

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 185865

A bejelentés napja: (22) 80. 12. 09.

(21) 1180/81

A nemzetközi bejelentés száma: PCT (EP 80) 00 143

A nemzetközi közzététel száma: WO 81/01710

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
GB

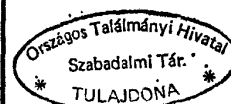
(32)
12. 12. 79

(31)
(7 942 883)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 06. 28.

Megjelent: (45) 87. 12. 10.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 J 43/00



Feltaláló(k): (72)

Dr KELDER JAN, vegyész, Oss, NL

Szabadalmas: (73)

Akzo N.V., Arnhem, NL

(54)

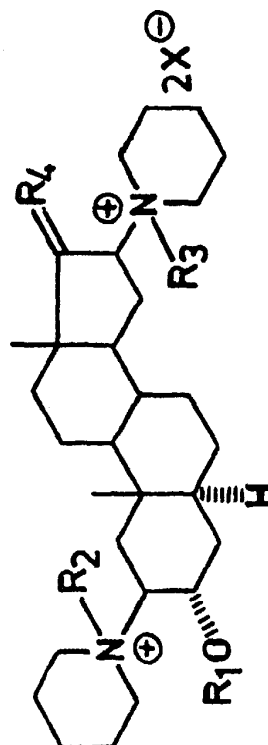
ELJÁRÁS A 2 β , 16 β -DIPERIDINO-5 α -ANDROSZTÁN ÚJ BISZKVATERNER-AMMÓNIMUM-SZÁRMAZÉKAINAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán (I) általános képletű új biszkvaterner-ammónium-származékainak — az (I) általános képletben

- R₁ jelentése izobutiril-csoport,
R₂ jelentése metil-, etil- vagy allilcsoport,
R₃ jelentése metil-, etil- vagy allilcsoport, azzal a kikötéssel, hogy R₂ és R₃ jelentése egyszerre nem metilcsoport,
R₄ jelentése oxigénatom vagy a H(β OR₅) általános képletű csoport — ahol
R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkanoil-csoport és
X jelentése halogénatom — előállítására.

A találmány szerinti vegyületeket úgy állítják elő, hogy a 17-oxo- vagy 17 β -hidroxycsoportot tartalmazó 2 β , 16 β -diizobutirilát-származékot kapják, majd kívánt esetben az adott esetben jelenlévő 17-oxo-csoportot 17 β -hidroxycsoporttá redukálják, az adott esetben jelenlévő 17 β -hidroxycsoportot kívánt esetben észterezik és a 2- és 16-helyzetben lévő piperidincsoportot valamilyen metil-, etil- vagy allil-halogeniddel történő reakció útján biszkvaternerizálják, vagy a reakcióban kihasználják a 16-piperidino- és 2-piperidino-csoport reakcióképessége közötti különbséget és így a 2- és a 16-helyzetben különböző kvaterner-am-



(I)

móniumcsoportokat tartalmazó biszkvaterner-származékokat állítanak elő.

A találmány szerinti vegyületek neuromuszkuláris blokkoló hatásúak.

A találmány tárgya eljárás a 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán új biszkvaterner-ammónium-származékainak, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményeknek az előállítására.

A 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán biszkvaterner-ammónium-származékai általánosságban például az 1 138 605 és 1 454 749 számú Nagy-britanniai szabadalmi leírásokból ismerhetők meg. Ugyancsak ilyen vegyületeket ismertet a Journal of Medicinal Chemistry 16, 1116—1124 (1973) irodalmi hely is. Ezek a vegyületek neuromuszkuláris blokkoló hatásúak. Jól ismert ilyen vegyület a pancuronium-bromid (3 α , 17 β -diacetoxi-2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán-dimetobromid) amely klinikailag hatásos nem polarizáló közepes hatóidejű izomgörcsoldó.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán (I) általános képletű új eddig konkrétan le nem írt biszkvaterner-ammónium-származékai — az (!) általános képletben

