

2290/95

02703

72088

# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

HETEROCIKLUSOS SZÁRMAZÉKOK, ÉS VEGBŐLÉTEKET  
TARTALMAZÓ KÉPLETEK, KÉPLETEK ÉS CELEK  
ELŐFELTÉTELEI

ZENECA LIMITED, London, Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1994. 03. 28.

Elsőbbségei: 1993. 03. 29. (9306453.3), GB

1993. 12. 15. (9325605.5), GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB94/00647

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22834

## K i v o n a t

A találmány (I) általános képletű új heterociklusos származékokra vonatkozik - a képletben

$M^2$  -NR<sup>3</sup>- vagy -NR<sup>4</sup>-D-TR<sup>5</sup>- általános képletű csoportot jelent,

$X^1$  vegyértékkötést, vagy kétvegyértékű, adott esetben szubsztituált, illetve adott esetben nem szénhidrogén-jellegű atomokkal vagy csoportokkal kiegészített szénhidrogéncsoportot jelent, vagy

$M^2$  és  $X^1$  együtt (a), (b) vagy (c) képletű csoportot alkot,

$Z^1$  és  $Z^{1a}$  hidrogénatomot, halogénatomot, hidroxilcsoportot

vagy adott esetben szubsztituált, illetve adott esetben nem szénhidrogén-jellegű atomokkal vagy csoportokkal kiegészített szénhidrogéncsoportot jelent,

$X^2$  vegyértékkötést vagy kétvegyértékű, adott esetben szubsztituált, illetve adott esetben nem szénhidrogén-jellegű atomokkal vagy csoportokkal kiegészített szénhidrogéncsoportot jelent, de ha  $X^1$  vegyértékkötést jelent, akkor  $X^2$  csak vegyértékkötéstől eltérő lehet,

**A**<sup>1</sup> karboxilcsoportot vagy annak metabolikusan labilis észterét vagy amidját jelenti, és

**R**<sup>13</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkilcsoport vagy alkoxics csoport.

Ezek a vegyületek a sejtadhéziót - köztük a vérlemezkek aggregációját - gátló hatással rendelkeznek, és gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók.

2290/95

2290/95 A

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Tóth-Urbán László ügyvéd

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

158/1001

HETEROCIKLUSOS SZÁRMAZÉKOK, ÉS VÉNYŐKÉREK  
TARTALMAZÓ KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNYOK ÉS ELTÉRŐ KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNYOK

ZENECA LIMITED, London, Nagy-Britannia

Feltalálók:

WAYNE Michael Garth, Stoke on Trent, Staffs,

RAYNER John Wall, Stockport, Cheshire,

PEARCE Robert James, Wilmslow, Cheshire,

SHUTE Richard Eden, Macclesfield, Cheshire,

CAULKETT Peter William Rodney, Macclesfield, Cheshire,

SMITHERS Michael James, Macclesfield, Cheshire,

FAULL Alan Wellington, Macclesfield, Cheshire,

BREWSTER Andrew George, Macclesfield, Cheshire,

MILLS Stuart Dennett, Macclesfield, Cheshire,

Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1994. 03. 28.

Elsőbbségei: 1993. 03. 29. (9306453.3),

1993. 12. 15. (9325605.5),

Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB94/00647

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22834

A találmány heterociklusos származékok olyan csoportjára vonatkozik, amelyek gátolják a sejtadhéziót (például a vérlemezkek aggregációját). A találmány továbbá azok előállítási eljárásaira, valamint az azokat tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A sejtadhézió többféle megbetegedés kifejlődése során felléphet. Így például a vérlemezkek aggregációja a vérrög-képződésben játszik szerepet, ami különböző betegségek, így trombózis (például hűdés, valamint az instabil anginát és a tranziens iszkémiás rohamot kísérő trombózisos események), szivizom-infarktus, érelmeszesedés, tromboembolizmus és a trombolitikus terápia alatt vagy után fellépő újraelzáródás kialakulásához vezethet.

Széles körben elterjedt az a vélemény, hogy a vérlemezkek aggregációját a vérlemezke membrán glükoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) közvetíti. Az adhéziv molekulák, így a fibrinogén és a von Willebrand faktor vélhetően a szomszédos vérlemezkek GPIIb/IIIa helyeihez kötődnek, és így azok aggregálódását idézik elő. A GPIIb/IIIa-hoz kötődő más ismert adhéziv molekulák például a fibronektin, a vitronektin és a trombospondin.

Véletlen szűrővizsgálatok eredményei alapján meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy egyes 4-[(4-piridil)-piperazin-1-il]-csoportot vagy hasonló csoportot tartalmazó heterociklusos származékok gátolják a vérlemezkek aggregációját, és gátolják a fibrinogén GPIIb/IIIa-hoz kötődését.

Az 57.183738 sz. japán szabadalmi bejelentés (Chem. Abstr. 98, 125889b) szerint egyes piridin-származékok, így a

4-(4-piridinil-amino)-benzoesav-3-(dimetil-amino)-propil-észter trombolitikus hatással rendelkeznek.

A 0244115 sz. európai szabadalmi bejelentés azt ismerteti, hogy egyes piperazin-származékok, így a 4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-benzamid arritmia-ellenes hatást fejtenek ki.

A J. Chem. Soc. Perkin I., 973 (1983) közlemény egyes anilino-szubsztituált piridin-származékok, így a 4-(4-karboxi-anilino)-piridin, a 4-(4-/metoxi-karbonil/-anilino)-piridin, a 4-(4-metoxi-anilino)-piridin és a 4-(4-hidroxi-anilino)-piridin előállítását ismerteti.

A 0100158 sz. európai szabadalmi bejelentésben foglaltak szerint egyes 3-piridil-amino-alkil-származékok, így a szabadalmi bejelentés 2. példájában leírt 2-[4-(3-piridil-amino-metil)-fenoxi]-ecetsav-metil-észter tromboxán A<sub>2</sub> szintetáz inhibitor hatással rendelkeznek, és a vegyületek gyulladásgátló anyagokként, a vérlemezkék aggregációját gátló anyagokként, fekélyellenes szerekként, vérnyomáscsökkentő szerekként és a tumorsejtek metasztázisát gátló anyagokként használhatók.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászatilag alkalmazható sóira vonatkozik - a képletben

**M<sup>2</sup> -NR<sup>3</sup>**- általános képletű csoportot jelent, amelyben

**R<sup>3</sup>** hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

**M<sup>2</sup> -NR<sup>4</sup>-D-TR<sup>5</sup>**- általános képletű csoportot jelent, amelyben

(i) **T** nitrogénatomot jelent, **D** jelentése  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  csoport,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$  csoport, vagy adott esetben karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-metil-csoporttal szubsztituált 2-3 szénatomos alkiléncsoport, és  $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  együtt 2-3 szénatomos alkiléncsoportot vagy  $\text{CH}_2\text{CO}$  csoportot jelentenek, vagy külön-külön hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelentenek; vagy

(ii) **T** CH csoportot jelent, **D**  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  csoportot,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$  csoportot, adott esetben karboxil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilén-csoportot vagy 2-3 szénatomos alkilén-oxi-csoportot jelent, és  $\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  együtt 1-3 szénatomos alkiléncsoportot alkot; vagy

(iii)  $\text{R}^4$  és  $-\text{D}-\text{TR}^5-$  együtt 5-6 szénatomos alkiléncsoportot képez;

$\text{X}^1$  jelentése vdegyértékkötés vagy 1-4 szénatomos alkilén-, 2-4 szénatomos alkenilén-, 2-4 szénatomos alkinilén-, 1-2 szénatomos alkilén-fenilén-, fenilén-oxi-, fenilén-oxi-metilén-, fenilén-karbonil-, fenilén- $\text{CONH}-$ , (1-3 szénatomos alkilén)-karbonil-, benzil- vagy p-hidroxi-benzil-csoporttal szubsztituált (1-2 szénatomos alkilén)-karbonil-, metilidén-pirrolidin-1-il-acetil-, (1-2 szénatomos alkilén)-karbonil-oxi-, (1-2 szénatomos alkilén)- $\text{CONH}-$ , (1-2 szénatomos alkilén)- $\text{CONH}-$ (1-2 szénatomos alkilén)- $\text{CO}-$ , (1-2 szénatomos alkilén)- $\text{CONH}-$ (1-2 szénatomos alkilén)- $\text{CONH}-$ , benzil-(1-2 szénatomos alkilén)- $\text{CONH}-$ , 1-4 szénatomos alkilén-oxi-, (1-2 szénatomos alkilén)-oxi-(1-2 szénatomos alkilén)-, (1-2 szén-

atomos alkilén)-oxi-(1-2 szénatomos alkilén)-karbonil- vagy (1-3 szénatomos alkilén)-CH(OH)-csoport, vagy ha  $M^2$  -NR<sup>4</sup>-D-TR<sup>5</sup>- csoportot jelent, karbonil-, karbonil-(1-3 szénatomos alkilén)-, -CONH-, (1-2 szénatomos alkilén)-NHCO- vagy -CONH-(1-3 szénatomos alkilén)-csoport, vagy ha T CH csoportot jelent, oxi-, oxi-(1-3 szénatomos alkilén)-, oxi-(1-2 szénatomos alkilén)-karbonil- vagy oxi-(1-2 szénatomos alkilén)-fenilén-csoport; vagy

**X<sup>1</sup>** és **M<sup>2</sup>** együtt (a), (b) vagy (c) képletű csoportot alkothat; **Z<sup>1</sup>** és **Z<sup>1a</sup>** egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot vagy hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tiol-, 2-4 szénatomos alkenil-oxi-, nitro-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, (2-4 szénatomos alkanoil)-amino-, ciano-, (1-4 szénatomos alkil)-szulfonil-amino-fenil-(1-2 szénatomos alkil)-szulfonil-amino-, p-toluol-szulfonil-amino- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot vagy az **X<sup>2</sup>-A<sup>1</sup>**- csoport jelentésénél megadott csoportokat jelentik;

**X<sup>2</sup>** vegyértékkötést vagy 1-4 szénatomos alkilén-, 2-4 szénatomos alkenilén-, oxi-(1-4 szénatomos alkilén)-, oxi-(5-6 szénatomos alkilén)-, oxi-(2-4 szénatomos alkenilén)-, tio-(1-3 szénatomos alkilén)-, -SO<sub>2</sub>-(1-3 szénatomos alkilén)-, amino-(1-3 szénatomos alkilén)-, . -SO<sub>2</sub>NH-(1-3 szénatomos alkilén)-, NR<sup>21</sup>CO-(1-2 szénatomos alkilén)- (ahol R<sup>21</sup> hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy benzilcsoportot jelent) vagy CONR<sup>21</sup>-(1-2 szénatomos alkilén)-cso-

portot jelent, és a felsorolt csoportokban szereplő bármely alkilénecsoporthoz adott esetben szubsztituensként 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-(1-2 szénatomos alkil)-NHCO-, karboxi-(1-2 szénatomos alkil)-, fenil-(1-2 szénatomos alkil)-, fenilszulfonil-(1-2 szénatomos alkil)-, piridil-, fenil-, amino- vagy  $\text{NR}^{12}\text{XR}^6$  általános képletű csoport kapcsolódhat, ahol az utóbbi képletben X  $\text{SO}_2$ , CO vagy  $\text{CO}_2$  csoportot jelent,  $\text{R}^{12}$  hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és  $\text{R}^6$  1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, (6-10 szénatomos aril)-(1-4 szénatomos alkil)-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-, morfolino-(1-4 szénatomos alkil)-, piperidino-(1-4 szénatomos alkil)- vagy N-(1-4 szénatomos alkil)-piperidino-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot jelent;

$\text{A}^1$  karboxilcsoportot vagy annak metabolikusan labilis észterét vagy amidját jelenti; és

$\text{R}^{13}$  hidrogénatomot, halogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoportot jelent,

azzal a feltétellel, hogy ha  $\text{X}^1$  vegyértékkötést jelent, akkor  $\text{X}^2$  jelentése vegyértékkötéstől eltérő.

Anélkül, hogy találmányunkat elmélethez kívánnánk kötni, feltételezzük, hogy a piridilcsoportban lévő nitrogénatom élettani funkciójában helyettesíti az argininben lévő erősen bázikus guanidincsoportot. A piridilcsoporthoz az  $\text{M}^2$  csoport részeként kapcsolódó nitrogénatom vélhetően közrehat



abban, hogy a piridilcsoport nitrogénatomja bázisként szerepelhessen. Így például a 4-(4-piridil)-piperazin-1-il-csoport piperazin-1-il-csoportjában lévő nitrogénatom az 1. sémán bemutatott módon hathat közre abban, hogy a piridilcsoport nitrogénatomja bázisként funkcionáljon.

Ha  $R^3$  hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, az  $-NR^3-$  csoport például  $-NH-$  vagy metil-imino-csoport lehet.

Ha T nitrogénatomot jelent, az  $-NR^4-D-TR^5-$  képletű csoport például 5-oxo-imidazolidin-1,3-diil-, 2-oxo-piperazin-1,4-diil-, 2,6-dioxo-piperazin-1,4-diil-, 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazin-2,5-diil-, piperazin-1,4-diil-, 2-karboxi-piperazin-1,4-diil-, 3-karboxi-piperazin-1,4-diil-, 2-(metoxi-karbonil)-piperazin-1,4-diil-, 3-(metoxi-karbonil)-piperazin-1,4-diil-, 2-(metoxi-metil)-piperazin-1,4-diil-, 3-(metoxi-metil)-piperazin-1,4-diil- és N-2-(N'-metil-amino)-etil-(N-metil)-amino-csoport lehet.

Ha T CH csoportot jelent, az  $-NR^4-D-TR^5-$  képletű csoport például pirrolidin-3,1-diil-, 3-oxo-pirrolidin-4,1-diil-, 2-karboxi-pirrolidin-4,1-diil-, 2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin-4,1-diil-, 2-(etoxi-karbonil)-pirrolidin-4,1-diil-, piperidin-3,1-diil-, piperidin-4,1-diil-, piperazin-2,4-diil- és morfolin-2,4-diil-csoport lehet.

Az  $-NR^4D-TR^5-$  képletű csoport, amelyben  $R^4$  és  $-D-TR^5-$  együtt 5-6 szénatomos alkeniléncsoportot alkot, például 1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4,1-diil-csoport lehet.

$M^2$  jelentése különösen előnyösen piperazin-1,4-diil-, piperidin-4,1-diil- és 2-oxo-piperazin-1,4-diil-csoport lehet.

$X^1$  például vegyértékkötést, metilén-, etilén-, propilén-, 1-metil-etilén-, etenilén-, etinilén-, metilén-fenilén-, fenilén-oxi-, fenilén-oxi-metilén-, fenilén-karbonil-, fenilén-CONH-, metilén-karbonil-, etilén-karbonil-, 1-metil-etilén-karboxil-, etilidén-karbonil-, 2-propilidén-karbonil-, benzil-metilén-karbonil-, (p-hidroxi-benzil)-metilén-karbonil-, metilidén-pirrolidin-1-il-acetil-, metilén-karbonil-oxi-, metilén-CONH-, metilén-CONH-metilén-CONH-, benzil-metilén-CONH-, metilén-oxi-, etilén-oxi-, propilén-oxi-, butilén-oxi-, metilén-oxi-metilén-, metilén-oxi-metilén-karbonil- vagy metilén-CH(OH)-csoportot, vagy ha  $M^2$  -NR<sup>4</sup>-D-TR<sup>5</sup>- csoportot jelent, karbonil-, karbonil-metilén-, karbonil-etilén-, CONH-, metilén-NHCO-, CONH-metilén-csoportot, vagy ha T CH csoportot jelent, oxi-, oxi-metilén-, metilén-NHCO-, oxi-metilén-karbonil- és oxi-metilén-fenilén-csoportot képviselhet.

