő, valamint kötőanyag, mint például akácia, kukericakeményítő, vagy zselatin, dezintegráló szer, amely az adagolás után elősegíti a tablettá eloldódását és felvételét, és amely lehet például burgenyakeményítő, alginsav, kukericakeményítő, és guar gumi, kenőanyag, amely elősegíti a tablettá granulátum feladását és megakadályozza a tablettá anyag tablettá formához és préshez való tapadását, és lehet például talkum, sztearinsav, vagy magnézium-, kálcium- vagy cink-sztearát, továbbá festékek, színezőanyagok és ízesítőanyagok, amelyek elősegítik a tablettá esztétikus értékének növelését és beteg számára való jobb elfogadhatóságát. Az orális adagolású folyékony formált dózis-

fermák tartalmazhatnak hígítóanyagokat, mint például vizet és alkeheleket, például etanolt, benzilalkoholt, és polietilén-alkeheleket, és tartalmazhatnak kívánt esetben gyógyszerészeti felületaktív anyagokat, szuszpendálószerkeket, vagy emulzifikáló szereket.

A találmány szerinti vegyületek továbbá adagolhatók parenterális uton, amely lehet szubkután, intravénás, intramuszkuláris, vagy intraperitoneális adagolás. Az így adagolt forma a találmány szerinti vegyület injektálható dózisa alkalmas gyógyszerészetileg elfogadható hígítóanyagban. A herdezőanyag lehet steril folyadék, vagy folyadékok keveréke, mint például víz, izetóniás sóoldat, vizes dextróz és hasonló cukoroldat, valamely alkehel, mint például etanol, izopropanol, vagy hexadecil-alkehel, glikol, mint például propilén-glikol, vagy polietilén-glikol, glicerol-ketál, mint például 2,2-dimetil-1,3-diexolán-4-metanol, éter, mint például poli-etilénglikol 400, valamely olaj, valamely zsírsav, valamely zsírsav észter, vagy glicerid, vagy acetilezett zsírsav-glicerid. A herdezőanyag továbbá tartalmazhat kívánt esetben gyógyszerészetileg elfogadható felületaktív anyagot, mint például szappant,

vagy mosószert, valamely szuszpendálószer, mint például pektint, karbomereket, metil-cellulózt, hidroxipropil-metil-cellulózt, vagy karboxi-metil-cellulózt, vagy valamely emulzifikáló szer és más gyógyszerészeti adalékanyagot. A találmány szerhti parenterális adagolási formált alakban alkalmazható olaj lehet például petrolum, állati, növényi, vagy szintetikus olaj, mint például meggyoróolaj, szójaolaj, szezámolaj, gyapotmagolaj, kukoricaolaj, olivaelaj, petrelátum és ásványi olaj. Alkalmazható zsírsavak például az olajsav, a sztearinsav és az izesztearinsav.. Alkalmazható zsírsav észterek például az etil-oleát, és az izepropil-mirisztát. Alkalmazható szappanok például a zsírsavak alkálifém, ammónium és trietanolaminnal képzett sói, alkalmazható mosószerek például a kationes mosószerek, mint például a dimetildialkil-ammónium-halogenidek, az alkil-piridinium-halogenidek és az alkilamin acetátok; az anionos mosószerek, mint például alkil-, aril- és elefin-szulfonátok, alkil-, olefin-éter- és monoglicerid-szulfátok, és szulfoszukcinátok; a nem ionos mosószerek, mint például zsírsav-aminoxidok, zsírsav-alkanolamidok, és polioxi-etilén-prepilén kopolimerek; és az amfeter mosószerek, mint például alkil-béta-amino-propionátok, és 2-alkil-imidazolin-kvaterner ammónium sók, valamint ezek keverékei.

A találmány szerinti parenterális formált alak jellemzően körülbelül 0,5-körülbelül 25 tömeg% aktív hatóanyagot tartalmaz oldatban. Előnyösen alkalmazhatók a formált alakban tartósítószeres és pufferek. Hogy az injekció helyén az irritációt csökkentsük, vagy megszüntessük, a formált alak nem ienios felületaktív anyagot tartalmazhat, amely körülbelül 12-körülbelül 17 közötti lipofil-hidrofíli egyensúlyi értékű. Az ilyen formált alakokban a felületaktív anyag mennyisége körülbelül 5-körülbelül 15 tömeg%. A felületaktív anyag lehet egyetlen vegyület, amely a fenti egyensúlyi értékű, vagy lehet két, vagy több komponens keveréke, amelyek együttesen szolgáltatják a fenti értéket. Parenterális formált alakban alkalmazható felületaktív anyagok például a polietilén-szorbitán-zsír-sav észterek, mint például a szorbitán-monooleát, és az etilénoxid és valamely hidrofób bázis nagy molekulásulyu adduktjai, amelyet propilén-oxid és propilén-glikol kondenzációjával állítunk elő.

A találmány szerinti vegyület, vagy vegyületek pontos alkalmazott mennyisége, azaz az a vegyület, vagy több vegyület mennyiség, amely a kívánt hatást szolgáltatja, számos tényező függvénye. Ilyen tényezők például az

alkalmazott vegyület típusa, az adagolás utja, a kezelt állat kora és mérete, az adagolás utja és gyakorisága, és az elérni kívánt fiziológiás hatás. Az egyes esetekben az alkalmazandó hatóanyag mennyiségét szokásos eljárásokkal határozhatjuk meg.

A találmány szerinti vegyületeket előnyösen gyógyszerészeti formált alak formájában gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokkal, azaz olyan anyagokkal, amelyek nem aktívak a hatóanyaggal szemben és a felhasználás körülményei között nem toxikusak, keverve alkalmazzuk. A formált alak körülbelül 0,1 mikro g-kevesebb mint 500 mg aktív vegyületet tartalmaz hordozóanyag milliliterenként, vagy maximálisan 99 tömeg% aktív hatóanyagot tartalmazhat gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal elegyítve.

A találmány szerinti vegyületek továbbá bármely inert hordozóba foglalhatók és az alkalmazhatók a szakirodalomban ismert módon szérumban, vérében meghatározásokban, vizeletszint meghatározásokban, stb. alkalmazhatók.

A formált alak lehet szilárd forma, mint például tabletta, kapszula, granulátum, tápanyagban alkalmazott keverék, tápanyag adalék és koncentrátum, per, granulátum és hasonló forma; valamint lehet folyékony forma, mint például steril injektálható szuszpenzió, orálisan adagolható szuszpenzió és oldat. A gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagok lehetnek kisserelő anyagok, mint például diszpergáló szerek, szuszpendáló szerek, tabletta kötőanyagok, kenőanyagok, izesítőanyagok és színezőanyagok. Alkalmas hordozóanyagokat írtak le a Remington's Pharmaceutical Manufacturing, 13.ed., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania /1965/ közleményben.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk.

1. példa

10,0 g /0,0513 mmól/ etil-4-bróm-butirát és 9,37 g /0,110 mmól/ piperidin 25 ml benzolban készült elegyét nitrogén atmoszférában éjjeln át visszafelytatás mellett forraljuk.

A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, majd a maradékot éterrel eldölgozzuk és leszűrjük. A

szűrletet telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal
összerázzuk.. A fázisekat elválasztjuk és a vizes fázist 2x50 ml etiléterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnéziumsulfáton megszárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. 8,68 g /85%/ sárga, olajos anyagot kapunk.

Ezután a fenti termék 4,0 g-ját /0,02 mmól/ elegyítjük 4,4 g /0,05 mmól/ izopentil-aminnal 1,4 g /0,015 mmól/ 2-hidroxi-piridin jelenlétében és az elegyet zárt edényben /csaváros zárás/ 60°C-ra melegítjük, majd gáz - kromatografáljuk. 72 óra után az oldatot 200 ml vízbe öntjük, majd az elegyet 3x75 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves oldatot magnéziumsulfáton megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. 4,21 g /50% termelés/ narancs - sárga, olajos anyagot kapunk. A terméket gyerskromatográfia segítségével diklórmétán, majd ezt követően 10% metanol tartalmu diklórmétán eluens alkalmazásával tisztítjuk és 3,1 g narancssárga, olajos anyagot kapunk.

A fenti terméket /2,08 mmól/ éterben oldjuk, majd az oldatot sósavgázzal kezeljük és így halvány narancs színű szilárd anyagot kapunk. A csapadékot etilacetát/izopropanol oldószerkelegyből átkristályosítjuk és 296 mg

fehér, kristályos N-/3-metil-butyl/-1-piperidin-propán-
amid hidrekloridot kapunk. .O.p.: 77-82°C.

Elemanalizis a $C_{14}H_{28}N_2O \cdot HCl$ képlet alapján:
számított: C, 56,00, H, 10,61, N, 9,53,
mért : C, 56,17, H, 10,28, N, 9,36.