R₂ jelentése izobutiril-csoport,

R₂ jelentése metil-, etil- vagy alilcsoport, előnyösen alilcsoport,

R₃ jelentése metil-, etil- vagy alilcsoport, előnyösen etilcsoport, azaz! a kikötéssel, hogy R₂ és R₃ jelentése nem egyszerre metilcsoport,

R₄ jelentése oxigénatom vagy a H(β OR₅) általános képletű csoport — ahol

R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkanoil-csoport, előnyösen acetilcsoport, és X jelentése halogénatom, előnyösen brómatom — nagyon hatásos neuromuszkuláris blokkoló szerek, gyorsan kezdenek hatni, viszonylag rövid a hatásidejük és hatásukat gyorsan fejtik ki. Rendkívül lényeges a rövid hatásidejük, és a hatás beindulásának ideje és a hatás elmúlásának ideje közötti nagy arány. Ezen felül az új vegyületek nagyon szelektívek, azaz kedvező a neuromuszkuláris hatás és a nemkívánt vagolítikus hatás aránya, nem hatnak a keringési rendszerre, nem okoznak hisztamin-felszabadulást, csakúgy, mint az izom-görcsoldó d-tubocuranin.

A találmány szerinti új vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy valamilyen 17-cxo- vagy 17 β -hidroxycsoportot tartalmazó 2 β , 16 β -dipiperidino-3 α -hidroxiz-5 α -androsztán-származékot izovajsavval vagy ennek valamilyen funkciós származékával, mint anhidridjével vagy savkloridjával észterezzünk, és így a 3 α -izobutirát- vagy 3 α , 17 β -diizobutirát-származékot kapjuk, majd kívánt esetben az adott esetben jelenlévő 17-oxo-csoportot 17 β -hidroxycsoporttá redukáljuk, az adott esetben jelenlévő 17 β -hidroxycsoportot kívánt esetben észterezzük és a 2- és 16-helyzetben lévő piperidincsoportot valamilyen metil-, etil- vagy alil-halogeniddel történő reakció útján kvaternerizáljuk és a reakcióban kihasználjuk a 16-piperidino- és 2-piperidino-csoport reakcióképessége közötti különbséget és így a 2- és a 16-helyzetben különböző kvaterner-ammóniumcsoportokat tartalmazó biszkvaterner-származékokat állítunk elő.

Megfelelő kiindulási anyagok a 2 β , 16 β -dipiperidino-3 α -hidroxiz-5 α -androsztán-17-on és a 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol, amelyek az 1 138 605 számú Nagy-Britanniai szabadalmi leírás szerint állíthatók elő.

Ezeket a kiindulási anyagokat a 3-helyzetben izo-

vajsavval, előnyösen ennek valamilyen funkciós származékával, mint anhidridjével vagy savkloridjával észterezzük, adott esetben valamilyen megfelelő oldószerben, mint metilén-kloridban vagy piridínben.

3 α -hidroxiz-17-ke-ton észterezésével a 3 α -izobutirát-származékot, a 3 α , 17 β -diol észterezésével pedig 3 α , 17 β -diizobutirát-származékot kapjuk. A 17-helyzetben izobutiriloxitól különböző észtercsoportot tartalmazó 3 α -izobutirát-származékokat úgy állítjuk elő, hogy a 3 α -izobutiril-oxi-17-ke-ton-származékot például valamilyen komplex fémhidriddel, mi-nátrium-bórhidriddel, lítium-alumíniumhidridde-nátrium-trietoxi-alumínium-hidriddel vagy nátrium-trimetoxi-bórhidriddel redukáljuk, valamilyen megfelelő oldószerben, például terc-butanolban, majd a 3-izobutiroxi-17 β -ol-t valamilyen 1—6 szénatomos a-fás karbonsavval, például ecetsavval, vajsavval, váriánsavval, kapronsavval, trimetil-ecetsavval vagy ezek funkciós származékával, mint anhidridjével vagy savkloridjával észterezzük.