$X^1$  különösen előnyösen jelenthet vegyértékkötést, metilén-karbonil-, etilén-karbonil-, etilidén-karbonil-, karbonil-, karbonil-etilén-, metilén-oxi- vagy etilén-oxi-csoportot, vagy ha  $M^2$  -NR<sup>4</sup>-D-TR<sup>5</sup>- csoportot és T CH csoportot jelent, oxics csoportot.

$Z^1$  előnyösen az  $X^2$  csoporthoz viszonyított orto-helyzetben, azaz a 2-es vagy a 6-os helyzetben kapcsolódik a benzolgyűrűhöz. Az adott esetben  $Z^1$  és  $Z^{1a}$  csoporttal szubsztituált feniléncsoport például 1,4-fenilén-, 2-metoxi-1,4-

-fenilén-, 3-metoxi-1,4-fenilén-, 2,6-diklór-1,4-fenilén-, 2,6-di-terc-butyl-1,4-fenilén-, 2-(karboxi-metoxi)-1,4-fenilén-, 2-(metoxi-karbonil-metoxi)-1,4-fenilén-, 2-(etoxi-karbonil-metoxi)-1,4-fenilén-, 3-metil-1,4-fenilén-, 2-metil-1,4-fenilén-, 3-(metoxi-karbonil-metoxi)-1,4-fenilén-, 2-allil-1,4-fenilén-, 2-propil-1,4-fenilén-, 2-nitro-1,4-fenilén-, 3-(etoxi-karbonil-metoxi)-1,4-fenilén-, 3-(karboxi-metoxi)-1,4-fenilén- és 2-(terc-butoxi-karbonil-metil-oxi)-1,4-fenilén-csoport lehet.

$Z^1$  és  $Z^{1a}$  például hidrogénatomot, hidroxilcsoportot, klór-, fluor- és brómatomot, metil-, etil-, propil-, terc-butyl-, allil-, metoxi-, metil-tio-, allil-oxi-, nitro-, ciano-metoxi-karbonil-, karboxi-metoxi-, metoxi-karbonil-metoxi-, etoxi-karbonil-metoxi- és terc-butoxi-karbonil-metoxi-csoportot jelenthet.

$X^2$  például vegyértékkötést, metilén-, etilén-, etenilén-, oxi-metilén-, 2-oxi-etilén-, 3-oxi-propilén-, 2-oxi-prop-2-ilén-, 4-oxi-butylén-, 5-oxi-pentilén-, tio-metilén-, amino-metilén-, karboxamido-metilén-, 2-karboxamido-etilén-, 2-fenil.-etilidén-, oxi-(metoxi-karbonil)-metilén-, 1-(2-karboxi-etil)-etilén- és 1-(benzil-oxi-karbonil)-etilén-csoportot, valamint  $CH_2CH(NR^{12}XR^6)$  csoportokat, így 1-(butyl-szulfonil-amino)-etilén- [ $CH_2CH(NHSO_2CH_2CH_2CH_2CH_3)$ ], 1-(metil-szulfonil-amino)-etilén-, 1-(benzil-szulfonil-amino)-etilén- 1-(p-toluol-szulfonil-amino)-etilén-, 2-(butyl-szulfonil-amino)-etilén-, 2-(p-toluol-szulfonil-amino)-etilén-, 3-oxi-[1-(butyl-szulfonil-amino)-propilén]-, 2-karboxamido-(2-fenil)-etilén- és 2-karboxamido-propilén-csoportot jelenthet.

$R^3$  például hidrogénatomot, metilcsoportot, metoxi-csoportot vagy klóratomot jelenthet.  $R^3$  előnyösen hidrogénatomot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületeknek két előnyös alcsoportja van. Az egyik alcsoportba azok az (I) általános képletű vegyületek tartoznak, amelyekben  $X^1$  vegyértékkötést jelent. Ebben az alcsoportban  $X^2$  előnyösen oxi-(2-4 szénatomos alkilén)- vagy oxi-(5-6 szénatomos alkilén)-csoportot, különösen előnyösen oxi-propilén-csoportot jelenthet, ahol az alkiléncsoporthoz adott esetben a korábbiakban meghatározott szubsztituensek kapcsolódhatnak. A másik alcsoportba azok az (I) általános képletű vegyületek tartoznak, amelyekben  $X^2$  oxi-metilén-csoportot jelent. Ebben az alcsoportban  $X^1$  előnyösen metilén-karbonil-csoportot jelent.

Különösen előnyösek például az 1., 2., 3., 4., 25., 26., 35., 36., 152., 153., 154. és 155. példában ismertetett vegyületek.

A karboxilcsoport metabolikusan labilis észter-származékai például alkoholokkal, így 1-6 szénatomos alkanolokkal (például metanollal, etanollal propanollal és izopropanollal), indanollal, adamantollal, (1-6 szénatomos alkanoil)-oxo-(1-4 szénatomos alkanol)-okkal, így pivaloil-oxi-metanollal, glikol-amidokkal, (S-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil-alkohollal és (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-4 szénatomos alkanol)-okkal képezett észterek lehetnek. Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $Z^1$  hidroxilcsoportot jelent, belső észtereket képezhetnek.

A karboxilcsoport metabolikusan labilis amid-szár-  
mazékai például ammóniával, aminokkal - így 1-4 szénatomos  
alkil-aminokkal, például metil-aminnal, di-(1-4 szénatomos  
alkil)-aminokkal, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos  
alkil)-aminokkal, például metoxi-etil-aminnal, fenil-(1-2  
szénatomos alkil)-aminokkal, például benzil-aminnal, továbbá  
aminosavakkal, így glicinnel vagy glicin-észterekkel képe-  
zett amidok lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselői enantiomerek formájában létezhetnek. A találmány az összes olyan enantiomerre kiterjed, amely gátolja a vérlemezkék aggregációját és az adhéziv molekulák GPIIb/IIIa-hoz kötődését, akár a másik enantiomerrel képezett elegy (például racém elegy), akár a másik enantiomertől lényegében mentes tiszta izomer formájában álljon rendelkezésre.

A leírásban az "alkil", "alkilén", "alkenilén" vagy "alkinilén" megjelöléseken az elágazó és egyenes láncu csoportokat egyaránt értjük. Az egyedi csoportok megnevezésekor azonban külön utalunk az esetleges láncelágazásokra, így például a "propil" és "propilén" megjelölés csak az egyenes-láncu, az "izopropil" megjelölés pedig csak az elágazó láncu csoportot jelenti. A kétvegyértékű csoportokat (például a 2-oxo-piperazin-1,4-diil-csoportot) jobbról balra haladva számozzuk, úgy, hogy - miként az (I) képlet mutatja - az A<sup>1</sup> csoport zárja le a molekula jobboldalát. Így például a 2-oxo-piperazin-1,4-diil megjelölés a (d) képletű csoportot jelenti.

A leírásban a kétvegyértékű csoportok nevében szereplő "diil" tagot megelőző két szám a kétvegyértékű csoport elhelyezkedésének irányát jelenti az (I) képletű vegyületen belül. Így az első szám a kétvegyértékű csoportnak az  $A^1$  csoporthoz legközelebb eső helyzetét jelenti.

A gyógyászatilag alkalmazható sók például élettanilag elfogadható anionokat szolgáltató savakkal képezett sók, így ásványi savakkal képezett sók, például hidrogén-halogenidok (így hidrokloridok és hidrobromidok), kénsavval vagy foszforsavval képezett sók, továbbá szervdes savakkal, például trifluor-ecetsavval képezett sók lehetnek. További gyógyászatilag alkalmazható sók például a szerves bázisokkal képezett sók, így alkálifém- és alkáliföldfém-sók (például nátriumsók), valamint az élettanilag elfogadható kationokat képező szerves aminokkal és kvaterner bázisokkal képezett sók, így a metil-aminnal, dimetil-aminnal, trimetil-aminnal, etilén-diaminnal, piperidinnel, morfolinnal, pirrolidinnel, piperazinnal, etanol-aminnal, trietanol-aminnal, N-metil-glükaminnal, tetrametil-ammónium-hidroxiddal és benzil-trimetil-ammónium-hidroxiddal képezett sók.

A találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületek, vagy metabolikusan labilis észterek vagy amidjaik, vagy a felsoroltak gyógyászatilag alkalmazható sóinak előállítására vonatkozik. A találmány értelmében a következőképpen járunk el:

(a)  $M^2$  helyén  $NR^3$  vagy  $-NR^4-D-NR^5-$  képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a (II) általános képletű vegyületeket vagy azok savaddíciós

sóit (III) általános képletű vegyületekkel - a képletben  $U^1$  kilépő atomot vagy csoportot jelent - reagáltatjuk.

$U^1$  például halogénatomot, így klór- vagy brómatomot, és szénhidrogén-szulfonil-oxi-csoportot, így metán-szulfonil-oxi- és p-toluol-szulfonil-oxi-csoportot jelenthet.  $U^1$  hidroxilcsoport vagy annak reakcióképes származéka is lehet. A hidroxilcsoport reakcióképes származéka például acil-oxi-csoport, így acetil-oxi-csoport, valamint az  $U^1$  helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyület és egy peptid-kapcsoló reagens reakciójában in situ kialakuló csoport is lehet. A peptid-kapcsoló reagens például egy karbodiimid-vegyület, így 1,3-diciklohexil-karbodiimid (DCC) lehet, amit előnyösen 1-hidroxi-benzotriazol-hidráttal (HOBT) kombinálva használunk.

A savaddíciós sók például hidrokloridok lehetnek.

A reakciót például  $-10^{\circ}\text{C}$  és  $120^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleteken, előnyösen  $10-100^{\circ}\text{C}$ -on végezhetjük. A reakcióban oldószerekként például étereket, így tetrahidrofuránt, amidokat, így dimetil-formamidot, nitrileket, így acetonitrilt, halogénezett szénhidrogéneket, így diklór-metánt, és alkoholokat, így etanolt vagy izopropanolt használhatunk.

Egyes esetekben, például ha a (II) általános képletű vegyületek savaddíciós sóiból indulunk ki, vagy ha a (II) általános képletű vegyület viszonylag kevésbé reaktív, a reakciót előnyösen bázis jelenlétében végezhetjük. Alkalmos bázisok például a terciér aminok, így a trietil-amin, és az alkálifém-hidroxidok, -karbonátok és -hidrogén-karbonátok, így a nátrium- vagy kálium-hidroxid, -karbonát vagy -hidro-

gén-karbonát. Ha a (II) általános képletű vegyület viszonylag kevésbé reaktív, rendszerint erős bázist, például alkáli-fém-hidridet, így kálium-hidridet használhatunk.

(b)  $A^1$  helyén karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a (IV) általános képletű észtereket - a képletben  $R^{20}$  karboxil-védőcsoportot jelent - elbontjuk.

$R^{20}$  bármilyen hagyományos karboxil-védőcsoport lehet, amely a molekula többi részének károsodása nélkül lehasítható. A karboxil-védőcsoportok például 1-6 szénatomos alkilcsoportok (így metil-, etil-, propil- vagy terc-butil-csoport) vagy a benzolgyűrűn adott esetben egy vagy két halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenil- és benzilcsoportok lehetnek.

Az észterek elbontását a karbonsav-észterek karbonsavakká alakítására alkalmas, ismert reagensek és reakciókörülmények bármelyikének alkalmazásával végrehajthatjuk. Így például az észtereket bázis-katalizált hidrolizissel bonthatjuk el; bázisként például alkálifém-hidroxidokat (így lítium-kálium- vagy nátrium-hidroxidot) vagy terciér aminokat, így trietil-amint használhatunk víz jelenlétében. A bázis-katalizált hidrolizist rendszerint oldószer, például egy alkohol (így metanol vagy etanol) vagy egy éter (így tetrahidrofurán vagy dioxán) jelenlétében végezhetjük. Más megoldás szerint a bontást savkatalizált hidrolizissel is végezhetjük, például vizes ecetsavat vagy trifluor-ecetsavat használva. A reakció hőmérséklete rendszerint  $-10^\circ\text{C}$  és  $100^\circ\text{C}$  közötti érték, példá-



ul 10-50°C lehet. Ha az alkohol-maradék terc-butil-csoport, ezt a csoportot hőkezeléssel is lehasíthatjuk például úgy, hogy az észtert önmagában vagy megfelelő hígítószer, így difenil-éter vagy difenil-szulfon jelenlétében például 80-150 °C-on tartjuk. A benzilcsoportot katalitikus hidrogénezéssel is eltávolíthatjuk: a hidrogénezést például csontszénre felvitt palládium jelenlétében, -10°C és 100°C közötti hőmérsékleten, oldószer, például egy alkohol, így metanol vagy etanol jelenlétében végezhetjük.

(c) A (VII) általános képletű vegyületeket - a képletben  $U^3$  kilépő atomot vagy csoportot jelent - (VIII) általános képletű vegyületekkel vagy azok savaddíciós sóival reagáltatjuk.

$U^3$  például halogénatomot, így klór- vagy brómatomot, vagy cianocsoportot jelenthet.

A savaddíciós sók közül példaként a hidrokloridokat említjük meg.

A reakciót például -10°C és 120°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 10-100°C-on végezzük. Oldószerekként például étereket, így tetrahidrofuránt és dioxánt, amidokat, így dimetil-formamidot, nitrileket, így acetonitrilt, halogénezett szénhidrogéneket, így diklór-metánt, alkoholokat, így etanolt, és vizet használhatunk.

Egyes esetekben, például ha kiindulási anyagként a (VIII) általános képletű vegyület savaddíciós sóját használjuk, a reakciót előnyösen bázis jelenlétében hajthatjuk végre. Alkalmas bázisok például a terciér aminok, így a trietil-amin, és az alkálifém-hidroxidok, -karbonátok és -hid-

rogén-karbonátok, így a nátrium- vagy kálium-hidroxid, -karbonát vagy -hidrogén-karbonát.

(d) Az  $X^1$  csoportban CONH csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a (IX) általános képletű karbonsavakat - a képletben  $X^{1a}$  egy karbonsavcsoport maradékát jelenti - vagy azok reakcióképes származékait a megfelelő (X) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - a képletben  $X^{1b}$  egy amincsoport maradékát jelenti.

$X^{1a}$  például (1-2 szénatomos alkilén)-COOH, benzil-(1-2 szénatomos alkilén)-COOH vagy -COOH csoportot jelenthet.  $X^{1b}$  például  $H_2N-$  vagy  $H_2N-(1-3$  szénatomos alkilén)-csoportot jelenthet.