2. példa

A fent kapott terméket /1,0 g, 0,00416 mmól/ 25 ml tetrahidrefuránban eldjuk, kemencében szárított háromnyaku, 100 ml térfogatu gömblombikban, amelyet mágneses keverővel, hőmérővel, nitrogén bevezetővel és adagelótöltőcsérrel, valamint gumidugóval láttunk el. Az eldatet 10°C-ra hűtjük, majd 5 ml /1,05 mólos etiléteres eldat, 0,005 mmól/ litium-aluminium-hidrid eldatet csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd visszafolyatás melletti forrás hőmérsékletre melegítjük. Ezután további 5 ml litium-aluminium-hidrid eldatot adunk az elegyhez és tovább visszafolyatás mellett ferraljuk. Ezt követően az eldatet szobahőmérsékletre hűtjük, majd 400 ml víz hozzáadásával a reakciót leállítjuk. A szerves eldatet magnéziumsulfáton megszárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. 740 mg alacsony olvadáspontu olajos-szilárd

anyagot kapunk/79% termés/. Az olajos anyagot éterben oldjuk, az eldatot leszűrjük, majd vizmentes sósavval kezeljük. A kivált csapadékot leszűrjük és etilacetát/izopropanol oldószerelegyből átkristályosítjuk. Fehér szilárd 4-/3-metil-butil-amino/-1-piperidine-bután dihidrokloridot kapunk. O.p.: 261-264°C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{30}N_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:
 számított : C, 52,99, H, 10,80, N, 8,83,
 mért : C, 53,34, H, 10,82, N, 8,93.

3.példa

10,0 g /0,103 mmól/ 4-metil-valerenitrilt és 100 ml etilétert elegyítünk 3,5 g /0,110 mmól/ metanollal és az elegyet 0°C-ra hűtjük. Ezután az elegyet sósavgázzal telítjük és éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük.

A reakcióelegyet, amely kis mennyiségű fehér csapadékot tartalmaz vákuumban bepároljuk. A maradékot éterrel eldolgozzuk, majd leszűrjük és megszárítjuk. 10,5 g pelyhes fehér csapadékot kapunk. O.p.: 105-105,5°C.

- 49 -

Ezt követően 1,0 g fenti sósavas sót éterrel elegyítünk, majd az elegyet hideg telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal kezeljük. A rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist 2x10 ml éterrel mossuk. Az egyesített szerves fázist megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. 470 mg világos, olajos terméket kapunk. /60,3%/.

9,5 g /0,0573 mmól/ fenti terméket 8,16 g /0,0573 mmól/ 3-piperidine-1-propilaminnal elegyítünk és éjjelen át szobahőmérsékleten /CaCl₂ cső alkalmazásával/ állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és 16,5 g narancsszínű, olajos anyagot kapunk. Az olajos anyagot 50 ml metanolban oldjuk, az oldatot aktív szénrel derítjük, majd leszűrjük, és vákuumban bepároljuk. 15,4 g sárga, olajos anyagot kapunk. Az olajos anyagot telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal, majd 5 n nátriumhidroxiddal kezeljük és ezután háromszor etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatot magnéziumsulfát/káliumkarbonát elegyen megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. 6,0 g világos olajat kapunk, amelyet vízmentes éterrel elegyítünk. Az éteres elegyet leszűrjük és vízmentes sósavval reagáltatjuk. Ezután az elegyet 5 n nátriumhidroxiddal kezeljük, majd 3x50 ml éterrel extraháljuk.

juk. Az extraktumot magnéziumszulfát/káliumkarbonát elegyen megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. 4,8 g N-/3-piperidino-propil/-4-metil-valeril-amidint kapunk. Világos, olajos anyag.

4. példa

10,0 g /0,05 mmól/ etil-4-bróm-butirátot és 9,37 g /0,110 mmól/ piperidint elegyítünk 50 ml benzolban 100 ml-es egynyaku gömblombikban, majd az elegyet éjjelen át nitrogén atmoszférában visszafelyatás mellett forraljuk.

A fehér csapadékot tartalmazó reakcióelegyet telített nátriumhidrogénkarbonáttal kezeljük, majd a rétegeket elválasztjuk. A vizes fázist 2x30 ml etilacetáttal mossuk, majd az egyesített szerves oldatot magnéziumszulfáton megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. 8,57 g sárga, olajos terméket kapunk /83,8%.

Ezután 2,4 ml /20 mmól/ N-metil-butilamint és 50 ml vízmentes diklórmetánt kemencében szárított 100 ml-es háromnyaku gömblombikba helyezünk, amelyet mágneses keverővel, hőmérővel, adagolótölcsérrel /gumidugóval/ és nitrogén bevezetővel látunk el. 15 perc alatt

szobahőmérsékleten 10 ml /20 mmól, 2,0 mólos toluoles oldat/ trimetil-aluminiumot csepegtetünk az elegyhez. Ezt követően a fent előállított olajos terméket /4,0 g, 20 mmól/ és 15 ml vízmentes diklórmetánt csepegtetünk a reakcióelegyhez és a reakció előrehaladását vékonyrétegkromatográfia segítségével követjük.

A reakciót 1 n sósav hozzáadásával óvatosan leállítjuk, majd az elegyet 5 n nátriumhidroxiddal meglegosítjuk. A rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist 2x50 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves oldatot magnéziumszulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. 4,12 g terméket /86% termelés/ kapunk. A terméket gyorskromatográfia segítségével, diklórmetán, majd 10% metanol/diklórmetán eluens alkalmazásával tisztítjuk és 1,95 g sárga, alacsony olvadáspontu szilárd N-butil-N-metil-1-piperidin-butiramidot kapunk.

5.példa

2,5 g /0,068 mmól, per/ litium-aluminium-hidridet helyezünk kemencében száritott háromnyaku gömblombikba,

amelyet keverővel, hőmérővel, adagoló tölcserrel /gumidugó/ és nitrogéngáz bevezetővel látunk el. Ezután 50 ml tetrahidrofuránt adunk hozzá, majd a keverékhez 10,0 g /0,0658 mmól/ 4-/N-piperidino/-butironitril 50 ml tetrahidrofuránban készült oldatát csepegtetjük.

A reakcióelegyet éjjelen át szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután a reakciót 2,5 ml víz, 2,5 ml nátriumhidroxid, majd további 9 ml víz hozzáadással leállítjuk. Az elegyet leszűrjük. Az oldatot telített sóoldattal mossuk, magnéziumsulfáton megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. 7,7 g narancsszinű, olajos terméket kapunk.

Ezt követően 10,0 /0,103 mmól/ 4-metil-valerenitrilt adunk éterben és 3,5 g /0,111 mmól/ metanollal reagáltatjuk és 0°C-ra hűtjük. Az elegybe telítésig száraz sósavgázt vezetünk, majd nitrogén atmoszférában szobahőmérsékleten éjjelen át keverjük.

A narancs-rózsaszín reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, ezután a maradékot éterrel eldolgozzuk és a kapott megtört fehér csapadékot vákuumban leszűrjük és levegőn szárítjuk és így 4,3 g terméket kapunk.

Ezt követően 2,12 g /0,0128 mmól/ metil-4-metil-valeril-imidátet és 2,0 g /0,0128mmól/ 4-piperidino-1-butilamint elegyítünk 25 ml vízmentes metanolban és az elegyet nitrogén atmoszférában éjjelen át keverjük.

A reakcióelegyet 5 n nátriumhidroxiddal elegyítjük, majd 3x25 ml éterrel extraháljuk.. A szerves oldatot magnéziumsulfát/káliumkarbenát szűrítőszeren megszáritjuk, majd vákuumban bepároljuk. 1,0 g sárga, olajos N-/4-piperidino-butyl/-4-metil-valeril-amidint kapunk.

6. példa

10,0 g /0,0718 mmól/ oktil-cianidot és 50 ml etil-étert elegyítünk 2,56 g /0,08 mmól/ metanollal, majd az elegyet 0°C-ra hűtjük. Ezután sósavgázzal telítjük és éjjelen át keverjük.

A kis mennyiségű csapadékot tartalmazó reakció-elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot éterrel eldolgozzuk, majd leszűrjük. A szilárd terméket megszáritjuk és 9,44 g fehér, pihés, szilárd anyagot kapunk.. Termelés 63,6%. O..p. : 90-92°C.

8,44 g /0,0406 mmól/ fent kapott metil-oktilimidát hidrokloridot és 3,5 g /0,0406 mmól/ piperidint elegyítünk 50 ml metanolban, majd az elegyet CaCl_2 cső alkalmazásával éjjelen át állni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot éterrel eldolgazzuk, és a fehér szilárd anyagot vákuumszűréssel leszűrjük. A szilárd anyagot éterrel mossuk, majd levegőn szárítjuk. 8,54 g /85,2%/ olajos, szilárd terméket kapunk.