A 2 β , 16 β -biszpiperidino-3 α -izobutiroxi-17-ke-ton 17 β -olt vagy a —17 β -acilátot ezután valamilyen megfelelő oldószerben, mint metilén-kloridban vagy metil-cianidban metil-, etil- vagy alil-halogeniddel reagáltatjuk, szobahőmérsékleten néhány napig, vagy megemelt hőmérsékleten, például 80 °C-on 6—24 óráig keresztül. Mivel a 16-piperidino-csoport sokkal reakcióképesebb a kvaternerizálódás szempontjából mint a 2-piperidino-csoport, a (II) általános képletű 16-mono-kvaterner-ammónium-származékot úgy állítjuk elő, hogy a 2 β , 16 β -dipiperidino-szteroidot metil-, etil- vagy alil-halogeniddel kezeljük olyan oldószerben, például éterben, amelyben a keletkező monokvaterner-ammónium-szteroid csak gyengén oldódik. A 16-monokvaterner-ammónium-származékot ezután tovább reagáltathatjuk különböző alil-halogeniddel és így előállíthatjuk a megfelelő 2 β , 16-biszkvaterner-ammónium-származékokat.

A találmány szerinti biszkvaterner-ammónium-származékok anionjai (X⁻) valamilyen halogénanionok, például klór-, bróm-, vagy jód-anion, előnyösen bróm-anion.

A találmány szerinti biszkvaterner-ammónium-származékok a klinikai gyakorlatban a műtétek során vázizom-bénulás létrehozására alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületeket általában intravén injekció formájában adagoljuk, a kezdeti adag 10—50 mg (nagy injekció), ezt követően — amennyiben szükséges — kisebb, kiegészítő adagokat adagolunk.

A találmány szerinti vegyületek nagyon rövid hatásidejűek, hatásidejük a pancuronium-bromid hatásidejének 25—75%-a. A hatás beindulásának ideje és a hatás elmúlásának ideje közötti arány 1-től 10-ig terjedhet azaz a hatás elmúlásához szükséges idő azaz vagy rövidebb, mint a hatás beindulásához szükséges idő. (A pancuronium-bromid-nál a hatás elmúlásához szükséges idő hosszabb, mint a hatás beindulásához szükséges idő.)

A találmány szerinti vegyületek neuromusku-

blokkoló hatását klóralózzal altatott macskákon vizsgáltuk (a tibiális-ra kifejtett hatás). Az eredmények a következők:

Vegyület	ED ₅₀ (n.b.) -g/kg	Hatás kezdet (perc)	Hatás elmúlása (perc)	ED ₅₀ (v.b.) -g/kg	R
1	34	4,3	8,8	62	1,8
2	170	1,8	4,5	170	1,0
A	21	5,5	1,9	175	8,3
B	91	2,3	1,7	226	2,5
C	35	4,5	1,1	89	2,5

Megjegyzés:

ED₅₀ (n.b.) = az a µg/kg-ban kifejezett adag, amely a vonaglasi feszültséget (neuromuszkuláris blokkoló képességet jelent) 50%-kal csökkenti,

ED₅₀ (v. b.) = az a µg/kg-ban kifejezett adag, amely 50%-os vagális gátlást eredményez (a szív által a vagális ingerkeltéshez juttatott válasz 50%-os gátlása)

R = az ED₅₀ (v.b.) és az ED₅₀ (n.b.) aránya

1 = 2β, 16β-dipiperidino-5α-androsztán-3α, 17β-di-ol-diacetát-dimetobromid (az 1 138 605 számú Nagy-britanniai szabadalmi leírás IX. példája)

2 = 2β, 16β-dipiperidino-5α-androsztán-3α-ol-ace-tát-dimetobromid (az 1 454 749 számú Nagy-britanniai szabadalmi leírás V. példája)

A = 2β-(1'-metil-1'-piperidino)-16β-(1"-etil-1"-pi-peridino)-5α-androsztán-3α, 17β-di-ol-3-izobutirát-17-acetát-dibromid,

B = 2β-(1'-metil-1'-piperidino)-16β-(1"-etil-1"-pi-peridino)-5α-androsztán-3α, 17β-di-ol-3,17-diizobutirát-dibromid,

C = 2β, 16β-dipiperidino-5α-androsztán-3α, 17β-di-ol-3-izobutirát-17-acetát-diallilo-bromid.