A (IX) általános képletű vegyületek reakcióképes származékai például acil-halogenidek, így acil-kloridok és -bromidok, valamint a karbonsav-maradék peptid-kapcsoló reagenssel való reakciójában, közvetlenül az elegyben kialakított származékok lehetnek. Peptid-kapcsoló reagensként például karbodiimideket, így 1,3-diciklohexil-karbodiimidet használhatunk, előnyösen 1-hidroxi-benzotriazol-hidráttal (HOBT) kombinálva.

A reakciót általában 0-100°C-on végezzük. Oldószerként például halogénezett szénhidrogéneket, így diklór-metánt, amidokat, így dimetil-formamidot, és tercier aminokat, így trietil-amint használhatunk.

(e) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $X^1$  2-4 szénatomos alkeniléncsoportot jelent, a (XI) általános képletű vegyületeket - a képletben  $X^{1c}$  egy megfelelő aldehid-tartalmu csoportot jelent - (XII) álta-

lános képletű Wittig-reagensekkel - a képletben  $X^{1d}$  triaril-foszfoniál-alkilén-csoportot, például trifenil-foszfoniál-metilén-csoportot jelent - reagáltatjuk.

A reakciót általában  $-20^{\circ}\text{C}$  és  $50^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten, előnyösen  $0-25^{\circ}\text{C}$ -on végezzük. Oldószerekként például étereket, így tetrahidrofuránt, szulfoxidokat, így dimetil-szulfoxidot és aromás szénhidrogéneket, így toluolt használhatunk.

(f) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $X^1$  oxo (éter) kötést tartalmaz, a megfelelő (XIII) általános képletű vegyületeket (XIV) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - a képletekben  $X^{1e}$  és  $X^{1f}$  közül az egyik egy alkohol-csoport maradékát jelenti, a másik pedig egy alkohol-csoport maradékát, vagy egy kilépő atomot vagy csoportot tartalmazó csoportot jelent.

Ha  $X^{1e}$  és  $X^{1f}$  egyaránt alkohol-csoport maradékát jelenti, a reakciót rendszerint vízelvonószer, például dietil-azodikarboxilát-trifenil-foszfinit jelenlétében végezzük. A reakcióhoz oldószerekként például étereket, így tetrahidrofuránt, és amidokat, így dimetil-formamidot használhatunk. A reakciót rendszerint  $0^{\circ}\text{C}$  és  $50^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten végezzük.

(g) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $X^2$   $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHR}^6)$  képletű csoportot jelent, a (XV) általános képletű vegyületeket - a képletben  $X^{2a}$   $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)$  csoportot jelent - vagy azok savaddíciós sóit (XVI) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - a képletben  $U^4$  kilépő atomot vagy csoportot jelent.

$U^4$  például halogénatomot, így klór- vagy brómatomot jelenthet. A savaddíciós sók például hidrokloridok lehetnek. A reakciót rendszerint  $-10^\circ\text{C}$  és  $120^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleteken, előnyösen  $10-100^\circ\text{C}$ -on végezhetjük. Oldószerekként például étereket, így tetrahidrofuránt, amidokat, így dimetil-formamidot, nitrileket, így acetonitrilt, halogénezett szénhidrogéneket, így diklór-metánt, és alkoholokat, így etanolt használhatunk. A reakciót általában bázis, például egy terciér amin, így trietil-amin jelenlétében végezzük.

(h) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $X^2$  oxil-alkilén- vagy oxil-alkenilén-csoportot jelent, a (XVIII) általános képletű vegyületeket - a képletben  $X^{2c}$  hidroxilcsoportot vagy annak reakcióképes származékát, például halogénatomot jelent - (XIX) általános képletű vegyületekkel - a képletben  $X^{2d}$  hidroxil-alkilén- vagy hidroxil-alkenilén-csoportot vagy annak reakcióképes származékát, például a megfelelő halogénidét, így bromidot jelenti - reagáltatjuk.

A reakciót általában erős bázis, például alkálifém-hidrid, így nátrium-hidrid jelenlétében végezzük. A reakcióhoz oldószerekként például amidokat, így dimetil-formamidot használhatunk. A reakciót általában  $0^\circ\text{C}$  és  $100^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten végezzük.

(i) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $X^2$  CONH-alkilén-csoportot jelent, a (XX) általános képletű vegyületeket - a képletben  $X^{2e}$  karboxilcsoportot vagy annak reakcióképes származékát, például acil-halogénid (így acil-klorid) vagy anhidrid-csoportot jelent -

(XXI) általános képletű vegyületekkel vagy azok savaddíciós sóival (például a megfelelő hidrokloridokkal) reagáltatjuk - a képletben  $X^{2f}$  amino-alkilén-csoportot jelent.

A reakcióhoz oldószerekként például halogénezett szénhidrogéneket, így diklór-metánt, amidokat, így dimetil-formamidot, és terciér aminokat, így trietil-amint használhatunk. A reakciót általában  $0^{\circ}\text{C}$  és  $100^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten végezzük.

(j) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $X^1$  CONH vagy CONH-alkilén-csoportot jelent, a (II) általános képletű vegyületeket (XXII) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - a képletben  $X^{1g}$  vegyértékkötést vagy alkiléncsoportot jelent.

A reakciót általában  $0^{\circ}\text{C}$  és  $100^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten végezzük. Oldószerekként például halogénezett szénhidrogéneket, így diklór-metánt használhatunk.

(k) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $X^1$  (1-2 szénatomos alkilén)-karbonil-oxi-csoportot jelent, a (XXVI) általános képletű vegyületeket - a képletben  $X^{1k}$  (1-2 szénatomos alkilén)-karboxi-csoportot jelent - vagy azok reakcióképes származékait (XXVII) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk.

A reakciót általában  $0^{\circ}\text{C}$  és  $100^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten végezzük. Oldószerekként például halogénezett szénhidrogéneket, így diklór-metánt használhatunk.

(l) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $X^1$  (1-3 szénatomos alkilén)-karbonil-csoportot jelent, a (XXVIII) általános képletű vegyületeket - a

képletben  $X^{11}$  (1-3 szénatomos alkilén)-karboxil-csoportot jelent - vagy azok reakcióképes származékait Lewis sav jelenlétében (VI) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk.

Lewis savként például alumínium-trikloridot használhatunk. A (XXVIII) általános képletű vegyületek reakcióképes származékai például a megfelelő halogenidek, így a kloridok lehetnek.

A reakciót általában  $10^{\circ}\text{C}$  és  $50^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten végezzük. Oldószerekként például halogénezett szénhidrogéneket, így diklór-metánt használhatunk.

(m) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $X^2 NR^{21}CO$ -(1-2 szénatomos alkilén)-csoportot jelent, a (XXIX) általános képletű vegyületeket (XXX) általános képletű vegyületekkel - a képletben  $X^{2h}$  karboxi-(1-2 szénatomos alkil)-csoportot jelent - vagy azok reakcióképes származékaival reagáltatjuk.

A (XXX) általános képletű vegyületek reakcióképes származékai például a halogenidek (így kloridok) és az anhidridek lehetnek.

A reakciót általában  $0^{\circ}\text{C}$  és  $100^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten végezzük. Oldószerekként például amidokat, így dimetil-formamidot használhatunk.

Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselői ismert módszerekkel más (I) általános képletű vegyületekké alakíthatók. Így például az  $X^1$  helyén 2-4 szénatomos alkilén-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek a megfelelő,  $X^1$  helyén 2-4 szénatomos alkenilén-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek hidrogénezésével is

előállíthatók. A hidrogénezést például csontszénre felvitt palládium katalizátor jelenlétében, megfelelő oldószerben, így egy alkoholban, például etanolban végezhetjük. Az  $X^1$  helyén (1-3 szénatomos alkilén)-CH(OH)- csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő,  $X^1$  helyén (1-3 szénatomos alkilén)-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek redukálásával is előállíthatjuk. Redukálószerként például alkálifém-bórhidridet, így nátrium-bórhidridet használhatunk.

A fent ismertetett eljárásokban felhasznált közben-ső termékek ismert vegyületek, vagy a rokonszerkezetű ismert vegyületek előállítására alkalmas, ismert módszerekkel alakíthatók ki.

Igy a (IV) általános képletű vegyületeket a fentiekben ismertetett (a) és (c)-(g) eljárásokkal analóg módszerekkel állíthatjuk elő a megfelelően védett kiindulási anyagokból. A (IV) általános képletű vegyületek egyes képviselői egyben a találmány szerinti vegyületek körébe esnek.

Az  $M^2$  helyén 2-oxo-piperazin-1,4-diil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy piperazinont (VII) általános képletű vegyületekkel reagáltatunk.

A (XV) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (XVII) általános képletű vegyületek - a képletben  $X^{2b}$  CH<sub>2</sub>CH(NHR<sup>11</sup>) képletű csoportot, és ebben R<sup>11</sup> amin-védőcsoportot jelent - védőcsoportját lehasítjuk.

Az amin-védőcsoportok például oxi-karbonil-csoportok lehetnek, mint amilyen a benzil-oxi-karbonil-csoport. A

benzil-oxi-karbonil-csoportot általában például egy palládium katalizátor (igy csontszénre felvitt palládium) jelenlétében végzett hidrogénezéssel távolíthatjuk el.

A (XVII) általános képletű vegyületeket az (I) általános képletű vegyületek előállításával analóg módon állíthatjuk elő a megfelelő kiindulási anyagokból. Így például ha  $X^1$  helyén metilén-oxi-csoportot tartalmazó (XVII) általános képletű vegyületekre van szükségünk, ezeket a vegyületeket az itt ismertetett (f) eljárással analóg módon állíthatjuk elő (XIII) általános képletű vegyületekből és tirozin megfelelő N-védett származékából kiindulva.

A (XVIII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (VII) általános képletű vegyületeket (XXIII) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - a képletben  $X^{2g}$  hidroxilcsoportot vagy annak védett származékát (például metoxicssoportot) jelenti -, majd szükség esetén az esetlegesen jelenlévő védőcsoportot (például hidrogén-bromidos kezeléssel) lehasítjuk, és kívánt esetben a hidroxilcsoportot ismert módon reakcióképes származékává alakítjuk.

A közbenső termékek számos képviselője, így például a (XV), (XVII) és (XVIII) általános képletű vegyületek, valamint az  $R^2$  helyén 2-oxo-piperazin-1,4-diil-csoportot tartalmazó (II) és (VIII) általános képletű vegyületek ujak. Ezek az új vegyületek is a találmány tárgyát képezik.

Az (I) általános képletű vegyületeket jól ismert módszerekkel gyógyászatilag alkalmazható sóikká és/vagy metabolikusan labilis észtereikké vagy amidjaikká alakíthatjuk. A gyógyászatilag alkalmazható sókat például úgy állíthatjuk



elő, hogy az (I) általános képletű vegyületeket élettanilag elfogadható aniont szolgáltató savakkal vagy élettanilag elfogadható kationt szolgáltató bázisokkal reagáltatjuk. A gyógyászatilag alkalmazható, metabolikusan labilis észtereket vagy amidokat ugy állithatjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületeket hagyományos módon észterezzük, illetve a savakat vagy azok reakcióképes származékait a megfelelő aminokkal reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek vérlemezke-aggregációt gátló hatását Born módszerén [Nature 194, 927-929 (1962)] alapuló standard módszerrel [ (a) vizsgálat] mutathatjuk ki, amelynek során

(i) citráttal kezelt, vérlemezkékben dus emberi vérplazmát adenzin-difoszfát (ADP) hozzáadásával aggregálunk, és felvesszük a dózis/reakció görbét;

(ii) dózis/reakció görbét veszünk fel az ADP-vel stimulált vérlemezke-aggregációra növekvő mennyiségű (rendszerint  $10^{-5}$  -  $10^{-10}$  mól) vizsgálandó vegyület jelenlétében; és

(iii) kiszámítjuk az ADP-vel stimulált aggregációra adott 50%-os reakciót a vizsgálandó vegyület jelenlétében és távollétében, és ezekből az adatokból több koncentrációra átlagolva kiszámítjuk az adott vegyület vérlemezke-aggregációt gátló hatását jelző  $pA_2$  értéket.

Az (a) vizsgálat egy módosított változatában ex vivo körülmények között értékeljük, hogyan hatnak a vegyületek az emberi vérlemezkek aggregációjára laboratóriumi állatoknak, például patkányoknak, nyulaknak, tengerimalacoknak,

egereknek vagy kutyáknak való beadás után. Így például négy Alderley Park Wistar törzsbeli kikötött him patkánynak orális uton beadjuk a vizsgált vegyületet vagy a megfelelő hordozóanyagot, és megfelelő időközönként (1, 3, 5 és 8 órával a hatóanyag beadása után) az állatokat fluothánnal altatjuk, és szívpunkturával kivéreztetjük. A vért 9 rész teljes vérre vonatkoztatva 1 rész 3,2 %-os citrát oldatban gyűjtjük össze, és 10 percig 4500 g gyorsuláson végzett centrifugálással vérlemezkékben szegény vérplazmát (vszp) különítünk el.

Emberi vért 9 rész teljes vérre vonatkoztatva 1 rész 3,2 %-os trinátrium-citrát oldatban fogunk fel, és 15 percig 200 g gyorsuláson végzett centrifugálással vérlemezkékben dus vérplazmát (vdp) különítünk el.

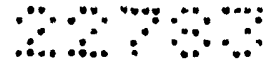
Azonos térfogatu (125-125  $\mu$ l) patkány vszp-t és emberi vdp-t összekeverünk egymással, ADP-t adunk hozzá, és a keveréket BioData típusu vérlemezke aggregométerben 900 fordulat/perc sebességű keverés közben 37°C-on inkubáljuk. Az aggregációt ADP-vel indukáljuk, és kiszámítjuk az emberi vdp/hatóanyaggal, illetve hordozóanyaggal kezelt állatok vérmintájából származó patkány vszp keverékekre az agonista EC<sub>50</sub> értékeket. Minden egyes időpontban átlagos koncentráció-arányt (emberi vdp/hatóanyaggal kezelt állatokból származó patkány vszp keverékben 50 %-os aggregációs reakció előidézéséhez szükséges ADP koncentrációja, osztva az emberi vdp/hordozóanyaggal kezelt állatokból származó patkány vszp keverékben 50 %-os aggregáció előidézéséhez szükséges ADP koncentrációjával) is számítunk.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a fibrinogén GPIIb-IIIa-hoz való kötődését gátló hatását a következő (b) vizsgálattal mutathatjuk ki, amelynek műveletei a következők:

(i) Emberi vérlemezke lizátumok előállítása:

6 rész teljes vért 1 rész savas citrát-dextróz (85 mmól trinátrium-citrát, 70 mmól citromsav, 110 mmól D-glükóz) hozzáadásával antikoagulálunk, és a mintából 15 percig 1000 fordulat/perc sebességgel végzett centrifugálással vérlemezkekben dus plazmát (vdp) különítünk el. A vdp-hoz 1  $\mu$ mól prosztaciklint ( $\text{PGI}_2$ ) adunk, 15 percig 2400 fordulat/perc sebességgel centrifugáljuk, és a kapott pelletet 3,5 g/l marha szérum albumint, 1  $\mu$ mól  $\text{PGI}_2$ -t és 0,5 E/ml hirudint is tartalmazó módosított Tyrode oldatban (130 mmól NaCl, 26 mmól KCl, 12 mmól  $\text{NaHCO}_3$ , 0,5 mmól  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 1 mmól  $\text{MgCl}_2$ , 20 mmól  $\text{CaCl}_2$ , 12 mmól glükóz, 5 mmól HEPES) újra szuszpendáljuk. A vérlemezke-szuszpenziót 15 percig 2400 fordulat/perc sebességgel centrifugáljuk, és a kapott pelletet 500  $\mu$ l lizis-pufferben (50 mmól oktil-glükózid, 10 mmól HEPES, 150 mmól NaCl, 1 mmól  $\text{CaCl}_2$ , 1 mmól  $\text{MgCl}_2$ , 1 mmól PMSF, 10 mmól NEM, 0,1 mmól leupeptin) újra szuszpendáljuk. A szuszpenziót 15 percig 4<sup>o</sup>C-on keverjük, majd 15 percig 24000 fordulat/perc sebességgel centrifugáljuk. A felülusztót 4<sup>o</sup>C-on tároljuk, és a pelletet 500  $\mu$ l lizis-pufferben újra szuszpendáljuk. A centrifugálási műveletet még háromszor megismételjük, és az egyesített felülusztókat -70<sup>o</sup>C-on tároljuk.