A terméket etilacetátból átkristályosítjuk és 3,4 g fehér kristályos piperidin-oktilamidin hidrokloridot kapunk. Nagyfelbontású tömegspektrum: számított $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$: 210.2096; mért: 210.2087.

7. példa

N-/1-/trifluor-metil/-undecil/-piperidin előállítása

Magnézium-bromid-trifluoracetát /1/ előállítása

Száraz lombikba 15 g /0,132 mmól/ trifluoracet-savat és 50 ml száraz étert mérünk, majd az elegyhez -5°C -on nitrogén atmoszférában 66 ml etil-magnézium-bromid tetrahidrefurános oldat /2 mólos, 0,132 mmól/

50 ml vízmentes éterben készült elegyét adjuk.. A reakció-elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni.

Dekanil-magnézium-bromid /2/ előállítása

Száraz lombikba 2,64 g /0,11 mmól/ magnéziumot és 50 ml vízmentes étert mérünk, majd az elegyhez nitrogén atmoszférában 24,3 g /0,11 mól/ 1-bróm-dekán 50 ml vízmentes éterben készült oldatát adagoljuk. A reakció-elegyet a magnézium feloldódásáig szobahőmérsékleten keverjük.

Trifluor-metil-2-dodekanen /3/ előállítása

A magnézium-bromid-trifluoracetátot /1/ tartalmazó lombikhoz -5°C -on nitrogén atmoszférában hozzáadjuk a dekanil-magnézium-bromid /2/ oldatot. A reakcióelegyet 1 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd 12 óráig visszafolytatás mellett forraljuk. Az elegyet ezután 0°C -ra hűtjük és 50 ml 5 n sósav hozzácsepegtetésével hirtoldozáljuk. A rétegeket elválasztjuk és a vizes fázist 2x20 ml etilacetáttal mossuk. Az egyesített szerves oldatot hideg telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal, majd telített sóoldattal mossuk, és magnéziumsulfáton megszáritjuk. Az oldatot bepároljuk és 14,1 g sárga, olajos anyagot kapunk, amelyet

desztilláció segítségével tisztítunk. 10,1 /38%/ szintelen, olajos trifluor-metil-2-dodekanont /3/ kapunk.
F.p.: 125°C/0,1 Hgmm.

$^1\text{H-NMR}$ /300 MHz, CDCl_3 / δ 0,85 /3H, t/, 1,30 /14H, sz s/, 1,65 /2H, m/, 2,70 /2H, t/;
 $^{19}\text{F-NMR}$ / CDCl_3 / δ -80,02 /s/; MS /Cl/ CH_4 / 239 /M+H/, 169 /M+H - HCF_3 /.

N-/1-/trifluor-metil/-undecil/-piperidin /4/ előállítása

Száraz lombikba 4,0 g /16,8 mmól/ trifluor-metil-2-dodekanont /3/, 1,84 g /15,1 mmól/ piperidin hidroklorid, 5 g /50,4 mmól/ trietilamint és 80 ml vízmentes diklórmétánt mérünk. Az elegyhez nitrogén atmoszférában, 10°C-en 10 perc alatt 8,4 ml /1 mólos diklórmétános oldat, 8,4 mmól/ titáنتetraklorid oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 48 óráig szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakciót 3,4 g /50,4 mmól, 20 ml metanolban készült oldat/ nátrium-ciano-bórhidrid hozzáadással óvatosan leállítjuk. Az elegyet 1 óráig keverjük, majd óvatosan 5 n sósav segítségével 1 pH értékre savanyítjuk. Az elegyet ezután 30 percig keverjük, majd 5 n nátriumhidroxiddal 13 pH értékre lugesítjük. A kívánt terméket ezt követően

3x75 ml etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot magnéziumszulfáton megszárítjuk, és bepároljuk. 4,5 g narancsszinű, olajos anyagot kapunk, amelyet éterben oldunk. Az oldatot leszűrjük, majd vízmentes sósavval kezeljük. A kivált fehér, szilárd anyagot leszűrjük és etilacetát/izopropanol oldószerkelegyből átkristályosítjuk. 740 mg fehér, kris tályos N-/1-/trifluor-metil/-undecil/-piperidint kapunk.

O.p.: 124-125°C

$^1\text{H-NMR}$ /300 MHz, DMSO- d_6 , 90°C/: 80,85 /3H, t/,
1,30 /14H, sz s/, 1,4-1,9 /10H, m/, 2,5
/1H, m/, 2,75 /1H, m/, 2,95 /1H, m/;

$^{19}\text{F-NMR}$ /DMSO- d_6 , 120°C/: 8-67 /sz s/;

MS /CI/ CH_4 /: 308 /M+H/, 306 /M-H/, 288 /M+H-HF/;

Nagyfelbontású MS /FT/: számított a $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}$

képletre: 307,249. Mért: 307,246.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az /A/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben

Y jelentése $-A-/Alk_1/-D-/Alk_2/-E-/Alk_3/-CH_3$ általános képletű csoport, ahol

A jelentése metilén-csoport, /XVIII/ általános képletű csoport, /XIX/ képletű csoport, /XX/ képletű csoport;

D és E jelentése egymástól függetlenül /XXIV/ általános képletű csoport, /XXV/ általános képletű csoport, /XXIIa/ általános képletű csoport, /XXI/ általános képletű csoport, /XXIIb/ általános képletű csoport, /XXIII/ általános képletű csoport, /XXII/ általános képletű csoport, vagy /XXIII/ általános képletű csoport, vagy közvetlen kötés, azzal a feltétellel, hogy amennyiben D jelentése /XXIV/ általános képletű csoport, /XXV/ általános képletű csoport, akkor E jelentése nem lehet ugyanilyen csoport, és amennyiben D jelentése /XXIIa/ általános képletű csoport, /XXIIIa/ általános képletű csoport, /XXIIb/ általános képletű csoport, /XXIII/ általános képletű csoport, /XXII/ ál-

talános képletű csoport, E jelentése nem lehet ugyanilyen csoport;

Alk_1 , Alk_2 és Alk_3 jelentése egymástól függetlenül 0-5 szénatomszámu egyenes, vagy elágazó szénláncu alkilén-csoport, amely kivánt esetben maximálisan három metilcsoport szubsztituenst tartalmazhat, azzal a feltétellel, hogy Alk_2 jelentése nem lehet 0 szénatomszámu csoport; vagy

Alk_1 , Alk_2 és Alk_3 jelentése egymástól függetlenül 2-6 szénatomszámu egyenes szénláncu alkilén-csoport, amelyben az egyenes alkilén-láncban 1-2 kettőskötés található és amely kivánt esetben maximálisan három metilcsoport szubsztituenst tartalmazhat;

R_1 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, vagy 1-4 szénatomszámu alkilcsoport; és

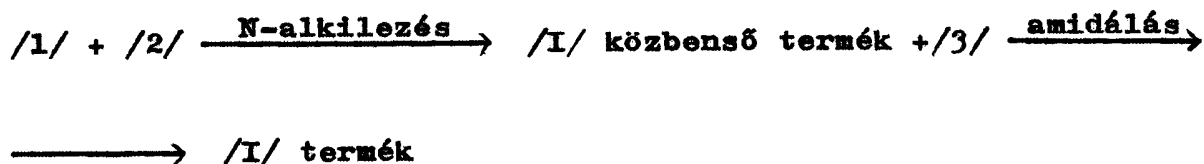
R' , R'' és R''' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy 1-4 kis szénatomszámu alkilcsoport;

a z z a l j e l l e m e z v e ,

/A/ az /A/ általános képletű vegyületek esetében ahol az általános képletben D jelentése /XXIIa/ általános

képletű csoport, A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, Alk_3 jelentése 0 szénatomszámu alkilén-csoport, Alk_1 , Alk_2 és R'' jelentése az /A/ általános képletre megadott és E jelentése közvetlen kötés az I. Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el és 1, a /2/ általános képletű piperidin N-alkilezését véghez-
 zük az /1/ általános képletű bróm-alkilészter segítségével és az /I/ általános képletű közbelső terméket állítjuk elő, majd 2, az /I/ általános képletű közbelső termék és a /3/ általános képletű szubsztituált amin között amidálási reakciót hajtunk végre és így az /I/ általános képletű terméket állítjuk elő:

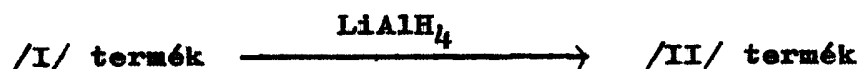
1. Reakcióvázlat



/B/ a /II/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben D jelentése /XXIV/ általános képletű csoport, A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, E jelentése közvetlen kötés és Alk_3 jelentése 0 szénatomszámu alkilén-csoport, Alk_1 , Alk_2 ,