Az alábbi példák találmányunkat szemléltetik.

1. példa

a) 2β, 16β-Dipiperidino-5α-androsztán-3α, 17-di-ol-diizobutirát előállítás

40 ml izobutiril-kloridot 5 °C ± 5° hőmérsékleten 10 perc alatt hozzáadunk 40 g 2β, 16β-dipiperidino-5α-androsztán-3α, 17β-di-ol 200 ml metilén-dikloridban készített oldatához keverés közben. 16 óra elteltével a reakcióelegyhez 250 ml telített kálium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, hogy a reakcióelegy végső pH-értéke 7-nél nagyobb legyen. A metilén-dikloridos fázist további kálium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk és így a kapott reakcióelegy pH-értéke 7. A kapott anyagot vákuumban szárazra pároljuk és így 52,4 g barna gumiszerű anyagot kapunk, amelyet éterben savas alumínium-oxid-oszlopon (2-szeres súly) szűrünk át és így halvány sárga eluátumot kapunk, amelyet ezután koncentrálnak (az étert lepároljuk) és így kapunk 48,1 g nem-kristályos 3,17-diizobutirát-származékot.

b) 2β, 16β-Dipiperidino-5α-androsztán-3α, 17β-di-ol-diizobutirát-dietobromid előállítás

10,0 g etil-bromidot hozzáadunk 4,8 g 2β, 16β-dipiperidino-5α-androsztán-3α, 17β-di-ol-diizobutirát 15 ml frissen desztillált metilén-kloridban készített olda-

tához. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékleten állni és 7 illetve 14 nap elteltével további 10,0 g etil-bromidot adagolunk. Az oldószert 17 nap elteltével csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot feloldjuk 3:1 etil-acetát/izopropanol elegyben és savas alumínium-oxid-oszlopon kromatografáljuk. Izopropanollal történő eluálás után szintelen gumiszerű anyagot (6,3 g) kapunk, amelyet kétszer átkristályosítunk izopropanol/aceton elegyből és így 3,5 g 2β, 16β-dipiperidino-5α-androsztán-3α, 17β-di-ol-di-izobutirát-dietobromidot kapunk, op. 182—187 °C, [α]_D²⁰ = +27,3° (kloroformban).

2. példa

a) N-Metil-N-(3α, 17β-dipiperidino-2β-piperidino-5α-androsztán-16β-il)-piperidinium-bromid előállítása

90 g metil-bromidot 20 °C hőmérsékleten nyomás alatt lévő edényben hozzáadunk 30 g 2β, 16β-dipiperidino-5α-androsztán-3α, 17β-di-ol-diizobutirát 600 ml metilén-dikloridban készített oldatához. 5 óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, felveszünk minimális mennyiségű metilén-dikloridban, majd étert adunk hozzá és így kiválik az N-metil-N-(3α, 17β-diizobutiroxi-2β-piperidino-5α-androsztán-16β-il)-piperidinium-bromid halvány sárga szilárd anyag formájában, amelyet szűrünk és szárítunk. 26,5 g anyagot kapunk.

A szűrletet, amely a még nem-kvaternerizált szabad bázist tartalmazza, még egyszer feldolgozzuk és így további 5,4 g cím szerinti vegyületet kapunk. A két részletben kapott anyagot egyesítjük és metilén-diklorid/aceton elegyből átkristályosítjuk és így a 16-mono-metobromid-származékot szürkés fehér szilárd anyag formájában (25,4 g) kapjuk, op. 231—236 °C, [α]_D²⁰ = -8,8° (kloroformban).