(ii) Receptor tisztítás:



Emberi vérlemezke lizátumokból 2 ml peptiddel (KYGRGDS) kapcsolt, CNBr-el aktivált Sepharose affinitás-oszlopon glükoprotein IIb/IIIa-t különítünk el. Az oszlopra 1,5 ml térfogatu vérlemezke lizátumot viszünk fel, és éjszakán át 4°C-on állni hagyjuk. Az oszlopon 30 ml puffert (25 mmól oktil-glükozid, 10 mmól HEPES, 150 mmól NaCl, 1 mmól CaCl<sub>2</sub>, 1 mmól MgCl<sub>2</sub>, 1 mmól PMSF, 10 mmól NEM, 0,1 mmól leupeptin) bo-csátunk át, és 2 ml-es frakciókat fogunk fel. A GPIIb/IIIa-t 12 ml, 2 mg/ml HHLGGAKQAGDV-t tartalmazó pufferral (pH 7,5) eluáljuk, az oszlopot 4 ml pufferral mossuk, és a GPIIb/IIIa maradékát 12 ml, 1 mg/ml GRGDSPG-t tartalmazó pufferral (pH 7,5) eluáljuk. Végül az oszlopot 20 ml pufferral mossuk. Az oszlop legföljebb három ilyen művelethez használható. A GPIIb/IIIa-t tartalmazó frakciókat gél-elektroforézissel és immuno-foltkromatografálással azonosítjuk, egyesítjük, és -70°C-on tároljuk.

(iii) GPIIb/IIIa ELISA

96 mélyedékes mikrotitráló lemezeket bevonó pufferrel (20 mmól Trisz-HCl, 150 mmól NaCl, 1 mmól CaCl<sub>2</sub>, pH 7,4) higitott 100 µl emberi vérlemezke fibrinogén receptorral (GPIIb/IIIa) vonunk be, és éjszakán át 4°C-on tartjuk. A lemezeket mosó pufferrel (50 mmól Trisz-HCl, 100 mmól NaCl, 2 mmól CaCl<sub>2</sub>, pH 7,4) mossuk, a nem-specifikus kötődést 200 µl 2 %-os BSA-val blokkoljuk, és a lemezeket 2 órán át 30°C-on tartjuk. Inkubálás előtt (2 óra, 30°C) a lemezezet 100 µl 10 nm-es biotinilezett fibrinogénnel mossuk, ami hordozóanyagot vagy vizsgálandó vegyületet tartalmaz. A lemezeket mossuk, 1



órán át szobahőmérsékleten 50 µg/ml streptavidinnel inkubáljuk, majd ismét mossuk, ezután 100 µl 0,1 µg/ml koncentrációju biotinilezett jégreték-peroxidázt adunk hozzá, és 1 órán át szobahőmérsékleten inkubáljuk. Ezután a lemezeket mossuk, majd azonos térfogatu peroxidáz szubsztrátumot (3,5, tetrametil-benzidin 0,4 g/l) és hidrogén-peroxidot (0,02 %) összekeverünk, és közvetlenül ezután minden egyes mélyedésbe 150 µl keveréket töltünk. A színreakciót 10-15 percig kifejlődni hagyjuk, majd 650 nm hullámhossznál mérjük az optikai sűrűséget.

A fentiekben használt rövidítések jelentése a következő:

PMSF: fenil-metil-szulfonil-fluorid

HEPES: N-(2-hidroxi-etil)-piperazin-N-(2-etánszulfonsav)

NEM: N-etil-maleimid

Kiszámítjuk a biotinilezett fibrinogén kötődését 50 %-ban gátló hatóanyag-koncentrációt, és az értékeket  $pIC_{50}$  ( $-\log IC_{50}$ ) egységekben adjuk meg.

Ebben a vizsgálatban a hatásos vegyületek  $pIC_{50}$  értéke rendszerint körülbelül 4,0-nál nagyobb.

A példákban felsorolt (I) általános képletű vegyületeknek a fenti vizsgálatokban meghatározott aktivitási adatait a következő táblázatban közöljük. Ahol a táblázat intervallumot tartalmaz, ez azt jelenti, hogy a vegyületet egynél többször vizsgáltuk. A táblázatban szereplő vízszintes vonalak (-) azt jelzik, hogy a vegyületet nem vizsgáltuk.

A biológiai vizsgálatok eredményei

Példa	(a) vizsg.	(b) vizsg.	Példa	(a) vizsg.	(b) vizsg.
1.	6,5-6,8	5,8-6,4	2.	7,1-7,3	7,6
3.	6,3	6,6	4.	8,9	9,1
5.	6,0	6,0	6.	7,2	7,6
7.	6,3	5,2-5,4	8.	6,5	7,1
9.	4,9	4,3	10.	5,7	6,0
11.	5,7	4,4	12.	6,3	7,2
13.	5,3	4,4-4,8	14.	5,1	<4
15.	5,6	5,9	16.	6,8	6,7
17.	7,4	7,7	18.	6,3	6,5
19.	6,4	6,9	20.	8,7	8,7
21.	6,4	7,2	22.	8,7	9,0
23.	5,6	6,7	24.	7,5	8,7
25.	6,0-6,1	<4	26.	7-7,9	7,6-8,4
27.	5	<4	28.	5,8	5,9
29.	4,8	<4	30.	5,5	4,8
31.	7,6	7,6	32.	5,5	4,4
33.	7,2	7,5	34.	5	4,8
35.	7,5	6,7	36.	7,9-8,6	8,1
37.	6,9	6,5	38.	7,5	7,7
39.	5,7	6,6	40.	8,6	8,5
41.	6,5	7,9	42.	5,1	6,3
43.	6,8	6,6	44.	7,9	8,5
45.	4,8	6,7	46.	6,3	7,9

Példa	(a) vizsg.	(b) vizsg.	Példa	(a) vizsg.	(b) vizsg.
47.	4,4	5,7	48.	7,2	7,7
49.	5,8	6,6	50.	5,4	6,7
51.	5,6	7,2	52.	9	8,6
53.	7,4	8,7	54.	8	8,5
55.	6,8	6,7	56.	5,7	7,1
57.	7,9	8,5	58.	6,5	8,6
59.	5	5,1	60.	7,1	8,4
61.	5,4	5,5	62.	7,6	8,5
63.	5,4	6,6	64.	4,4	5,4
65.	6,3	7,5	66.	5,7	5,6
67.	6,7	6,4	68.	5,4	4,3
69.	5,9	5,4	70.	6,2	5,4
71.	6,0	7,0	72.	6,8	7,8
73.	5,8	6,7	74.	6,8	6,3
75.	7,9	6,5	76.	<4	5,4
77.	4,6	4,5	78.	4,2	4,5
79.	4,5	<4	80.	6,9	5,6
81.	7,2	5,5	82.	5	4,9
83.	6,6	5,4	84.	5,8	6,3
85.	5,3	5,3	86.	5,0	4,5
87.	5,3	5,3	88.	5,5	5,3
89.	5,1	5,2	90.	6,4	6,2
91.	7,3	7,5	92.	4,7	4,7
93.	6,5	6,5	94.	6,2	5,4
95.	7,0	7,0	96.	5,5	<4
97.	4,7	5,8	98.	6,5	7,1

Példa	(a) vizsg.	(b) vizsg.	Példa	(a) vizsg.	(b) vizsg.
99.	6,2	7,0	100.	6,3	5,7
101.	6,1	7,8	102.	4,9	4,3
103.	4,7	6,2	104.	6,4	6,6
105.	8,1	7,2-7,4	106.	5,9	4,7
107.	5,8	6,5	108.	6,6	6,7
109.	6,1	6,4	110.	4,4	5,0
111.	5,2	4,3	112.	5,9	6,7
113.	6,4-6,8	8,0-8,3	114.	5,9	6,2
115.	6,7	8,0	116.	5,8	4,1
117.	5,5	6,0	118.	4,8	5,4
119.	5,5	-	120.	6,5	-
121.	4,8	-	122.	6,0	-
123.	5,9	6,5	124.	4,2	4,7
125.	<4	5,4	126.	<4	6,6
127.	4,4	6,6	128.	6,3	-
129.	7,9	8,4	130.	4,3	<4
131.	-	-	132.	7,2	8
133.	7,1	8,9	134.	6,6	-
135.	6,6	8,0	136.	6,5	6
137.	6,5	-	138.	6,7	-
139.	6,5	-	140.	5,8	6,8
141.	7,1	-	142.	6,7	6,3
143.	-	-	144.	6,9	-
145.	5,7	-	146.	6,5	-
147.	6,0	-	148.	7,5	-
149.	5,5	-	150.	6,8	-



Példa	(a) vizsg.	(b) vizsg.	Példa	(a) vizsg.	(b) vizsg.
151.	6,1	-	152.	7,6	-
153.	8,2	-	154.	6,5	-
155.	8,0	-	156.	-	-

Általában azt tapasztaltuk, hogy az A<sup>1</sup> helyén karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek az (a) és (b) vizsgálatban a megfelelő, A<sup>1</sup> helyén észtercsoportot tartalmazó vegyületekénél nagyobb hatást mutatnak. Az (a) vizsgálat egy módosított, az orális adagolás utáni aktivitást értékelő változatában azonban gyakran tapasztaltuk, hogy az A<sup>1</sup> helyén észtercsoportot tartalmazó vegyületek hatása nagyobb a megfelelő, A<sup>1</sup> helyén karboxilcsoportot tartalmazó származékokénál.

Igy például az 1. példában ismertetett vegyület pA<sub>2</sub> értéke az (a) vizsgálatban 6,5-6,8, pIC<sub>50</sub> értéke a (b) vizsgálatban pedig 5,8-6,4, míg a 2. példában ismertetett vegyület pA<sub>2</sub> értéke az (a) vizsgálatban 7,1-7,3, pIC<sub>50</sub> értéke a (b) vizsgálatban pedig 7,6. Azt tapasztaltuk azonban, hogy az 1. példa szerinti vegyület kutyáknak 5 mg/kg-os dózisban orálisan beadva még legfőljebb 12 órán át hatásos marad. Ennek alapján - anélkül, hogy a találmányt elméletekhez kívánnánk kötni - feltételezzük, hogy az A<sup>1</sup> helyén észtercsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek az A<sup>1</sup> helyén karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előgyógyszereiként funkcionálnak.

Miként már korábban közöltük, az (I) általános képletű vegyületek olyan betegségek kezelésére vagy megelőzésére használhatók, amelyekben a sejtadhézió (elsősorban a vérlemezke-aggregáció) játszik szerepet, mint amilyen például a vénás vagy artériés trombózis (például tüdő-embólia, gutaütés és az angina-instabilitást és tranziens iszkémiás rohamot kísérő trombotikus események), a szivizom-infarktus, az érelmeszesedés, a tromboembólia, és a trombolitikus kezelés alatt vagy azután fellépő újraelzáródás. A vegyületek a perkután transzluminális koszorúér-sebészet (OTCA) és a koszorúér-átvezetés után bekövetkező újraelzáródás és újraszűkülés megelőzésére is alkalmasak lehetnek. Várhatóan a vegyületek az adhéziós molekulák GPIIb/IIIa-hoz kötődése által közvetített egyéb betegségek, például a rák kezelésében is hasznosíthatóak.

A találmány tárgya továbbá eljárás vérlemezke-aggregáció gátlására ilyen kezelést igénylő melegvérű emlősökben, amelynek során az emlősnek hatásos mennyiségben (I) általános képletű vegyületet, vagy metabolikusan labilis észterét vagy amidját, vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját adjuk be.

A találmány tárgya továbbá eljárás a fibrinogén GPIIb/IIIa-hoz kötődésének gátlására ilyen kezelést igénylő melegvérűekben, amelynek során a melegvérűeknek hatásos mennyiségben (I) általános képletű vegyületet, vagy metabolikusan labilis észterét vagy amidját, vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját adjuk be.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületek, vagy metabolikusan labilis észterek vagy amidjaik, vagy gyógyászatilag alkalmazható sóik felhasználása vérlemezke-aggregációval kapcsolatos betegségek megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszerek gyártásában.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületek, vagy metabolikusan labilis észterek vagy amidjaik, vagy gyógyászatilag alkalmazható sóik felhasználása a fibrinogén GPIIb/IIIa-hoz kötődésével kapcsolatos betegségek megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszerek gyártásában.

A fenti célokra az (I) általános képletű vegyületeket rendszerint orálisan, rektálisan, helyileg, intravénásan, szubkután, intramuszkulárisan vagy inhalációval adjuk be úgy, hogy a szervezetbe - az adagolás módjától, a beteg korától és nemétől, valamint a kezelendő állapot súlyosságától függően - 0,01-50 mg/kg hatóanyag jusson.

Az (I) általános képletű vegyületeket rendszerint gyógyászati készítmények formájában használjuk fel, amelyek a fentiekben meghatározott (I) általános képletű vegyületeket vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sóit tartalmazzák, gyógyászatilag alkalmazható hígítószerrel vagy hordozóanyaggal együtt. Ezek a gyógyászati készítmények, amelyek különféle gyógyszerformák lehetnek, is a találmány tárgyát képezik. A gyógyászati készítmények például orálisan adagolható tabletták, kapszulák, oldatok vagy szuszpenziók, helyileg adagolható krémek, kenőcsök vagy transzdermális (bőr) tapaszok, rektálisan adagolható kupok, intravénás vagy intramuszkuláris

injekció formájában adagolható steril oldatok vagy szuszpenziók, inhalációval adagolható aeroszolok vagy ködképző oldatok vagy szuszpenziók, valamint beszipantással beadható, a hatóanyagot gyógyászatilag alkalmazható inert szilárd hígítószerrel (például laktózzal) együtt tartalmazó porkészítmények lehetnek. Az adagolás módjától függően a készítmény például 0,1-99,9 tömeg % (I) általános képletű vegyületet tartalmazhat.

A gyógyászati készítményeket hagyományos módszerekkel, szakember számára jól ismert, gyógyászatilag alkalmazható hígítószerrel és hordozóanyagok felhasználásával állíthatjuk elő. Az orálisan adagolható tablettákat és kapszulákat általában bélben oldódó bevonattal (például cellulóz-acetát-ftalát tartalmú bevonattal) láthatjuk el annak érdekében, hogy minimálisra csökkentsük az (I) általános képletű hatóanyag és a gyomorban lévő savak érintkezését.