R_1 és R' jelentése az /A/ általános képletre megadott a II. Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el és az /I/ általános képletű amidet redukáló - szerrel, mint például litium-aliminium-hidriddel reagáltatjuk, és a /II/ általános képletű terméket állítjuk elő:

II. Reakcióvázlat



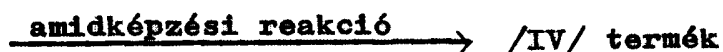
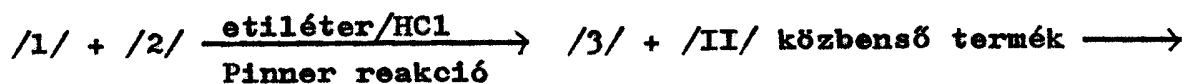
/C/ a /III/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben D jelentése /XXIIIa/ általános képletű csepert, a III. Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el és 1, az /V/ általános képletű amidet alkilezőszerrel, mint például trietil-oxónium-tetrafluor-boráttal alkilezzük, majd 2, az alkilezett amid és felesleg mennyiségű kivánt amin között helyettesítési reakciót végzünk és a /III/ általános képletű terméket állítjuk elő:

III. Reakcióvázlat



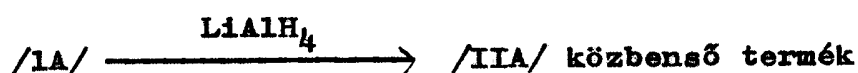
/D/ a /IV/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben D jelentése /XXIII/ általános képletű csoport, ahol R'' jelentése hidrogénatom, A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, Alk₃ jelentése 0 szénatomszámú alkilén-csoport, E jelentése közvetlen kötés és Alk₁, Alk₂, R₁ és R'' jelentése az /A/ általános képletre megadott, a IV.Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, és 1, Pinner reakciót végzünk és az /1/ általános képletű alkil-nitrilt, ahol Alk₂ jelentése a végtermékre megadott /3/ általános képletű imidát-észterre alakítjuk, majd 2, a /3/ általános képletű imidát-észter és a /II/ általános képletű közbenső termék között amidálási reakciót végzünk és a /IV/ általános képletű terméket állítjuk elő:

IV.Reakcióvázlat



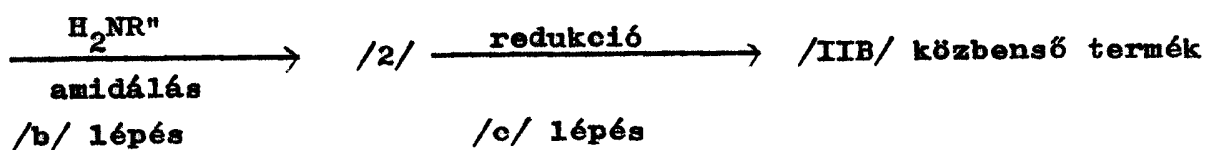
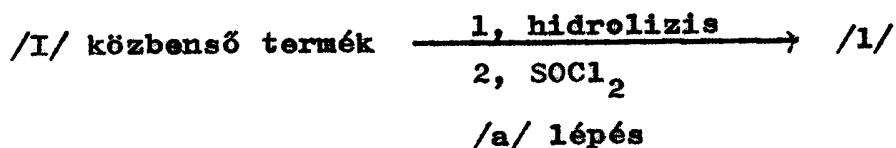
A /IIA/ általános képletű közbenső terméket, ahol az általános képletben R'' jelentése hidrogénatom az /IA/

általános képletű ciano-alkil-piperidin, ahol az általános képletben A és Alk_1 jelentése végtermékre megadott redukciójával például litium-alumínium-hidrid redukáló - szer alkalmazásával állíthatjuk elő az alábbiak szerint:



R'' = hidrogénatom

A /IIB/ általános képletű közbenső terméket, ahol az általános képletben R'' jelentése 1-4 kis szénatomszámú alkilcsoport, az alábbiak szerint állíthatjuk elő:



R'' = 1-4 kis szénatomszámú alkilcsoport

/E/ az /V/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben D jelentése /XXII/ általános képletű csoport az V.Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el és a /IV/ általános képletű amidin

savas hidrolizisét hajtjuk végre és így az /V/ általános képletű terméket állítjuk elő:



/F/ a /VI/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben D jelentése /XXIII/ általános képletű csoport, a VI.Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, és 1, az /V/ általános képletű terméket alkilezőszerrel, mint például trietil-oxónium-tetrafluor-boráttal alkilezzük, majd 2, az alkilezett amid és kivánt amin feleslege között helyettesítési reakciót végzünk és így a /VI/ általános képletű terméket állítjuk elő:

VI.Reakcióvázlat



/G/ a /VII/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, D jelentése /XXIIa/ általános képletű csoport, E jelentése /XXV/ általános képletű csoport és Alk_1 , Alk_2 , Alk_3 , R'' , R' és R_1 jelentése az /A/ általános képletre megadott, a VII.Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, és az

/I/ általános képletű közbenső termék, valamint az /1/ általános képletű diamino-alkán vegyület, ahol az általános képletben R', R'', Alk_2 és Alk_3 jelentése a végtermékre megadott, között amidálási reakciót végzünk és a /VII/ általános képletű terméket állítjuk elő:

VII. Reakcióvázlat



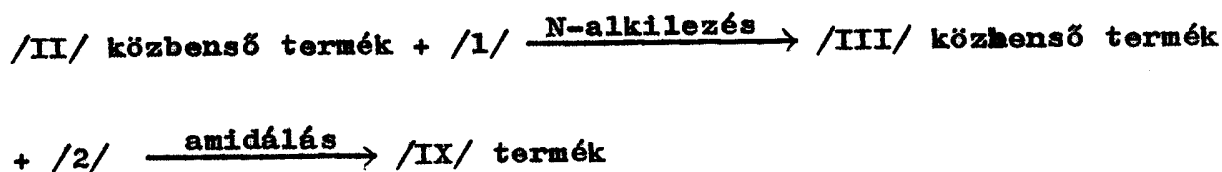
/H/ a /VIII/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben D jelentése /XXI/ általános képletű csoport és E jelentése /XXV/ általános képletű csoport, a VIII. Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, és 1, a /VII/ általános képletű vegyület és egy alkilezőszer, mint például trietil-oxónium-tetrafluor-borát között alkilezési reakciót hajtunk végre, majd 2, az alkilezett amid és felesleg H_2NR'' általános képletű szubsztituált amin, ahol R'' jelentése a végtermékre megadott között helyettesítési reakciót végzünk és a /VIII/ általános képletű terméket állítjuk elő:

VIII. Reakcióvázlat



/I/ a /IX/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, D jelentése /XXIV/ általános képletű csoport, E jelentése /XXIIa/ általános képletű csoport és Alk_1 , Alk_2 , Alk_3 , R' , R'' , és R_1 jelentése az /A/ általános képletre megadott a IX.Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, és 1, a /II/ általános képletű közbenső termék N-szubsztituált piperidin /a IV. reakcióvázlatból/ és az /1/ általános képletű bróm-alkilészter között N-alkilezési reakciót végzünk, majd 2, a kapott /III/ általános képletű közbenső termék és a /2/ általános képletű szubsztituált amin között amidálási reakciót végzünk és így a /IX/ általános képletű terméket állítjuk elő:

IX.Reakcióvázlat



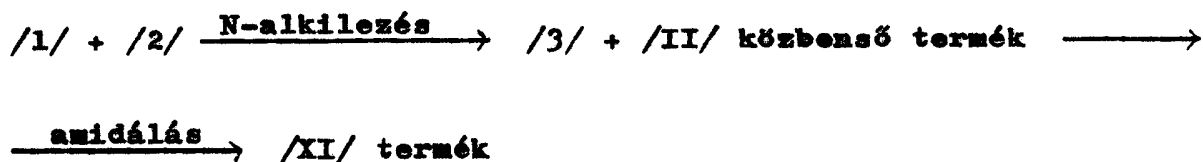
/J/ a /X/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben E jelentése /XXIIa/ általános képletű csoport, a X.Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, és 1, a /IX/ általános képletű

vegyületet alkilezőszer, mint például trietil-oxónium-tetrafluor-borát segítségével alkilezzük, majd 2, az alkilezett amid és felesleg H_2NR'' általános képletű szubsztituált amin, ahol R'' jelentése a végtermékre megadott, között helyettesítési reakciót végzünk és így a /X/ általános képletű terméket állítjuk elő:

X. Reakcióvázlat

/IX/ termék $\longrightarrow$ /X/ termék

/K/ a /XI/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, D jelentése /XXIIa/ általános képletű csoport, E jelentése /XXV/ általános képletű csoport és Alk_1 , Alk_2 , R' , R'' és R_1 jelentése az /A/ általános képletre megadott a XI. Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, és 1, a /2/ általános képletű megfelelően szubsztituált amint az /1/ általános képletű bróm-alkilészter segítségével N-alkilezzük, majd 2, a kapott /3/ általános képletű alkilamin-észter és a /II/ általános képletű közbenső termék között amidálási reakciót végzünk és a /XI/ általános képletű terméket állítjuk elő:

XI. Reakcióvázlat

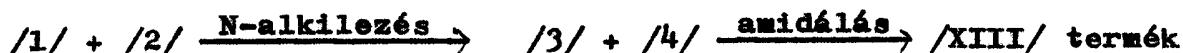
/L/ a /XII/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben D jelentése /XXIII/ általános képletű csoport és E jelentése /XXV/ általános képletű csoport a X. Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, és 1, a /XI/ általános képletű amidet alkilező - szerrel, mint például trietil-oxónium-tetrafluor-boráttal alkilezzük, majd 2, az alkilezett amid és felesleg H_2NR'' általános képletű szubsztituált amin, ahol R'' jelentése a végtermékre megadott, között helyettesítési reakciót végzünk és a /XII/ általános képletű vegyületet állítjuk elő:

XII. Reakcióvázlat

/M/ a /XIII/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, D jelentése /XXV/ általános képletű csoport, E jelentése /XXII/ általános képletű csoport és Alk_1 , Alk_2 , Alk_3 , R' , R'' és R_1 jelentése az /A/

általános képletre megadott, a XIII.Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el és 1, az /1/ általános képletű bróm-alkil-piperidint a /2/ általános képletű diamino-alkánnal N-alkilezési reakcióban reagáltatjuk és 2, a kapott /3/ általános képletű termék és a /4/ általános képletű savklorid között amidálási reakciót végzünk és így a /XIII/ általános képletű vegyületet állítjuk elő;

XIII.Reakcióvázlat



/N/ a /XIV/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csepert, vagy /XIX/ képletű csepert, D jelentése /XXV/ általános képletű csepert, és E jelentése /XXIII/ általános képletű csepert, a XIV.Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, és 1, a /XIII/ általános képletű amidot alkilezőszerrel, mint például trietil-oxónium-tetrafluorboráttal alkilezzük, majd 2, az alkilezett amid és felesleg H_2NR'' általános képletű szubsztituált amin között, ahol az általános képletben R'' jelentése a végtermékre megadott, helyettesítési reakciót végzünk és így a /XIV/ általános képletű vegyületet állítjuk elő;

XIV. Reakcióvázlat

/XIII/ termék $\longrightarrow$ /XIV/ termék

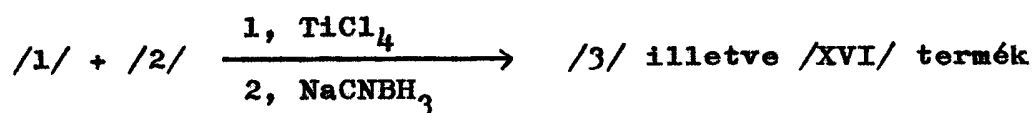
/O/ a /XV/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben A jelentése /XXVII/ képletű csoport, és D és E jelentése egyaránt közvetlen kötés és ennél fogva Alk_1 , Alk_2 és Alk_3 az Alk_x csoporttal jellemezhető, ahol x jelentése 1-18 közötti egészszám, a XV. Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, és az /1/ általános képletű alkil-cianod és megfelelő /2/ képletű alkohol, mint például metanol között Pinner reakciót hajtunk végre, majd 2, a kapott /3/ általános képletű imidát részt a /4/ általános képletű piperidinnel reagáltatjuk és így a /XV/ általános képletű vegyületet állítjuk elő;

XV. Reakcióvázlat

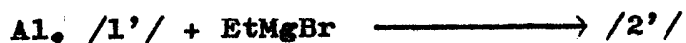
/P/ a /XVI/ általános képletű vegyületek esetében, ahol az általános képletben A jelentése a /XX/ képletű csoport és R_1 , R' , R'' , R''' , D, E, Alk_1 , Alk_2 és Alk_3 jelentése az /A/ általános képletre megadott, a XVI. Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően járunk el és titán-tetraklorid / TiCl_4 /, majd nátrium-ciano-borhidrid / NaCNBH_3 / segítségével módosított redukativ aminálást végzünk az /1/

általános képletű megfelelően szubsztituált piperidin hidreklorid és a /2/ általános képletű trifluor-metilketon között és a /XVI/ általános képletű vegyületet állítjuk elő:

XVI. Reakcióvázlat



A /2/ általános képletű trifluor-metilketont, ahol az általános képletben Alk_1 , Alk_2 , Alk_3 , D és E jelentése az /A/ általános képletre megadott azzal a feltétellel, hogy D és E jelentése nem lehet /XXIIa/ általános képletű csoport, /XXIIIa/ általános képletű csoport, /XXII/ általános képletű csoport, vagy /XXI/ általános képletű csoport, a XVII. Reakcióvázlat szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő és 1, /1'/ képletű trifluoecetsav és etil-magnézium-bromid között sav-bázis cserebomlási reakcióban reagáltatjuk /A1 lépés/, és 2, a /3'/ általános képletű alkil-bromid és magnézium fém között halogén-csere reakciót végzünk /A2 lépés/ majd 3, a /2'/ képletű magnézium-bromid-trifluoracetát és a /4'/ általános képletű alkil-magnézium-bromid között kapcsolási reakciót végzünk és így a /2/ általános képletű trifluor-metilketont állítjuk elő.

XVIA. Reakcióvázlat

2.. Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általános képletű vegyület és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, D jelentése /XXV/ általános képletű csoport, és E jelentése /XXIIa/ általános képletű csoport, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3.. Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általános képletű vegyület és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, D jelentése /XXV/ általános képletű csoport és E jelentése /XXIIIa/ általános képletű csoport, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az /A/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben A je-

lentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, D jelentése /XXIIa/ általános képletű csoport és E jelentése /XXV/ általános képletű csoport, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk..

5. Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, D jelentése /XXIIIa/ általános képletű csoport és E jelentése /XXV/ általános képletű csoport, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, D jelentése /XXV/ általános képletű csoport és E jelentése /XXII/ általános képletű csoport, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csepert, vagy /XIX/ képletű csepert, D jelentése /XXV/ általános képletű csepert és E jelentése /XXIII/ általános képletű csepert, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csepert, vagy /XIX/ képletű csepert, D jelentése /XXII/ általános képletű csepert, és E jelentése /XXV/ általános képletű csepert, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk..

9. Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csepert, vagy /XIX/ képletű csepert, D jelentése /XXIII/ általános képletű csepert, és E jelentése

/XXV/ általános képletű csepert, a z z a l j e l l e -
m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási
anyagokat alkalmazzuk.

10. Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általá-
nos képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható
sóik előállítására, ahol az általános képletben A jelen -
tése /XVIII/ általános képletű csepert, és D és E jelen -
tése közvetlen kötés, a z z a l j e l l e m e z v e ,
hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat al-
kalmazzuk.

11. Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általá-
nos képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható
sóik előállítására, ahol az általános képletben A jelen -
tése metilén-csepert, vagy /XIX/ képletű csepert, D je -
lentése /XXIIa/ általános képletű csepert és E jelentése
közvetlen kötés, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy
a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmaz-
zuk.

12. Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általá-
nos képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható
sóik előállítására, ahol az általános képletben A jelen -

tése metilén-csepert, vagy /XIX/ képletű csepert, D jelentése /XXIV/ általános képletű csepert és E jelentése közvetlen kötés, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

13. Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csepert, vagy /XIX/ képletű csepert, D jelentése /XXI/ általános képletű csepert, és E jelentése közvetlen kötés, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk..

14..Az 1.igénypont szerinti eljárás az /A/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csepert, vagy /XIX/ képletű csepert, D jelentése /XXIII/ általános képletű csepert és E jelentése közvetlen kötés, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás az /A/ általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben A jelentése metilén-csoport, vagy /XIX/ képletű csoport, D jelentése /XXII/ általános képletű csoport és E jelentése közvetlen kötés, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

16. Az 1.igénypont szerinti eljárás N-/3-metil-butyl/-1-piperidin-perpánamid és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

17. Az 1.igénypont szerinti eljárás 4-/3-metil-butyl-amino/-1-piperidino-bután és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

18. Az 1.igénypont szerinti eljárás N-/3-piperidino-propil/-4-metil-valeril-amidin és gyógyszerésze-

tileg elfogadható sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

19. Az 1.igénypont szerinti eljárás N-butil-N-metil-1-piperidin-butiramid és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk..