Azonos módon állítjuk elő a következő vegyületet: N-etil-N-(3α, 17β-diizobutiroxi-2β-piperidino-5α-androsztán-16β-il)-piperidinium-bromid; op. 157—162 °C, [α]_D²⁰ = -11,1° (kloroformban).

b) 3α, 17β-Diizobutiroxi-2β-(1'-allil-1'-piperidino)-16β-(1"-metil-1"-piperidino)-5α-androsztán-dibromid előállítás

4,0 ml frissen desztillált allil-bromidot nyomás alatt lévő edényben 20 °C hőmérsékleten hozzáadunk 8,0 g N-metil-N-(3α, 17β-diizobutiroxi-2β-piperidino-5α-androsztán-16β-il)-piperidinium-bromid 80 ml metilén-dikloridban készített oldatához. 70 óra elteltével a reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Kromatográfiás tisztítás és izopropanol/aceton elegyből történő kristályosítás után 3,8 g 3α, 17β-diizobutiroxi-2β-(1'-allil-1'-piperidino)-16β-(1"-metil-1"-piperidino)-5α-androsztán-dibromidot kapunk, op. 208—215 °C, [α]_D²⁰ = +29,7° (kloroformban).

Azonos módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

3α, 17β-diizobutiroxi-2β-(1'-allil-1'-piperidino)-16β-(1"-etil-1"-piperidino)-5α-androsztán-dibromid; op. 170—173 °C, [α]_D²⁰ = +29,9° (kloroformban).

3α, 17β-diizobutiroxi-2β-(1'-metil-1'-piperidino)-16β-(1"-etil-1"-piperidino)-5α-androsztán-dibromid, op. 194—200 °C, [α]_D²⁰ = +38,0° (kloroformban).

3. példa

2 β , 16 β -Di-(1'-allil-1'-piperidino)-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol-diizobutirát-dibromid előállítása

Az 1b) példában leírtakkal azonos módon dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy etil-bromid helyett allil-bromidot használunk és alakítjuk a 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol-t a cím szerinti vegyületté, op. 165—170 °C, $[\alpha]_D^{20} = -32,4^\circ$ (kloroformban).

4. példa

a) 3 α -Izobutiroxi-2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán-17-on előállítása

55 ml izobutiril-kloridot 5 °C $\pm$ 5° hőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 150 g 3 α -hidroxi-2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán-17-on 750 ml metilén-dikloridban készített oldatához. 16 óra elteltével az oldathoz 1000 ml telített kálium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk és így a reakcióelegy végső pH-értéke 7 feletti lesz. A metilén-dikloridos fázist további kálium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, és így a reakcióelegy pH-értéke 7 lesz. A kapott reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk és így barna gumiszerű anyagot kapunk, amelyet éterből átkristályosítunk és így 115 g 3 α -izobutiroxi-2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán-17-on-t kapunk. Éterből történő átkristályosítás után 103,2 g izobutiroxi-17-keton-t kapunk.

b) 2 β , 16 β -Dipiperidino-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol-3-izobutirát előállítása

16 g nátrium-bórhidridet keverés közben hozzáadunk 51,6 g 3 α -izobutiroxi-2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán-17-on 150 ml metilén-diklorid és 150 ml metanol elegyében készített oldatához és a reakcióelegyet további 4 órán keresztül keverjük. A kapott reakcióelegyhez vizet adunk, a kapott terméket éterrel extraháljuk és az extraktumot alaposan mossuk vízzel, majd szárítjuk. Az éteres oldatot koncentrálnak és így 21 g 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol-3-izobutirátot kapunk, amelyet éterből átkristályosítunk.

c) 2 β , 16 β -Dipiperidino-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol-3-izobutirát-17-acetát előállítása