A találmány szerinti vegyületeket a kezelni kívánt betegség vagy állapot kezelésében hasznosítható egy vagy több ismert más anyaggal együtt is formálhatjuk, illetve adagolhatjuk. Ilyen anyagok például a következők: ismert vérlemezke-aggregációt gátló anyagok (például aszpirin, tromboxán-antagonisták vagy tromboxán-szintáz inhibitorok), hipolipidémias hatású anyagok, vérnyomáscsökkentő anyagok, trombolitikus anyagok (például sztreptokináz, urokináz, prourokináz, szövet plazminogén aktivátorok és azok származékai),  $\beta$ -adrenerg blokkolók vagy értágítók (ezek az anyagok célszerűen a szív- és érrendszeri betegségek vagy állapotok kezelésére szánt,

találmány szerinti gyógyászati készítményekben lehetnek jelen).

Gyógyászati célú felhasználásukon kívül az (I) általános képletű vegyületeket farmakológiai célokra is hasznosíthatjuk például adhéziós molekulák laboratóriumi állatokon (így macskák, kutya, nyulak, majmok, patkányok és egereken) kifejtett hatásának értékelésére alkalmas vizsgálatok kifejlesztéséhez és standardizálásához új gyógyhatású anyagok kutatásában. Vérlemezke-aggregációt gátló hatásuk következtében az (I) általános képletű vegyületeket a vér tárolhatóságának elősegítésére, valamint melegvérűekben, illetve melegvérűek testrészeiben a vér és a véredények életképességének fenntartására is hasznosíthatjuk a mesterséges testen kívüli keringtetés során (például végtag- vagy szervátültetéskor). Erre a célra az (I) általános képletű vegyületeket vagy azok élettanilag elfogadható sóit rendszerint úgy adjuk be, hogy a vérben állandó, körülbelül 0,1-10 mg/l koncentrációt tartsunk fenn.

A következőkben a találmányt nem korlátozó jellegű példákkal szemléltetjük. Amennyiben a példákban mást nem közlünk,

(i) a betöményítéseket és bepárlásokat forgó bepárló készülékben, csökkentett nyomáson végeztük;

(ii) a műveleteket szobahőmérsékleten, azaz 18-26 °C-on végeztük;

(iii) az oszlopkromatografáláshoz Merck Art. 9385 típusú szilikagélt (gyártja az E. Merck and Co. cég, Darmstadt, Német Szövetségi Köztársaság) és ICN Alumina N Akt.

III vagy IV típusu semleges alumínium-oxidot (gyártja az ICN Biomedicals GmbH cég, D-3440, Eschwege, Német Szövetségi Köztársaság) használtunk;

(iv) a közölt hozam-adatok csak szemléltető jellegűek, és nem jelentik szükségképpen a megfelelő gyártásfejléssel elérhető maximumot;

(v) a proton NMR spektrumokat rendszerint 200 MHz vagy 250 MHz frekvencián vettük fel hexadeutero-dimetil-szulfoxidban (DMSO-d<sub>6</sub>), tetrametil-szilán (TMS) belső standardot használva; a kémiai eltolódás-értékeket TMS-re vonatkoztatva ppm egységekben, δ skálán adtuk meg, és a fő csúcsok megjelölésére a következő rövidítéseket használtuk: s (szingulett), m (multiplétt), t (triplett), sz (széles), d (dublett);

(vi) az "éter" megjelölés dietil-étert, a THF rövidítés tetrahidrofuránt, a DMF rövidítés N,N-dimetil-formamidot, a DMSO rövidítés dimetil-szulfoxidot, a TFA rövidítés trifluor-ecetsavat, a HOBT rövidítés l-hidroxi-benzotriazolot és az NBA rövidítés m-nitro-benzilalkoholt jelent;

(vii) a "PS papíron szárítjuk" megjelölés Whatman PS típusu fázisválasztó papíron végzett műveletet jelent.

1. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav-metil-észter

4,9 g l-(4-piridil)-piperazin 100 ml acetonitrillel készített oldatába keverés közben, 40 perc alatt 4,3 g 4-(bróm-acetyl)-fenoxi-ecetsav-metil-észter 50 ml acetonitril-

lel készített oldatát csepegtettük. A keverést még 1,5 órán át folytattuk, majd az oldatot szűrtük, és a szűrletet vákuumban bepároltuk. A szilárd maradékot 50 ml vízzel eldörzsöltük, megszáritottuk, és ezután 50 ml metilén-kloridban szuszpendáltuk. A szuszpenziót szűrtük, és a szűrletet kis térfogatra betöményítettük. A maradékot semleges alumínium-oxidon végzett gyorskromatografálással tisztítottuk; eluálószerként kezdetben diklór-metánt, ezután 0,5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet, végül 1 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. 1,93 g cím szerinti vegyületet kaptunk szilárd anyag formájában; op.: 150-152°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,14 (2H, d), 7,98 (2H, d), 7,03 (2H, d), 6,78 (2H, d), 4,90 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,34 (4H, bt), 2,65 (4H, bt).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 65,0 %, H: 6,3 %, N: 11,4 %;

talált: C: 65,2 %, H: 6,4 %, N: 11,3 %.

## 2. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav

550 mg, az 1. példa szerint kapott termék 10 ml metanollal készített oldatához keverés közben 1,65 ml 1 N nátrium-hidroxid oldatot adtunk, és a keverést még 2 órán át folytattuk. Az elegyet 10 ml vízzel hígítottuk, és a kapott oldatot vákuumban betöményítettük. A maradékhoz 20 ml vizet, majd 1,65 ml 1 N sósavoldatot adtunk. Az elegyet 4°C-ra hűtve szilárd anyag vált ki. Ezt az elegyet vákuumban betöményített-

tük, a szilárd anyagot elkülönítettük, jeges vízzel mostuk, és szárítottuk. Szilárd anyagként 320 mg cim szerinti vegyületet kaptunk; op.: 294-296°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub> + TFA): 8,34 (2H, d), 7,95 (2H, d), 7,26 (2H, d), 7,10 (2H, d), 5,06 (2H, s), 4,82 (2H, s), 4,06 (4H, szs), 3,52 (4H, szs).

Tömegspektrum: m/e 356 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 64,2 %, H: 6,0 %, N: 11,8 %;

talált: C: 64,1 %, H: 6,1 %, N: 11,6 %.

### 3. példa

2,2'-[4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenilén-1,2-dioxi]-diecetsav-dimetil-észter

2,6 g 1-(4-piridil)-piperazin 75 ml acetonitrillel készített oldatába keverés közben, 30 perc alatt 3,0 g 2,2'-[4-(bróm-acetyl)-fenilén-1,2-dioxi]-diecetsav-dimetil-észter 15 ml acetonitrillel készített oldatát csepegtettük, és az elegyet éjszakán át kevertük. Ezután az elegyet szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A kapott olajos anyagot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként kezdetben 2,5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet, majd 5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A kapott szilárd anyagot éterrel eldörzsöltük. Szilárd anyagként 0,95 g cim szerinti vegyületet kaptunk; op.: 81-83°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,14 (2H, d), 7,67 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 7,03 (1H, d), 6,80 (2H, d), 4,94 (2H,



s), 4,88 (2H, s), 3,81 (2H, s), 3,69 (6H, s), 3,29 (4H, t),  
2,60 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 458 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 59,8 %, H: 6,0 %, N: 9,1 %;

talált: C: 59,7 %, H: 6,2 %, N: 8,8 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 12,6 g 3,4-dihidroxi-acetofenon, 27,5 g vízmentes kálium-karbonát és 250 ml acetone elegyében keverés közben 19,1 ml brómecetsav-metil-észtert csepegtettünk. Az elegyet még 16 órán át kevertük, majd szűrtük, és az oldószert vákuumban lepároltuk. A maradékot éterrel eldörzsöltük. Törtfehér szilárd anyagként 13,1 g 2,2'-[(4-acetil)-fenilén-1,2-dioxi]-diacet-sav-dimetil-észtert kaptunk; op.: 101-102<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,60 (1H, dd), 7,41 (1H, d), 7,02 (1H, d), 4,94 (2H, s), 4,89 (2H, s), 3,71 (6H, s), 2,50 (3H, s).

Tömegspektrum: m/e 297 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub> képlet alapján:

számított: C: 56,8 %, H: 5,4 %;

talált: C: 56,4 %, H: 5,5 %.

(ii) 12,9 g, az (i) lépés szerint kapott termék 40 ml kloroformmal készített oldatába keverés közben, 30<sup>0</sup>C-on, 15 perc alatt 2,27 ml bróm 10 ml kloroformmal készített oldatát csepegtettük. Ezután az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. A kapott viaszos szilárd anyagot etanollal eldörzsöltük. Krémszínű



szilárd anyagként 11,5 g 2,2'-[(4-bróm-acetil)-fenilén-1,2-dioxi]-diecetsav-dimetil-észtert kaptunk; op.: 76-78<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,66 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,06 (1H, d), 4,96 (2H, s), 4,90 (2H, s), 4,62 (2H, s), 3,71 (6H, s).

Tömegspektrum: m/e 375/377 (M+H)<sup>+</sup>, 1 Br forma

#### 4. példa

2,2'-[4-(2-/4-(4-Piridil)-piperazin-1-il/-acetil)-fenilén-1,2-dioxi]-diecetsav

300 mg, a 3. példa szerint kapott termék 4 ml metanollal készített oldatához keverés közben 1,31 ml 1 N nátrium-hidroxid oldatot adtunk, és az elegyet 1 órán át kevertük. Az elegyet 10 ml vízzel hígítottuk, a kapott oldatot körülbelül 7 ml-re betöményítettük, majd 1,31 ml 1 N sósavoldatot adtunk hozzá. Az elegyet 4<sup>0</sup>C-ra hűtöttük, a kivált szilárd anyagot elkülönítettük, jeges vízzel mostuk, majd szárítottuk. Fehér szilárd anyagként 120 mg cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 180-184<sup>0</sup>C (bomlás).

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,16 (2H, d), 7,61 (2H, t), 6,93 (1H, d), 6,87 (2H, d), 4,73 (2H, s), 4,68 (2H, s), 3,77 (2H, s), 3,44 (4H, szt), 2,58 (4H, szt).

Tömegspektrum: M/e 430 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> · 0,75 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 56,9 %, H: 5,5 %, N: 9,5 %;

talált: C: 57,0 %, H: 5,6 %, N: 9,3 %.

#### 5. példa

4-[2-(4-/4-Piridil)-piperazin-1-il]-acetil]-2-metoxi-fenoxi-ecetsav-metil-észter

1,30 g 1-(4-piridil)-piperazin 30 ml acetonitrillel készített oldatába keverés közben, 15 perc alatt 1,27 g 4-(bróm-acetil)-2-metoxi-fenoxi-ecetsav-metil-észter 10 ml acetonitrillel készített oldatát csepegtettük. Az elegyet éjszakán át kevertük, majd a folyadékot dekantálással elválasztottuk a szilárd maradéktól, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként diklór-metánt, majd 5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A kapott szilárd anyagot éterrel eldörzsöltük. 420 mg cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 110-112<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,14 (2H, d), 7,65 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,80 (2H, d), 4,90 (2H, s), 3,87 (5H, s), 3,72 (3H, s), 3,33 (4H, t), 2,62 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 400 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> képlet alapján:

számított: C: 63,1 %, H: 6,3 %, N: 10,5 %;

talált: C: 62,9 %, H: 6,3 %, N: 10,4 %.

#### 6. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-2-metoxi-fenoxi-ecetsav

A 2. példában leírtak szerint jártunk el, de az 5. példa szerint kapott termékből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet 47 %-os hozammal kaptuk; op.: 218-224<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,16 (2H, d), 7,65 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,85 (2H, d), 4,73 (2H, s), 3,86 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,36 (4H, t), 2,63 (4H, t).

Tömegspektrum:  $m/e$  386 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{20}H_{23}N_3O_5 \cdot H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 59,5 %, H: 6,2 %, N: 10,4 %;

talált: C: 59,5 %, H: 5,9 %, N: 10,1 %.

7. példa

4-[3-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-propanoil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter

A 3. példában leirtak szerint jártunk el, de 4-(3-klór-propanoil)-fenoxi-ecetsav-metil-észterből indultunk ki. A cím szerinti vedgyületet 65 %-os hozammal kaptuk; op.: 93-95°C.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 8,14 (2H, d), 7,96 (2H, d), 7,04 (2H, d), 6,81 (2H, d), 4,92 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,29 (4H, t), 3,17 (2H, t), 2,72 (2H, t), 2,51 (4H, t).

Tömegspektrum:  $m/e$  384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{21}H_{25}N_3O_4$  képlet alapján:

számított: C: 65,8 %, H: 6,6 %, N: 11,0 %;

talált: C: 65,6 %, H: 6,8 %, N: 10,8 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

14,46 ml fenoxi-ecetsav-metil-észter és 9,55 ml 3-klór-propionil-klorid 500 ml diklór-metánnal készített oldathoz keverés és hűtés közben (<0°C), részletekben 33,35 g alumínium-kloridot adtunk. A beadagolás után a jégfürdőt eltávolítottuk, és az elegyet 1 órán át kevertük, majd 500 ml jeges vízbe öntöttük. A szerves fázist elválasztottuk, és a vizes fázist diklór-metánnal kétszer extraháltuk. Az egyesített diklór-metános extraktumokat vízzel, majd vizes nátrium-

-klorid oldattal mostuk, és magnézium-szulfát fölött száritottuk. Az oldószert vákuumban lepároltuk, és a maradékot éterrel eldörzsöltük. Szilárd anyagként 22,3 g 4-(3-klór-propanoil)-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk; op.: 89-90°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,95 (2H, d), 7,05 (2H, d), 4,92 (2H, s), 3,91 (2H, t), 3,71 (3H, s), 3,49 (2H, t).

Tömegspektrum: m/e 257 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 56,1 %, H: 5,0 %;

talált: C: 55,8 %, H: 5,1 %.

#### 8. példa

4-[3-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-propanoil]-fenoxi-ecetsav

A 2. példában leirtak szerint jártunk el, de a 7. példa szerint kapott termékből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet 60 %-os hozammal kaptuk; op.: 238-239°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub> + ecetsav-d<sub>4</sub>): 8,21 (2H, d), 7,97 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,02 (2H, d), 4,77 (2H, s), 3,64 (4H, t), 3,21 (2H, t), 2,82 (2H, t), 2,62 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 65,0 %, H: 6,3 %, N: 11,4 %;

talált: C: 64,6 %, H: 6,4 %, N: 11,1 %.

9. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenil-  
-tio-ecetsav-metil-észter

A 3. példában leírtak szerint jártunk el, de 4-(bróm-acetyl)-fenil-tio-ecetsav-metil-észterből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet 27 %-os hozammal kaptuk; op.: 109-110°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,15 (2H, d), 7,93 (2H, d), 7,40 (2H, d), 6,80 (2H, d), 4,07 (2H, s), 3,86 (2H, s), 3,66 (3H, s), 3,30 (4H, t), 2,61 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 386 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 61,4 %, H: 6,0 %, N: 10,7 %;

talált: C: 61,8 %, H: 6,0 %, N: 10,6 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

9,84 g fenil-tio-ecetsav-metil-észter és 4,46 ml bróm-acetyl-klorid 250 ml diklór-metánnal készített, lehűtött (<5°C) oldatához keverés közben, részletekben, a hőmérsékletet 5°C alatti értéken tartva 18,03 g alumínium-kloridot adtunk. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd jégre öntöttük. Szűrés után a szerves fázist elválasztottuk, és a vizes fázist diklór-metánnal kétszer extraháltuk. Az egyesített diklór-metános extraktumokat vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. Szilárd anyagként 11,52 g 4-(bróm-acetyl)-fenil-tio-ecetsav-metil-észtert kaptunk; op.: 48-50°C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 7,91 (2H, d), 7,40 (2H, d), 4,39 (2H, s), 3,76 (5H, s).

Tömegspektrum: m/e 302/304 (M+H)<sup>+</sup>, 1 Br kontur

10. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenil-tio-ecetsav

A 2. példában leírtak szerint jártunk el, de a 9. példa szerint kapott termékből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet 83 %-os hozammal kaptuk; op.: 240-244<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,16 (2H, d), 7,93 (2H, d), 7,39 (2H, d), 6,66 (2H, d), 3,92 (2H, s), 3,86 (2H, s), 3,38 (4H, t), 2,64 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 372 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 60,6 %, H: 5,7 %, N: 11,2 %;

talált: C: 60,5 %, H: 5,6 %, N: 10,8 %.

11. példa

3-[2-(4-/4-(4-Piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenil]-propionsav-metil-észter

450 mg 1-(4-piridil)-piperazin 10 ml acetonitrillel készített oldatába keverés közben, 15 perc alatt 380 mg 3-(4-/bróm-acetyl/-fenil)-propionsav-metil-észter 4 ml acetonitrillel készített oldatát csepegtettük, és az elegyet éjszakán át kevertük. Ezután az elegyet szűrtük, és a szűrletet vákuumban olajjába bepároltuk. Az olajat szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként kezdetben diklór-metánt, majd 5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A kapott szilárd anyagot éterrel eldör-

zsöltük. Szilárd anyagként 172 mg cim szerinti vegyületet kaptunk; op.: 141-143°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,15 (2H, d), 7,92 (2H, d), 7,37 (2H, d), 6,83 (2H, d), 3,89 (2H, s), 3,59 (3H, s), 3,37 (4H, t), 2,93 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,65 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 368 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 67,8 %, H: 6,9 %, N: 11,3 %;

talált: C: 67,8 %, H: 6,9 %, N: 11,1 %.

### 12. példa

3-[2-(4-/4-(4-Piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenil]-propionsav

70 mg, a 11. példa szerint kapott termék 0,5 ml metanollal készített oldatához keverés közben 1 N nátrium-hidroxid oldatot adtunk, és az elegyet még 3 órán át kevertük. A metanolt vákuumban lepároltuk, a maradékot 1 ml vízzel hígítottuk, és 0,19 ml 1 N sósavoldatot adtunk hozzá. Az elegyet 4°C-ra hűtöttük, a kivált szilárd anyagot elkülönítettük, jeles vízzel mostuk, majd szárítottuk. 36,5 mg cim szerinti vegyületet kaptunk; op.: 245-247°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,05 (2H, d), 7,91 (2H, d), 7,36 (2H, d), 6,86 (2H, d), 3,89 (2H, s), 3,34 (4H, t), 2,87 (2H, t), 2,62 (4H, t), 2,58 (2H, t).

Tömegspektrum: m/e 354 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. 0,2 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 67,2 %, H: 6,6 %, N: 11,8 %;

talált: C: 67,6 %, H: 6,6 %, N: 11,4 %.



13. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenil-  
-ecetsav-metil-észter

375 mg 1-(4-piridil)-piperazin 10 ml acetonitrillel készített oldatába keverés közben, 15 perc alatt 260 mg 4-(klór-acetyl)-fenil-ecetsav-metil-észter 4 ml acetonitrillel készített oldatát csepegtettük, és az elegyet éjszakán át kevertük. A felülúszót leöntöttük a kivált szilárd anyagról, és vákuumban betöményítettük. A maradékot semleges alumínium-oxidon végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként diklór-metánt, majd 0,25 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet, végül 0,5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A frakciókat vákuumban bepárolva 96 mg cím szerinti vegyületet kaptunk fehér, kristályos szilárd anyag formájában; op.: 127-129°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,15 (2H, d), 7,98 (2H? d), 7,41 (2H, d), 6,81 (2H, d), 3,91 (2H, s), 3,78 (2H, s), 3,53 (3H, s), 3,33 (4H, t), 2,64 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 354 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 68,0 %, H: 6,6 %, N: 11,9 %;

talált: C: 68,2 %, H: 6,6 %, N: 11,9 %.

14. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenil-  
-ecetsav-etil-észter

A 13. példában leirtak szerint jártunk el, de 4-(klór-acetyl)-fenil-ecetsav-etil-észterből indultunk ki. A terméket szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk.

tottuk, eluálószerként diklór-metánt, majd 5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában 13 %-os hozammal kaptuk; op.: 122-124°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,01 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,25 (2H, d), 6,67 (2H, d), 3,93 (2H, q), 3,75 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,18 (4H, t), 2,47 (4H, t), 1,03 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 368 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 68,6 %, H: 6,9 %, N: 11,4 %;

talált: C: 68,2 %, H: 6,8 %, N: 11,3 %.

#### 15. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenil-ecetsav-trifluoracetát só

142 mg, a 13. példa szerint kapott termék 1 ml metanollal készített oldatához keverés közben 0,46 ml 1 N nátrium-hidroxid oldatot adtunk, és a keverést még 2 órán át folytattuk. A metanolt vákuumban lepároltuk, a maradékot 1 ml vízzel higitottuk, és 0,46 ml 1 N sósavoldatot adtunk hozzá. Ezt az oldatot 2,57 cm-es reverz fázisu nagynyomású folyadék-kromatográfiás oszlopra (VYDAC<sup>R</sup>, 218TP1022) vittük fel, és 98:2:0,1 térfogataránytól 75:25:0,1 térfogatarányig gradiensszerűen változó összetételű viz/acetónitril/trifluor-ecetsav elegyekkel eluáltuk. A tiszta frakciókat fagyasztva száritottuk. Hab formájában 96 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,34 (2H, d), 7,95 (2H, d), 7,48 (2H, d), 7,25 (2H, d), 4,67 (2H, sz), 3,93 (4H, sz), 3,72 (2H, s), 3,20 (4H, sz).

Tömegspektrum: m/e 340 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 2,25 CF<sub>3</sub>COOH képlet alapján:

számított: C: 47,4 %, H: 3,9 %, N: 7,1 %;

talált: C: 47,8 %, H: 3,8 %, N: 7,0 %.

16. példa

RS-4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-2-metil-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter

1,3 g 1-(4-piridil)-piperazin 30 ml acetonitrillel készített oldatába keverés közben, 30 perc alatt 1,2 g RS-4-(2-metil-acetil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter 10 ml acetonitrillel készített oldatát csepegtettük, és az elegyet éjszakan át kevertük. Ezután az elegyet szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A kapott olajat gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálüszerként először diklór-metánt, majd rendre 2,5, 3, 4, 5 és 10 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. Szilárd anyagként 220 mg cim szerinti vegyületet kaptunk; op.: 81-83°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,13 (2H, d), 8,06 (2H, d), 7,02 (2H, d), 6,77 (2H? d), 4,92 (2H, s), 4,33 (1H, q), 3,72 (3H, s), 3,26 (4H, t), 2,63 (4H, t), 1,16 (3H, d).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 65,8 %, H: 6,6 %, N: 11,0 %;

talált: C: 65,7 %, H: 6,8 %, N: 10,9 %.

17. példa

RS-4-[ 2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-2-metil-ace-  
til]-fenoxi-ecetsav - nátrium-klorid addukt dihidrát

110 mg, a 16. példa szerint kapott termék 1 ml me-  
tanollal készített oldatához keverés közben 0,32 ml 1 N ná-  
trium-hidroxid oldatot adtunk, és a keverést éjszakán át foly-  
tattuk. A metanolt vákuumban lepároltuk, a maradékot vízzel  
higitottuk, és 0,32 ml 1 N sósavoldatot adtunk hozzá. Az ol-  
dószeret vákuumban lepároltuk, és a kapott sárga habot éterrel  
eldörzsöltük. 116 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,17 (2H, d), 8,06  
(2H, d), 7,01 (2H, d), 6,98 (2H, d), 4,76 (2H, s), 4,37 (1H,  
q), 3,47 (4H, t), 2,15 (4H, t), 1,16 (3H, d).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · NaCl · 2 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 51,8 %, H: 5,8 %, N: 9,1 %;

talált: C: 52,0 %, H: 5,6 %, N: 8,9 %.

18. példa

2,2'-[ 4-(3-/4-(4-Piridil)-piperazin-1-il/-propano-  
il)-fenilén-1,2-dioxi]-diacetát trifluor-acetát só

555 mg 2,2'-[ 4-(3-/4-(4-piridil)-piperazin-1-il/-  
-propanoil)-fenilén-1,2-dioxi]-diecetsav-di-terc-butyl-  
észtert 15 ml 90 térfogat %-os trifluor-ecetsav/viz elegyben  
oldottunk, és az elegyet 1 órán át kevertük. Az oldószeret vá-  
kuumban lepároltuk, és az olajos maradékot éterrel eldörzsöl-  
tük. Szilárd anyagként 608 mg cím szerinti vegyületet kap-  
tunk;op.: 42-44°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,26 (2H, d), 7,15 (2H, d), 6,80 (3H, m), 4,67 (2H, s), 4,63 (2H, s), 3,65 (8H, sz), 3,39 (1H, q), 2,75 (2H, m), 2,66 (2H, m), 1,09 (1,5 H, t).

Tömegspektrum: m/e 444 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. 1,3 CF<sub>3</sub>COOH . 1 H<sub>2</sub>O . 0,25

C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O képlet alapján:

számított: C: 48,9 %, H: 4,9 %, N: 6,7 %;

talált: C: 49,1 %, H: 5,0 %, N: 6,3 %.

CF<sub>3</sub>COOH: számított: 23,6 %, talált: 23,2 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 2,76 g 3,4-dihidroxi-benzaldehyd 50 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához keverés és hűtés közben, 4<sup>o</sup>C-on 1,6 g szilárd nátrium-hidridet (60 tömeg %-os ásványolajos diszperzió) adtunk. Az elegyet további 15 percig szobahőmérsékleten kevertük, majd 4<sup>o</sup>C-ra hűtöttük, és 6,5 ml terc-butyl-bróm-acetátot, ezután 5 ml dimetil-formamidot adtunk hozzá. 1 óra elteltével az elegyet 100 ml éterrel hígítottuk, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. A kapott szilárd anyagot ciklohexánból átkristályosítottuk. Halványsárga kristályok formájában 4,1 g 2,2'-[(4-formil)-fenilén-1,2-dioxi]-diecetsav-di-terc-butyl-észtert kaptunk; op.: 96<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,82 (1H, s), 7,54 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,08 (1H, d), 4,82 (2H, s), 4,75 (2H, s), 1,43 (18H, s).

Tömegspektrum: m/e 366 (M<sup>+</sup>).

Elemzés a  $C_{19}H_{26}O_7$  képlet alapján:

számított: C: 62,4 %, H: 7,3 %;

talált: C: 62,3 %, H: 7,2 %.

(ii) 10,0 g, az (i) lépés szerint kapott termék és 42 g malonsav 150 ml piridinnel készített oldatához néhány csepp piperidint adtunk, és az elegyet 4 órán át forrásban lévő vízfürdőn melegítettük. A piridint vákuumban lepároltuk, a maradékhoz 300 ml vizet adtunk, és az elegyet háromszor 100 ml éterrel extraháltuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölözt szárítottuk, majd bepároltuk. A gumyszerű maradékot ciklohexánból átkristályosítottuk. 6,6 g 2,2'-[4-/3-propénkarbonsav/)-fenilén-1,2-dioxi-diecetsav-di-terc-butyl-észter 0,5 ciklohexán adduktot kaptunk; op.: 104-106°C.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 12,20 (1H, sz), 7,48 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,20 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,40 (1H, d), 4,74 (2H, s), 4,72 (2H, s), 1,43 (18H, s), 1,40 (6H, s).

Tömegspektrum: m/e 408 ( $M^+$ ).

(iii) 2,05 g, a (ii) lépés szerint kapott termék 100 ml etil-acetáttal készített oldatához 250 mg 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk, és az elegyet az elméleti mennyiségű hidrogén felvételéig szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson hidrogéneztek. Az elegyhez csontszén adtunk, 5 percig kevertük, majd diatómaföldön keresztül szűrtük. A szűrletet szárazra pároltuk. Szintelen gumi formájában 1,9 g 2,2'-[4-(1-/2-karboxi-etil/)-fenilén-1,2-dioxi]-diecetsav-di-terc-butyl-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 6,76 (3H, m), 4,58 (2H, s), 4,56 (2H, s), 2,86 (2H, t), 2,60 (2H, t), 1,47 (18H, s).

Tömegspektrum: m/e 410 (M<sup>+</sup>).

A kapott gumi lassan kristályosodott, és 68-70°C-on olvadó fehér szilárd anyaggá alakult.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub> képlet alapján:

számított: C: 61,5 %, H: 7,4 %;

talált: C: 61,7 %, H: 7,7 %.

(iv) 615 mg, a (iii) lépés szerint kapott termék vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben 0,78 ml N,N-di-izopropil-etil-amint, 230 mg l-hidroxi-benzotriazol és 596 mg 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-hexafluor-foszfátot adtunk. 15 perc elteltével az elegyhez 245 mg l-(4-piridil)-piperazint adtunk, és a keverést éjszakán át folytattuk. A dimetil-formamidot vákuumban lepároltuk, és az olajos maradékot 60 ml etil-acetát és 20 ml víz között megoszlattuk. A szerves fázist elválasztottuk, egymás után 20 ml vízzel, 20 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal és háromszor 20 ml vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, majd szárítottuk, és az oldószert lepároltuk. A kapott olajos anyagot szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 6,5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Hab formájában 728 mg 2,2'-[4-(3-/4-(4-piridil)-piperazin-1-il/-propanoil)-fenilén-1,2-dioxi]-dicetsav-di-terc-butyl-észtert kaptunk; op.: 57-61°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,16 (2H, d), 6,80 (5H, m), 4,63 (2H, s), 4,59 (2H, s), 3,58 (4H, sz), 3,32 (4H, sz), 2,73 (2H, m), 2,61 (2H, m), 1,45 (18H, s).

Tömegspektrum: m/e 556 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 63,8 %, H: 7,5 %, N: 7,4 %;

talált: C: 63,5 %, H: 7,4 %, N: 7,1 %.