20. Az 1.igénypont szerinti eljárás N-/4-piperidine-butil/-4-metil-valeril-amidin és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

21. Az 1.igénypont szerinti eljárás piperidinektil-amidin és gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

22. Az 1.igénypont szerinti eljárás N-/1-/trifluor-metil/-undecil/-piperidin előállítására, a z z a l

j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

23. Eljárás emlősökben plazma kolesterin tartalomnak csökkentésére, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /A/ általános képletű vegyület hatásos dózsisát adagoljuk.

24. Eljárás állatok gombás fertőzésének kezelésére a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /A/ általános képletű vegyület hatásos dózsisát adagoljuk.

25. Eljárás gyógyszerészeti formált alak előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /A/ általános képletű vegyület hatásos mennyiségét gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyagokkal gyógyszer - készítménnyé feldolgozzuk..

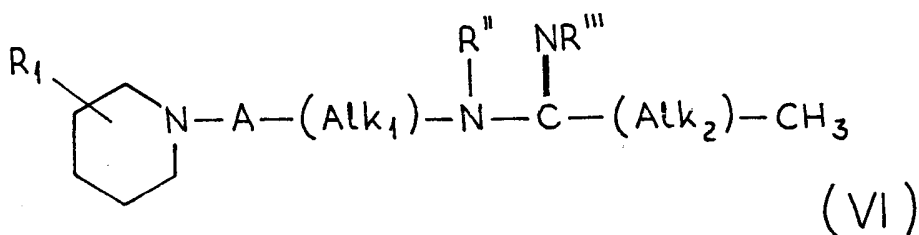
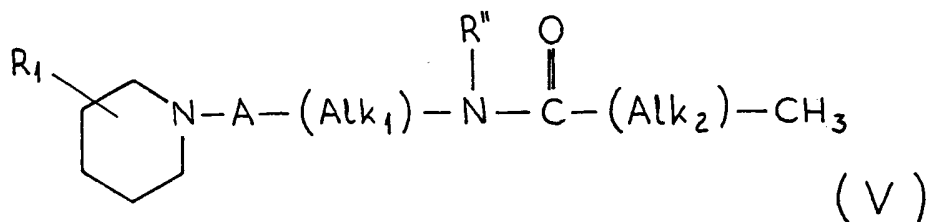
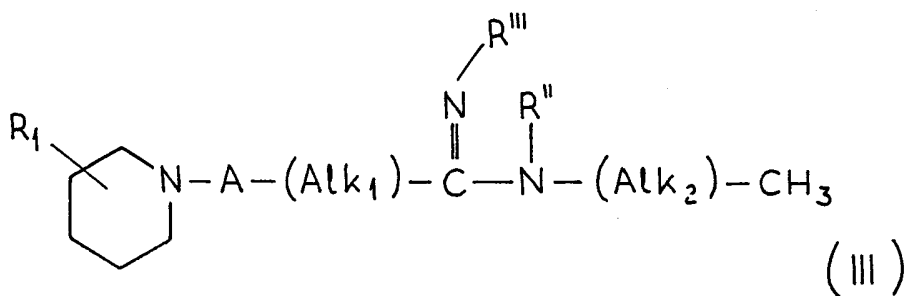
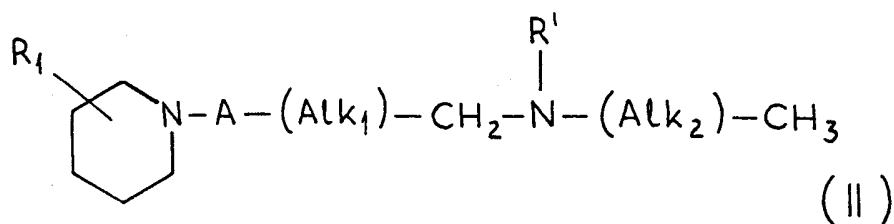
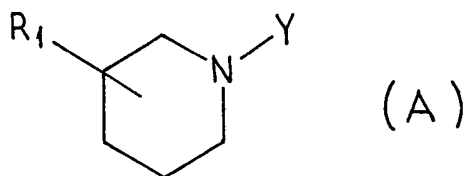
26. Eljárás formált alak előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /A/ általános képletű hatóanyag hatásos mennyiségét inert hordozóanyaggal formált alakká feldolgozzuk..

9 lap kötetből

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

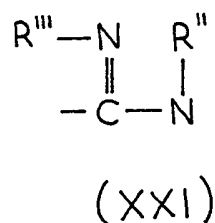
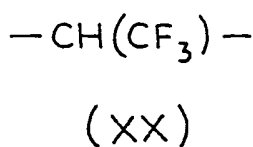
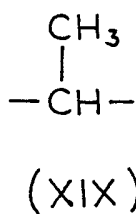
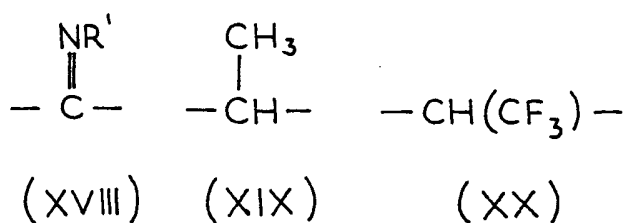
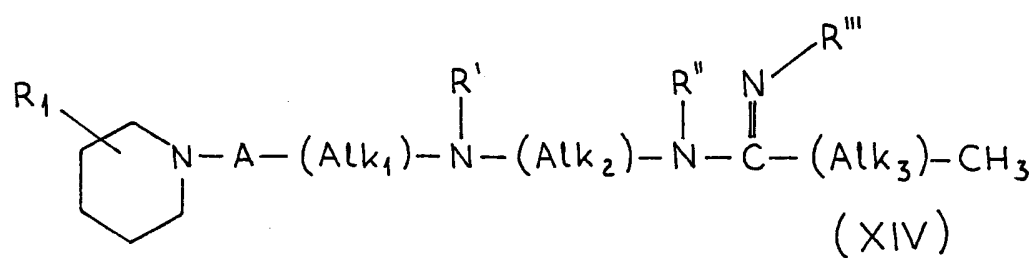
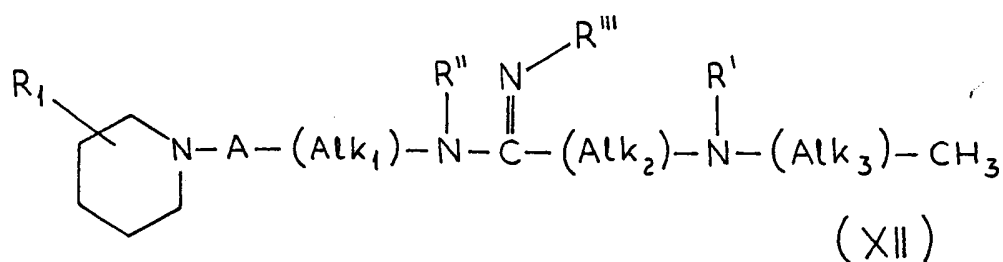
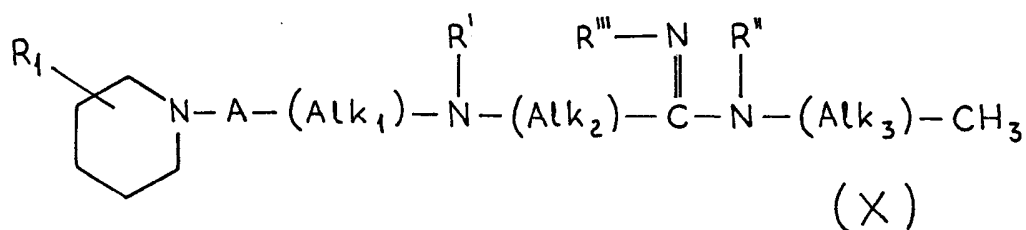
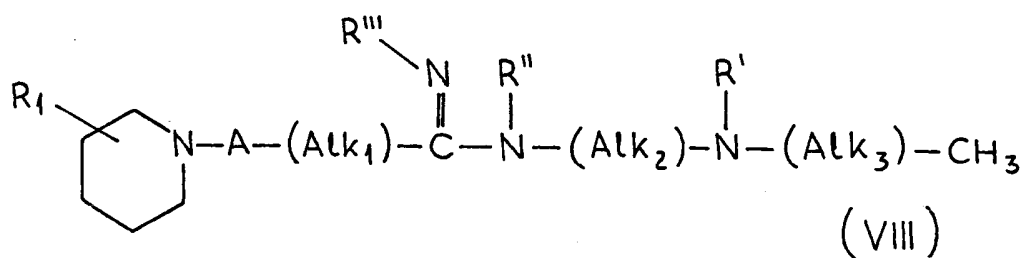
-55362-