10 g 2 β , 17 β -dipiperidino-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol-3-izobutirát 35 ml metilén-dikloridban készített oldatát mintegy 20 °C hőmérsékleten 1 órán keresztül 20 ml ecetsavanhidriddel kezeljük. A kapott reakcióelegyhez vizet adunk és a metilén-dikloridos fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, majd szárítjuk. A kapott reakcióelegyet szárazra pároljuk és éter/metanol elegyből kristályosítjuk. 6,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

d) A 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol-3-izobutirát-17-acetát-ot a 3. példában leírtakkal azonos módon kvaternerizáljuk és így a következő vegyületet kapjuk:

2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol-3-izobutirát-17-acetát-diallilbromid, op. 160—166 °C, $[\alpha]_D^{20} = +29,6^\circ$ (kloroformban).

e) A 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androsztán-3 α , 17 β -

-diol-3-izobutirát-17-acetát-ot a 2. példában leírtakkal azonos módon kvaternerizáljuk és így a következő biszkvaterner-származékokat kapjuk:

2 β -(1'-etil-1'-piperidino)-16 β -(1'-etil-1'-piperidino)-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol-3-izobutirát-17-acetát-dibromid; op. 200—205 °C, $[\alpha]_D^{20} = +16,4^\circ$ (kloroformban).

2 β -(1'-etil-1'-piperidino)-16 β -(1'-allil-1'-piperidino)-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol-3-izobutirát-17-acetát-dibromid; op. 170—176 °C, $[\alpha]_D^{20} = +40,4^\circ$ (kloroformban).

2 β -(1'-allil-1'-piperidino)-16 β -(1'-etil-1'-piperidino)-5 α -androsztán-3 α , 17 β -diol-3-izobutirát-17-acetát-dibromid; $[\alpha]_D^{20} = +16,4^\circ$ (kloroformban).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -dipiperidino (általános képletű új bisz-kvaterner-ammónium-származékainak — az (I) általános képletben

R₁ jelentése izobutiril-csoport,

R₂ jelentése metil-, etil- vagy allilcsoport, előnyösen allilcsoport,

R₃ jelentése metil-, etil- vagy allilcsoport, azzal kikötéssel, hogy R₂ és R₃ jelentése egyszer nem metilcsoport,

R₄ jelentése oxigénatom vagy a H(β OR₂) általános képletű csoport — ahol

R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos alkanoil-csoport és

X jelentése halogénatom —

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen 17-oxo- vagy 17 β -hidroxi-csoportot tartalmazó 2 β , 16 β -dipiperidino-3 α -hidroxi-5 α -androsztán-származékok izovajsavval vagy ennek valamilyen funkciós származékával, mint anhidridjével vagy savkloridjával észterezünk, és így a 3 α -izobutirát- vagy 3 α , 17 β -diizobutirát-származékokat kapjuk, majd kívánt esetben az adott esetben jelenlévő 17-oxo-csoportot 17 β -hidroxi-csoporttá redukáljuk, az adott esetben jelenlévő 17 β -hidroxi-csoportot kívánt esetben észterezzük és a 2- és 16-helyzetben lévő piperidinocsoportot valamilyen metil-, etil- vagy allil-halogeniddel történő reakció útján biszkvaternerizáljuk, vagy a reakcióban kihasználva a 16-piperidino- és 2-piperidino-csoport reakcióképessége közötti különbséget, először a 16-helyzetben me-nokvaternerezünk, majd egy R₃-tól eltérő R₂ csoportot alkil- vagy allil-halogeniddel biszkvaterner-származékokat állítunk elő.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítás módja az R₂ helyén allil-, R₃ helyén az 1. igénypont szerinti csoportot tartalmazó vegyületek előállítására *azzal jellemezve*, hogy a 2-helyzetű piperidinocsoportot allil-halogeniddel végbemenő reakció útján kvaternerizáljuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítás módja az R₃ helyén etil-, R₂ helyén az 1. igénypont szerinti csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 16-helyzetű piperidinocsoportot etil-halogeniddel végbemenő reakció útján kvaternerizáljuk.