19. példa

2-S-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észter

750 mg 2-S-amino-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észter és 0,5 ml trietil-amin 15 ml diklór-metánnal készített oldatába jeges hűtés közben 0,32 ml n-butil-szulfonil-kloridot csepegtetünk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, 5 órán át kevertük, majd 2 órán át visszafolytatás közben forraltuk. A reakcióelegyet 20 ml vízzel és 15 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és az oldószert lepároltuk. A maradékot gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 1:9 térfogatarányu metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Gumyszerű anyagként 650 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.  $[\alpha]_D^{22} = -14^0$  (c = 1, metanolban).

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (t, 3H), 1,26-1,7 (m, 6H), 1,95 (d, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,72-3,18 (m, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 3,96 (d, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,82 (szd, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 8,25 (szd, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 490 (M+H)<sup>+</sup>.



A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 700 mg 4-(4-hidroxi-metil/-piperidin-1-il)-piridin, 1,2 g N-(benzil-oxi-karbonil)-S-tirozin-metil-észter, 955 mg trifenil-foszfín és 40 ml tetrahidrofurán 10°C-ra hűtött elegyébe keverés közben, argon atmoszférában 0,58 ml azodikarbonsav-dietil-észtert csepegtettünk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 48 órán át kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 1:9 térfogatarányu metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Szilárd anyagként 1,2 g 2S-(benzil-oxi-karbonil-amino)-3-[4-(1/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észtert kaptunk; op.: 68-75°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2-1,4 (m, 2H), 1,84 (dd, 2H), 1,92-2,1 (m, 1H), 2,7-3,02 (m, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 3,98 (d, 2H), 4,14-4,28 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,78-6,88 (m, 4H), 7,13 (d, 2H), 7,20-7,4 (m, 5H), 7,75 (d, 1H), 8,13 (d, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 504 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) 1 g, az (i) lépés szerint kapott termék 40 ml etanollal készített oldatát 200 mg 10 %-os palládium/csontszén katalizátor jelenlétében 4 órán át szobahőmérsékleten, hidrogénáramban kevertük. Az elegyet diatómaföldön keresztül szűrtük, és az oldószert lepároltuk. Olaj formájában 2S-amino-3-[4-(1/4'-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 1,13-1,44 (m, 2H), 1,75-2,13 (m, 3H), 2,64-2,94 (m, 4H), 3,51 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,81 (d, 2H), 3,96 (d, 2H), 6,8 (dd, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,12 (dd, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 370 (M+H)<sup>+</sup>.

20. példa

2S-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav

520 mg, a 33. példa szerint kapott termék 9 ml metanol, 9 ml tetrahydrofuran és 9 ml víz elegyével készített oldatához 285 mg litium-hidroxidot adtunk, és az elegyet 3,75 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékhoz 5 ml vizet adtunk. Az elegyhez 8 ml 10 %-os vizes kálium-hidrogén-szulfát oldatot adtunk. Az ekkor kivált olajat metanolban oldottuk, és az oldatot diatómaföldön keresztül szűrtük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot etil-acetáttal eldörzsöltük. 500 mg cím szerinti vegyületet kaptunk amorf szilárd anyagként.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 0,81 (t, 3H), 1,1-1,6 (m, 6H), 1,85 (d, 2H), 2,0 (szs, 1H), 2,58-3,0 (m, 6H), 3,68 (t, 2H), 3,8 (d, 2H), 3,98 (d, 2H), 6,8 (szs, 4H), 7,13 (d, 2H), 8,12 (szs, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 476 (M+H)<sup>+</sup>.

21. példa

2S-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter

630 mg 2S-amino-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter és 0,5 ml trietil-

-amin 15 ml diklór-metánnal készített oldatába jeges hűtés közben 0,28 ml n-butyl-szulfonil-kloridot csepegtettünk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 5 órán át kevertük. A reakcióelegyet 10 ml diklór-metánnal hígítottuk, 20 ml vízzel, majd 10 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és az oldószert lepároltuk. A maradékot gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 1:9 térfogatarányu metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Gumyszerű anyagként 680 mg cim szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,9 (t, 3H), 1,25-1,45 (m, 4H), 1,55-1,95 (m, 7H), 2,72-3,15 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,9 (szd, 2H), 4,0 (t, 2H), 4,32 (szs, 1H), 4,84 (szs, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 8,23 (szs, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 504 (M+H)<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 19. példa (i) lépésében leirt eljárást követtük, de 4-(4-/hidroxi-etil/-piperidin-1-il)-piridint használtunk. Olaj formájában 900 mg 2S-(benzil-oxi-karbonil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav-metil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,05-1,35 (m, 2H), 1,6-1,9 (m, 5H), 2,7-3,05 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 4,0 (t, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 8,12 (d, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, NBA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 518 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) A 19. példa (ii) lépésében leírtakat követtük, de a fenti (i) lépésben kapott terméket használtuk. Gumyszerű anyagként 2S-amino-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav-metil-észtert állítottunk elő.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,08-1,32 (m, 2H), 1,58-1,86 (m, 5H), 2,61-2,9 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,82-4,02 (m, 4H), 6,79 (dd, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 8,1 (dd, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 384 (M+H)<sup>+</sup>.

### 22. példa

2S-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav

A 20. példában leírtakat követtük, de a 21. példa szerint előállított terméket használtuk. 380 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,78 (t, 3H), 1,05-1,5 (m, 6H), 1,6-1,9 (m, 5H), 2,5-3,05 (m, 6H), 3,8-4,05 (m, 6H), 4,6 (szs, 1H), 6,85 (m, 4H), 7,19 (d, 2H), 8,13 (szs, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 490 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S·2 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 57,1 %, H: 7,4 %, N: 8,0 %, H<sub>2</sub>O: 6,9 %;

talált: C: 57,7 %, H: 7,5 %, N: 8,0 %, H<sub>2</sub>O: 7,1 %.

### 23. példa

2S-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-oxi-fenil]-propionsav-metil-észter

A cím szerinti vegyületet a 21. példában leirtakhoz hasonlóan állítottuk elő a megfelelő aminosav-észterből kiindulva.

NMR spektrum adatai ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,9 (t, 3H), 1,25-1,45 (m, 2H), 1,55-1,8 (m, 2H), 1,8-2,15 (m, 4H), 2,6-2,88 (m, 2H), 2,9-3,2 (m, 2H), 3,3-3,45 (m, 2H), 3,55-3,74 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,27-4,4 (m, 1H), 4,45-4,6 (m, 1H), 4,8 (szd, 2H), 6,7 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 8,26 (szd, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 476 (M+H)<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagot a 21. példában leirtakhoz hasonló eljárásokkal állítottuk elő. 4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-piridinből kiindulva a következő közbenső termékeket állítottuk elő:

2S-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-3-[4-(1-/4'-piridil/-piperidin-4-il)-oxi-fenil]-propionsav-metil-észter. NMR spektrum adatai ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,5-1,72 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,7-3,02 (m, 2H), 3,18 (d, 2H), 3,2-3,35 (m, 1H), 3,48-3,77 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,13-4,28 (m, 1H), 4,5-4,65 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,8-6,94 (m, 4H), 7,14 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,15 (d, 2H). Tömegspektrum (+FAB,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /NBA): 518 (M+H)<sup>+</sup>.

2S-Amino-3-[4-(1-/4'-piridil/-piperidin-4-il)-oxi-fenil]-propionsav-metil-észter. NMR spektrum adatai ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,54-1,72 (m, 2H), 1,9-2,06 (m, 2H), 2,65-2,88 (m, 2H), 3,15-3,4 (m, 2H), 3,52 (t, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,6-3,75 (m, 2H), 4,52-4,65 (m, 1H), 6,8-6,92 (m, 4H), 7,09 (d, 2H), 8,15 (dd, 2H). Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 356 (M+H)<sup>+</sup>.

24. példa

2S-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-  
-piperidin-4-il)-oxi-fenil]-propionsav

A 20. példában leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de a 23. példa szerint előállított termékből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet 255-258<sup>o</sup>C-on olvadó (bomlás) szilárd anyagként kaptuk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,66 (t, 3H), 0,98-1,04 (m, 2H), 1,05-1,4 (m, 2H), 1,44-1,62 (m, 2H), 1,8-1,96 (m, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,61 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H), 3,12-3,28 (m, 2H), 3,4-4,0 (m, 5H), 4,43-4,55 (m, 1H), 6,79 (m, 4H), 7,09 (d, 2H), 8,04 (szd, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 462 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S képlet alapján:

számított: C: 59,8 %, H: 6,8 %, N: 9,1 %;

talált: C: 59,6 %, H: 6,9 %, N: 9,0 %.

25. példa

4-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi]-vajsav-  
-etil-észter

1,34 g 4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenol 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához keverés közben 0,21 g nátrium-hidridet (60 tömeg %-os ásványolajos diszperzió) adtunk, és az elegyet 1 órán át kevertük. A kapott oldathoz 4-bróm-vajsav-etil-észtert adtunk, és az elegyet 16 órán át kevertük. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk, és a maradékot etil-acetát és víz között megoszlattuk. A szerves fázist vízzel mostuk, fázisszétválasztó papíron (Whatman 1PS) keresztül szűrtük, és a szűrletet bepá-

roltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 1,5/92,5/6 térfogatarányu metanol/etil-acetát/vizes ammónia (sűrűség: 0,89) elegyet használtunk. A terméket etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítottuk. Szilárd anyagként 0,7 g cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 84-85°C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,3 (2H, d), 6,86 (4H, c), 6,72 (2H, d), 4,12 (2H, q), 4,0 (2H, t), 3,47 (4H, m), 3,20 (4H, m), 2,5 (2H, t), 2,1 (2H, m), 1,26 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 68,3 %, H: 7,4 %, N: 11,4 %;

talált: C: 68,1 %, H: 7,4 %, N: 11,1 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 4,24 g 4-(piperazin-1-il)-anizolt és 3,35 g 4-klór-piridin-hidrokloridot alaposan összekevertünk, és a keveréket 7 percig 160-170°C-os fürdőn tartottuk. A lehütéskor kapott szilárd anyagot 75 ml vízben oldottuk, és az oldatot vizes ammónia oldattal meglugosítottuk. A szilárd csapadékot etil-acetátba extraháltuk. A szerves extraktumot vízzel mostuk, fázisszétválasztó papíron (Whatman 1PS) szűrtük, majd bepároltuk. A maradékot etanolból átkristályosítottuk. Szilárd anyagként 1,84 g 4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-anizolt kaptunk; op.: 165-167°C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,3 (2H, d), 6,86 (4H, m), 6,71 (2H, d), 3,78 (3H, s), 3,46 (4H, m), 3,2 (4H, m).

(ii) 1,5 g, az (i) lépésben kapott termék és 30 ml tömény hidrogén-bromid elegyét arton atmoszférában 2,5 órán át 130-135°C-on tartottuk. Az oldatot lehűtöttük, 150 ml vízbe öntöttük, és vizes ammónia oldattal meglugosítottuk. A csapadékot kiszűrtük, vízzel mostuk, majd szárítottuk. Szilárd anyagként 1,36 g 4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenolt kaptunk; op.: 310-312°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,2 (2H, d), 6,8 (4H, m), 6,66 (2H, d), 3,45 (4H, m), 3,08 (4H, m).

26. példa

4-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-fenoxil]-vajsav

0,1 g, a 25. példa szerint kapott termék 0,8 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid oldat és 2 ml etanol elegyével készített oldatát 2 órán át állni hagytuk. Az oldatot bepároltuk, és a maradékot 5 ml vízben oldottuk. Az oldathoz 0,8 ml 1 N vizes sósavoldatot adtunk. A csapadékot kiszűrtük, és vízzel és éterrel mostuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk 305-306 °C-on olvadó szilárd anyagként.

Tömegspektrum: m/e 342 (M+H)<sup>+</sup>.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,0 (2H, d), 6,72 (6H, m), 3,74 (2H, t), 3,3 (4H, m), 2,94 (4H, m), 2,19 (2H, t), 1,72 (2H, m).

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 66,8 %, H: 6,8 %, N: 12,3 %;

talált: C: 67,0 %, H: 6,8 %, N: 12,2 %.

27. példa

5-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-fenoxil]-pentánkarbonsav-etil-észter



A 25. példában leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de 5-bróm-pentánkarbonsav-etil-észterből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet 41 %-os hozammal kaptuk; op.: 79-82°C (etil-acetát/hexán elegyből).

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,2 (2H, d), 6,88 (4H, m), 6,7 (2H, d), 4,13 (2H, q), 3,47 (4H, m), 3,17 (4H, m), 2,36 (2H, m), 1,8 (4H, m), 1,33 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 68,1 %, H: 7,6 %, N: 10,8 %;

talált: C: 68,2 %, H: 7,8 %, N: 10,5 %.

#### 28. példa

5-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi]-pentán-  
karbonsav

A cím szerinti vegyületet a 26. példában leirthez hasonló módon, de a 27. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő 50 %-os hozammal; op.: 237-241°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,2 (2H, d), 6,97 (4H, m), 6,83 (2H, d), 3,69 (2H, t), 3,57 (4H, m), 3,13 (4H, m), 2,27 (2H, t), 1,67 (4H, m).

Tömegspektrum: m/e 356 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0,75 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 65,0 %, H: 7,2 %, N: 11,3 %;

talált: C: 65,0 %, H: 6,9 %, N: 11,1 %.

#### 29. példa

4-[4-(4-Piridil)-piperazin-1-il]-fenoxi-krotonsav-  
-etil-észter

A cím szerinti vegyületet a 25. példában leirtakhoz hasonlóan, de 4-bróm-krotonsav-etil-észterből kiindulva állítottuk elő 3 %-os hozammal; op.: 127-128°C (etil-acetát/hexán elegyből).

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,3 (2H, d), 7,1 (1H, m), 6,9 (4H, m), 6,7 (2H, m), 6,18 (2H, m), 4,66 (2H, m), 4,25 (2H, q), 3,49 (4H, m), 3,2 (4H, m), 1,3 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 368 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 68,6 %, H: 6,9 %, N: 11,4 %;

talált: C: 68,4 %, H: 6,9 %, N: 10,7 %.

### 30. példa

3-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-benzamido]-propionsav-metil-észter

0,473 g 4-[4-piridil]-piperazin-1-il]-benzoil-klorid-hidroklorid szuszpenziójához keverés közben, szobahőmérsékleten 0,195 g 3-amino-propionsav-metil-észter-hidrokloridot és 0,59 ml trietil-amint adtunk. Az elegyet 2 napig kevertük, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk. A terméket 1/9/0,1 térfogatarányu metanol/diklór-metán/vizes ammónia (sűrűség: 0,88) eleggyel eluáltuk. A kapott szilárd anyagot etil-acetátból átkristályosítottuk. 0,2 g cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 197-199°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,19 (2H, d), 7,72 (2H, d), 7,13 (2H, d), 6,90 (2H, d), 3,82 (4H, m), 3,56 (3H, s), 3,48 (6H, m), 2,50 (2H, t).

Tömegspektrum: m/e 369 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{20}H_{24}N_4O_3 \cdot 0,25 H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 64,4 %, H: 6,6 %, N: 15,0 %;

talált: C: 64,3 %, H: 6,6 %, N: 14,9 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 1,63 g 1-(4-piridil)-piperazint 1,05 g 4-bróm-benzoosavval alaposan összekevertünk, és a keveréket 6 órán át  $220^{\circ}C$ -on tartottuk. A kapott üveget lehűtöttük, és 50 ml metanollal eldörzsöltük. Törtfehér szilárd anyagként 4-[ (4-piridil)-piperazin-1-il] -benzoosavat kaptunk; op.:  $>350^{\circ}C$ .