9/1



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

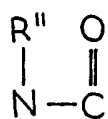
9/2



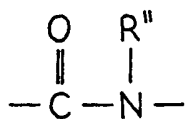
55362

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

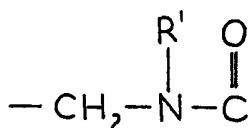
9/3



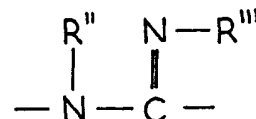
(XXII)



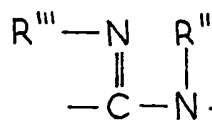
(XXIIa)



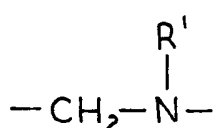
(XXIIb)



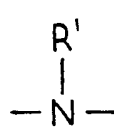
(XXIII)



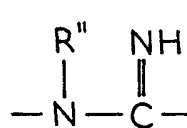
(XXIIIa)



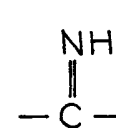
(XXIV)



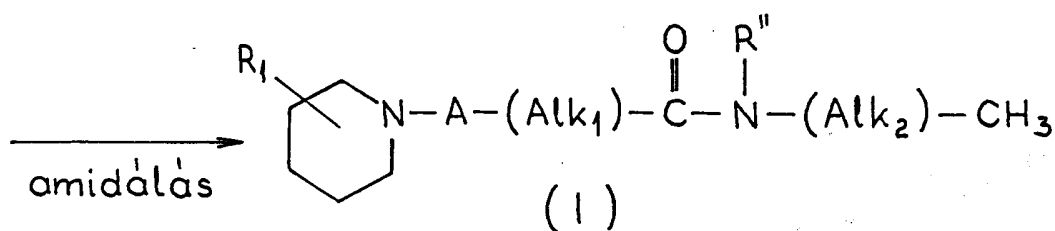
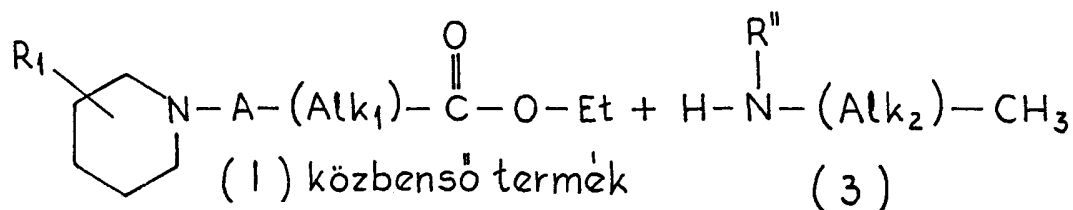
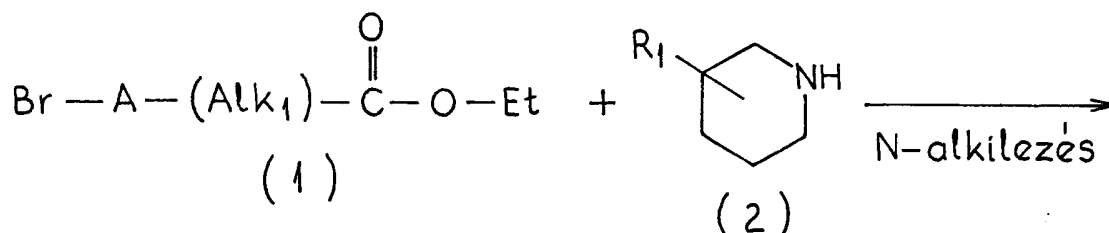
(XXV)



(XXVI)



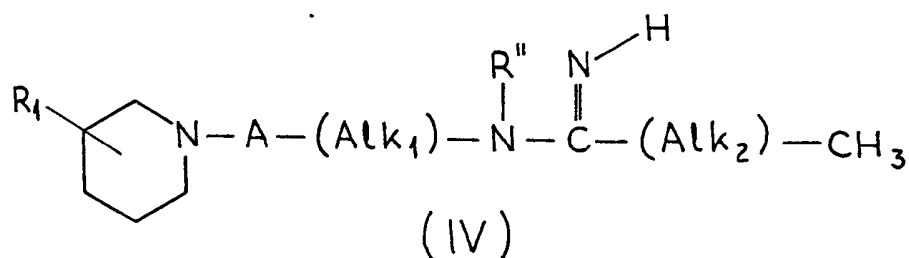
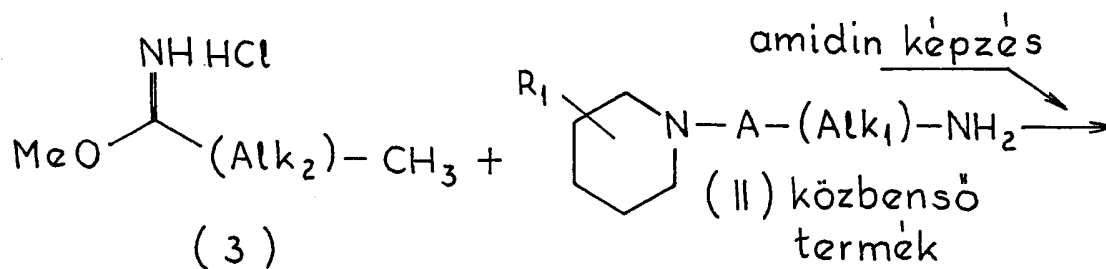
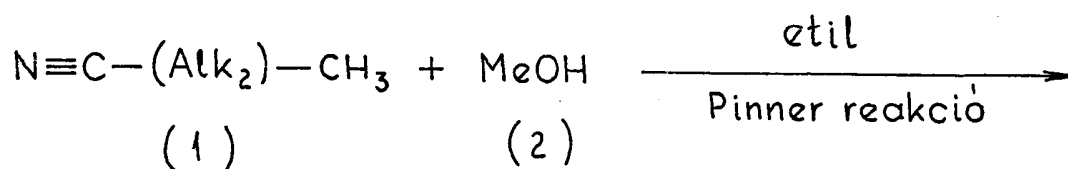
(XXVII)

I. Reakcióvázlat

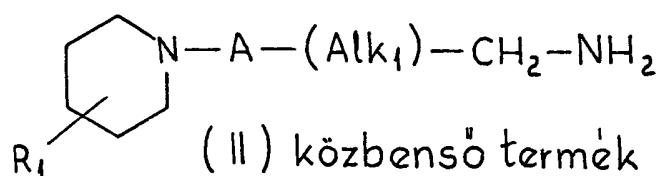
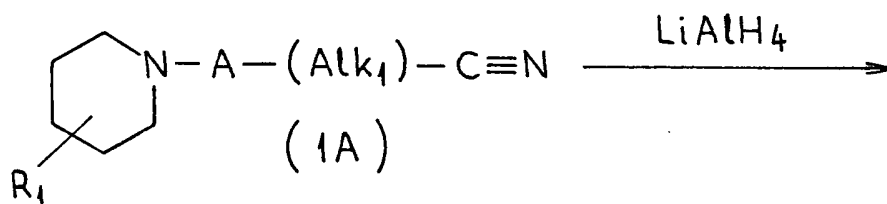
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

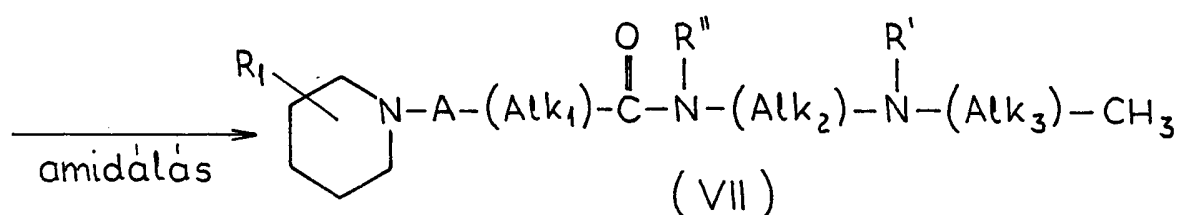
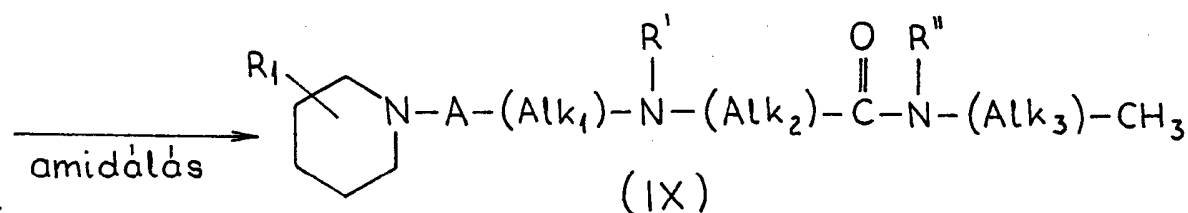
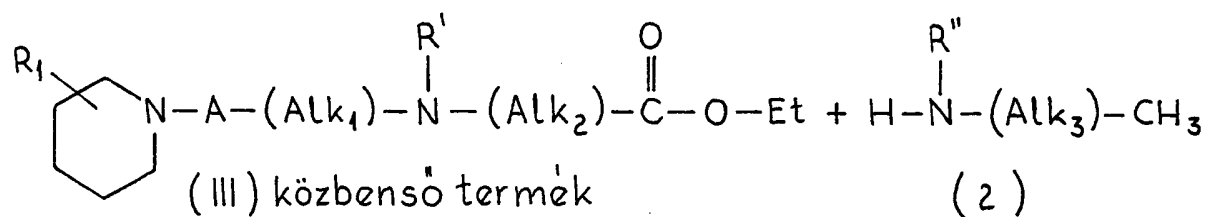
9/4

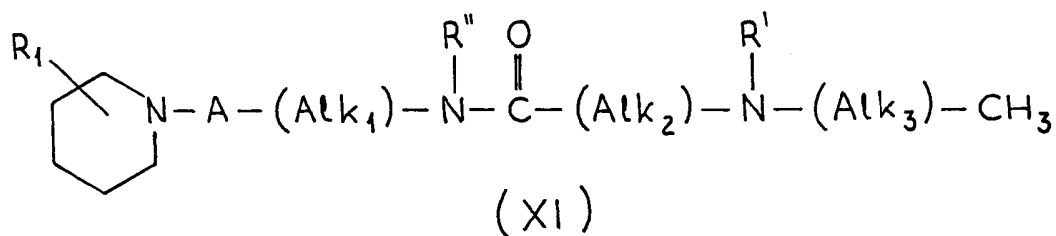
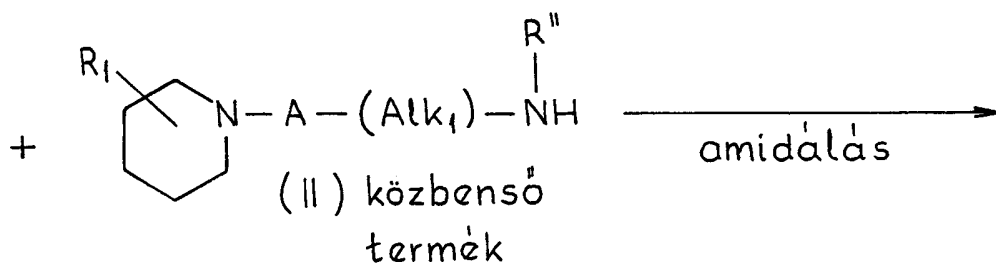
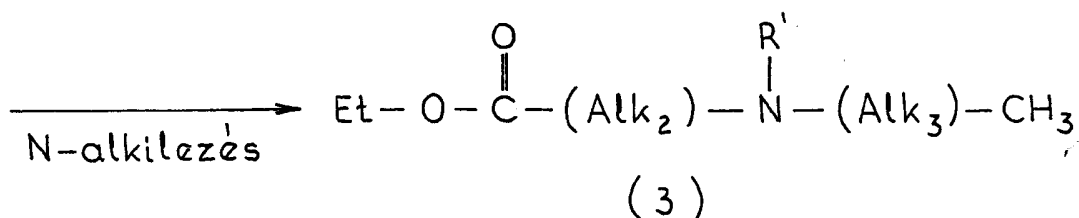
IV. Reakcióvázlat

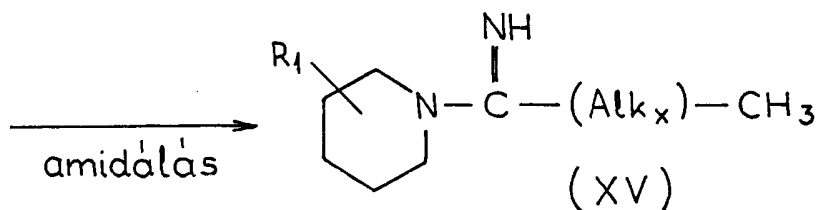
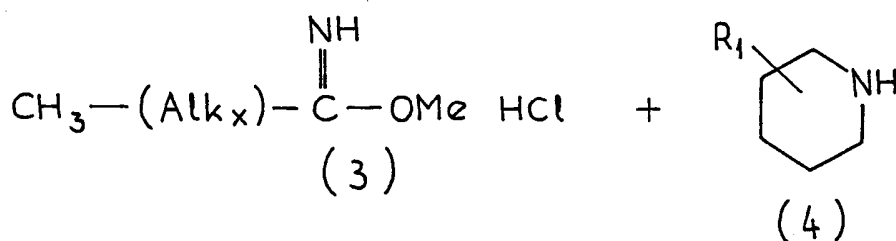
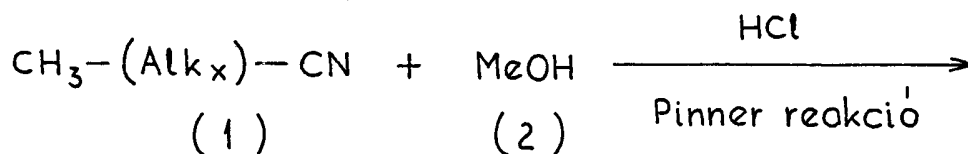
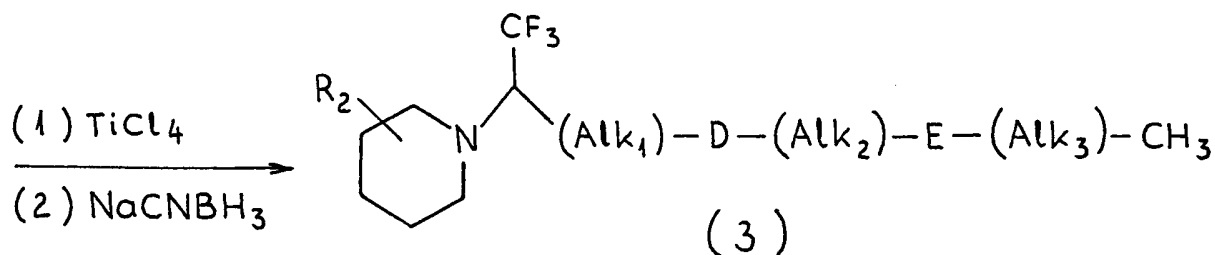
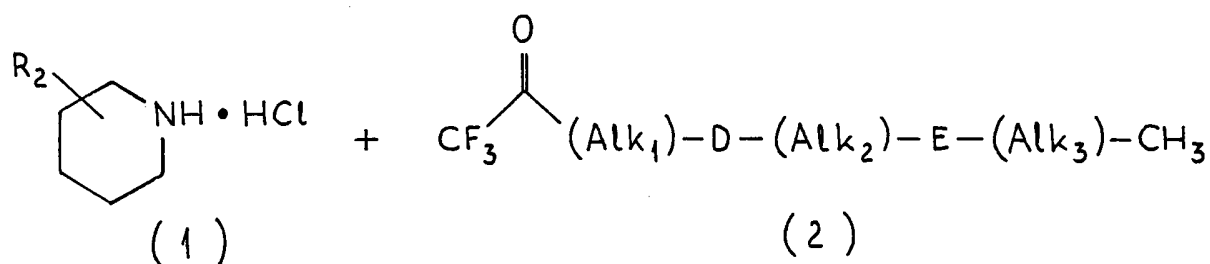


Reakcióvázlat



$$\begin{array}{c}
 R_1 \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N} - \text{A} - (\text{Alk}_1) - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{Et} + \text{HN}(\text{R}'')(\text{Alk}_2)\text{N}(\text{R}')(\text{Alk}_3)\text{CH}_3 \\
 (1) \text{ közbenső termék} \qquad (1)
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 R_1 \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N} - \text{A} - (\text{Alk}_1) - \text{NH} - \text{R}' \\
 \text{(II) közbelső} \\
 \text{termék}
 \end{array}
 + \text{Br} - (\text{Alk}_2) - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{O} - \text{Et} \xrightarrow{\text{N-alkilezés}}$$


$$\text{Br}-(\text{Alk}_2)-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{Et} + \text{HN}(\text{R}')-(\text{Alk}_3)-\text{CH}_3 \longrightarrow$$


XV. ReakcióvázlatXVI. Reakcióvázlat

XVIA. Reakcióvázlat