Infravörös spektrum adatai: 1682, 1600, 1514, 1236, 1013  $cm^{-1}$ .

(ii) 4-[ (4-piridil)-piperazin-1-il] -benzoosav 15 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához keverés közben 0,5 ml oxalil-kloridot, majd 1 csepp dimetil-formamidot adtunk. Az elegyet 2 órán át kevertük, ezután szárazra pároltuk. A kapott 4-[ (4-piridil)-piperazin-1-il] -benzoil-kloridot azonnal felhasználtuk.

### 31. példa

3-[ 4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-benzamido] -propionsav

0,062 g, a 30. példa szerint kapott termék 1 ml metanollal készített oldatához 0,17 ml 1 N nátrium-hidroxid oldatot adtunk, és az oldatot 4 napig szobahőmérsékleten tartottuk. Az elegyhez 0,17 ml 1 N sósavoldatot adtunk. 0,052 g cím szerinti vegyületet kaptunk szilárd anyagként; op.:  $>350^{\circ}C$ .

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,96 (2H, d), 3,76 (4H, m), 3,46 (6H, komplex), 2,5 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 355 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0,7 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 62,2 %, H: 6,4 %, N: 15,3 %;

talált: C: 62,3 %, H: 6,4 %, N: 15,3 %.

32. példa

3-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-benzamido]-3-fenil-propionsav-metil-észter

A 30. példában leirtakhoz hasonlóan, de 3-amino-3-fenil-propionsav-metil-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 26 %-os hozammal. A terméket forró etil-acetátos eldörzsölés után szilárd anyagként kaptuk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,6 (1H, d), 8,2 (1H, szs), 7,75 (2H, d), 7,3 (5H, m), 7,0 (2H, d), 6,85 (2H, szs), 5,45 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,45 (8H, m), 2,92 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 445 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 68,9 %, H: 6,4 %, N: 12,4 %;

talált: C: 68,7 %, H: 6,3 %, N: 12,3 %.

33. példa

3-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-benzamido]-3-fenil-propionsav

A 26. példában leirthez hasonlóan, de a 32. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet szilárd anyagként 73 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,61 (1H, d), 8,2 (2H, szs), 7,78 (2H, d), 7,3 (5H, m), 7,0 (2H, d), 6,9 (2H, d), 5,43 (1H, m), 3,45 (8H, m), 2,82 (1H, m).

Tömegspektrum: m/e 431 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 68,3 %, H: 5,9 %, N: 12,8 %;

talált: C: 68,3 %, H: 6,0 %, N: 12,9 %.

#### 34. példa

3-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-benzamido]-vaj-sav-metil-észter

A 30. példában leirtakhoz hasonlóan, de 3-amino-vajsav-metil-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 11 %-os hozammal (etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva), 130-132<sup>o</sup>C-on olvadó szilárd anyagként.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,28 (2H, d), 8,07 (1H, d), 7,77 (2H, d), 7,13 (2H, d), 7,0 (2H, d), 4,36 (1H, m), 3,74 (4H, m), 3,6 (3H, s), 3,48 (4H, m), 2,55 (2H, m), 1,2 (3H, d).

Tömegspektrum: m/e 383 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 65,2 %, H: 6,9 %, N: 14,5 %;

talált: C: 65,3 %, H: 6,8 %, N: 14,4 %.

#### 35. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-2-on-1-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav-metil-észter

0,885 g 4-(4-piridil)-piperazin-2-on 10 ml dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához 0,63 g 35 tömeg %-os

ásványolajos kálium-hidrid diszperziót adtunk keverés közben, és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük.

Az így képződött anionhoz 1,44 g 4-(bróm-acetil)-fenoxi-ecetsav-metil-észtert adtunk, és az elegyet 20 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot 20 ml diklór-metán és 20 ml víz között megoszlatuk. A szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk; a terméket 1/9/0,1 térfogatarányu metanol/diklór-metán/vizes ammónia (sűrűség: 0,88) eleggyel eluáltuk. A terméket etil-acetátból átkristályosítottuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk; op.: 164-165<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,2 (2H, d), 7,97 (2H, d), 7,08 (2H, d), 6,83 (2H, d), 4,93 (4H, d), 4,02 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,7 (2H, m), 3,52 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> képlet alapján:

számított: C: 62,7 %, H: 5,52 %, N: 11,0 %;

talált: C: 62,6 %, H: 5,6 %, N: 10,9 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

4,2 g piperazinont és 7,33 g 4-klór-piridin-hidrokloridot alaposan összekevertünk, és az elegyet 10 percig 200<sup>0</sup>C-on kevertük. Az anyagot lehűlni hagytuk, majd gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk. Eluálúszerként 1/9/0,1 térfogatarányu metanol/metilén-klorid/vizes ammónia (sűrűség: 0,88) elegyet használtunk. Az így kapott szilárd anyagot eta-

nolból átkristályosítottuk. 1,75 g 4-(4-piridil)-piperazin-2-on-t kaptunk; op.: 268-270°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,2 (3H, m), 6,8 (12H, m), 3,85 (2H, s), 3,52 (2H, m), 3,31 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 178 (M+H)<sup>+</sup>.

36. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-2-on-1-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav

A 26. példában leirtakhoz hasonlóan, de a 35. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában, 20 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,22 (2H, d), 7,97 (2H, d), 7,04 (2H, d), 6,89 (2H, d), 4,93 (2H, s), 4,77 (2H, s), 4,07 (2H, s), 3,72 (2H, m), 3,49 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 2,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 55,1 %, H: 5,8 %, N: 10,1 %;

talált: C: 55,1 %, H: 5,3 %, N: 10,6 %.

37. példa

4-[4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-karboxamido]-fenoxi-ecetsav-metil-észter

0,4 g 1-(4-piridil)-piperazin 10 ml diklór-metánnal készített oldatához 0,5 g 4-izocianáto-fenoxi-ecetsav-metil-észter 5 ml diklór-metánnal készített oldatát adtuk. A kapott oldatot 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot etanollal eldörzsöltük. Szilárd anyagként 0,155 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,55 (1H, s), 8,22 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,02 (2H, d), 6,82 (2H, d), 4,72 (2H, s), 3,7 (3H, s), 3,58 (8H, m).

Tömegspektrum: m/e 371 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 58,8 %, H: 6,2 %, N: 14,4 %;

talált: C: 58,7 %, H: 5,8 %, N: 14,8 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

115 ml 2 mólos toluolos foszgén oldatba keverés közben, 75<sup>0</sup>C-on 2,2 g 4-amino-fenoxi-ecetsav-metil-észter 50 ml, előzetesen kalcium-kloriddal szárított etil-acetáttal készített oldatát csepegtettük. A reagens beadagolása után az elegyet 1,5 órán át 75<sup>0</sup>C-on, majd 16 órán át 95-105<sup>0</sup>C-on kevertük. Az oldószer lepárlásakor 2,5 g olajos anyagot kaptunk, amelynek infravörös spektrumában 2273 cm<sup>-1</sup>-nél erős sáv észlelhető.

### 38. példa

4-[(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-karboxamido]-fenoxi-ecetsav

A 26. példában leirtakhoz hasonlóan, de a 37. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában 86 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,45 (1H, s), 8,2 (2H, d), 7,35 (2H, d), 6,35 (4H, m), 4,55 (2H, s), 3,49 (8H, m).

Tömegspektrum: m/e 357 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0,75 H<sub>2</sub>O képlet alapján:



számított: C: 58,5 %, H: 5,8 %, N: 15,2 %;

talált: C: 58,5 %, H: 5,9 %, N: 15,1 %.

39. példa

2-RS-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(2-/4-(4-piri-  
dil)-piperazin-1-il/-acetil)-fenil]-propionsav-metil-észter

296 mg 1-(4-piridil)-piperazin és 0,25 ml trietil-amin 10 ml acetonitrillel készített oldatába 30 perc alatt 382 mg 2-RS-(n-butil-szulfonil-amino)-3-(4-/bróm-acetil/-fenil)-propionsav-metil-észter 8 ml acetonitrillel készített oldatát csepegtettük. Az elegyet további 4 órán át kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a kapott olajos maradékot szilikagélen végzett gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 5:95 és 10:90 között változó térfogatarányú metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. Szilárd anyag formájában 202 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,7 (t, 3H), 1,05-1,4 (m, 4H), 2,55-2,7 (m, 4H), 2,8-3,2 (m, 4H), 3,25-3,4 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 4,1-4,25 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,15 (d, 2H).

Tömegspektrum: m/e 503 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 58,7 %, H: 6,85 %, N: 10,9 %;

talált: C: 58,8 %, H: 6,9 %, N: 10,6 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) M.P. Doyle [J. Org. Chem. 42? 2431 (1977)] és G.H. Cleland [J. Org. Chem. 34? 744 (1969)] módszerével 2-amino-3-(4-acetil-fenil)-propionsav-metil-észtert állítottunk elő.

(ii) 926 mg, az (i) lépés szerinti termék és 0,7 ml trietil-amin 20 ml diklór-metánnal készített oldatába 15 perc alatt 0,6 ml n-butil-szulfonil-kloridot csepegtettünk. A kapott elegyet további 3 órán át kevertük, majd 10 ml vízbe öntöttük, és háromszor 20 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott gumiszerű anyagot szilikagélen végzett gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 40:60 térfogatarányu etil-acetát/hexán elegyet használtunk. Szilárd anyagként 794 mg 2-RS-(n-butil-szulfonil-amino)-3-(4-acetil-fenil)-propionsav-metil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 0,75 (t, 3H), 1,0-1,4 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,8-2,95 (m, 2H), 3,05-3,2 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,1-4,25 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,9 (d, 2H).

Tömegspektrum: m/e 342 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) 822 mg réz(II)-bromid 8 ml etil-acetáttal készített szuszpenzióját visszafolyatás közben forraltuk, és a szuszpenzióba 10 perc alatt az (ii) lépés szerint kapott termék 8 ml kloroformmal készített oldatát csepegtettük. A kapott elegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet lehűtöttük, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A kapott olajos maradékot szilikagélen végzett gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 10:90 és 50:50 térfogatarány között 10 térfogatrészenként növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó etil-acetát/hexán elegyet használ-

tunk. Olaj formájában 387 mg 2-RS-(n-butyl-szulfonil-amino)-3-(4-/bróm-acetil/-fenil)-propionsav-metil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 0,9 (t, 3H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,6-1,75 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,05-3,3 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 4,8 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,95 (d, 2H).

Tömegspektrum: m/e 420/422 (M+H)<sup>+</sup>, Br kontur.

40. példa

2-RS-(n-Butyl-szulfonil-amino)-3-[4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-1-il/-acetil)-fenil]-propionsav

105 mg, a 39. példa szerint kapott termék 4 ml metanollal készített oldatához 0,25 ml 2N nátrium-hidroxid oldatot adtunk, és a kapott oldatot 3 órán át kevertük. Az elegyet betöményítettük, 2 ml vízben oldottuk, és ecetsavval megsavanyítottuk. A kapott oldatot Dynamax C18 201-C 60A típusu reverz fázisu nagynyomású folyadékkromatografáló oszlop-ra vittük fel, és 0,1 % trifluor-ecetsavat tartalmazó viz/acetonitril eleggyel eluáltuk. A tiszta frakciókat fagyasztva szárítottuk. Szilárd anyagként 89 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,8 (t, 3H), 1,15-1,6 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,9-3,05 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 4H), 3,95-4,2 (m, 5H), 4,95 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,0 (d, 2H), 8,35 (d, 2H).

Tömegspektrum: m/e 489 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. 3 CF<sub>3</sub>COOH képlet alapján:  
számított: C: 43,4 %, H: 4,2 %, N: 6,7 %, TFA: 41,2 %;  
talált: C: 43,7 %, H: 4,3 %, N: 6,8 %, TFA: 42,7 %.

41. példa

2-RS-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il-metilén]-fenil-propionsav

2-RS-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il-metilén]-fenil-propionsav-metil-észter 3 ml metanollal készített oldatához 0,3 ml 2N nátrium-hidroxid oldatot adtunk. Az elegyet 3 órán át kevertük, majd betöményítettük. A kapott szuszpenziót 2 ml vízben oldottuk, és ecetsavval megsavanyítottuk. A kapott oldatot Dynamax Cl8 83-201-C 60 A típusu reverz fázisu nagynyomású folyadékkromatográfiás oszlopra vittük fel, és 0,1 % trifluor-ecetsavat tartalmazó víz/acetonitril eleggyel eluáltuk. A tiszta terméket tartalmazó frakciókból fagyasztva szárítással 165 mg cím szerinti vegyületet különítettünk el szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,8 (t, 3H), 1,1-1,6 (m, 4H), 2,65-2,95 (m, 4H), 3,2-3,3 (m, 4H), 3,85-4,0 (m, 4H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,3 (s, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,4 (s, 5H), 8,3 (d, 2H).

Tömegspektrum: m/e 461 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S.H<sub>2</sub>O.2 CF<sub>3</sub>COOH képlet alapján:  
számított: C: 45,9 %, H: 5,1 %, N: 7,9 %;  
talált: C: 45,5 %, H: 4,8 %, N: 7,5 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 6,59 g α,α'-dibróm-p-xilol, 4,76 g N-(difenil-metilén)-glicin-etil-észter és kálium-jodid 120 ml 1,4-dioxánal készített, 10<sup>0</sup>C-ra hűtött oldatába 1 óra alatt 7,45 ml 40 %-os vizes benzil-trimetil-ammónium-hidroxid oldatot adagol-

tunk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, majd 2,5 órán át kevertük. Az elegyet 50 ml víz és 100 ml etil-acetát között megoszlattuk. A szerves fázist elválasztottuk, magnézium-szulfát fölé szűrítettük, és bepároltuk. Az olajos maradékot szilikagél oszlopon végzett gyorskromatográfiával tisztítottuk, eluálószerként 10:90 térfogatarányú éter/hexán elegyet használtunk. Olaj formájában 3,58 g RS-N-(difenil-metilén)-4-(bróm-metil)-fenil-alanin-etil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,5 (t, 3H), 3,0-3,2 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,55-6,65 (m, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,3-7,5 (m, 8H).

Tömegspektrum: m/e 450/452 (M+H)<sup>+</sup> Br kontur.

(ii) 296 mg 1-(4-piridil)-piperazin és 0,14 ml trietil-amin 15 ml acetonitrillel készített meleg oldatához lassu ütemben, 40 perc alatt 409 mg, az (i) lépés szerint kapott termék 5 ml acetonitrillel készített oldatát adtuk. A kapott elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet betöményítettük, és szilikagél oszlopon végzett gyorskromatográfiával tisztítottuk. Eluálószerként 3:97 és 10:90 között változó összetételű metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. Szilárd anyag formájában 305 mg RS-N-(difenil-metilén)-4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il-metilén]-fenil-alanin-etil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,15 (t, 3H), 2,4-2,5 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 4,05-4,15 (m, 3H), 6,65 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,35-7,5 (m, 8H), 8,1 (d, 2H).

Tömegspektrum:  $m/e$  533  $(M+H)^+$ .

(iii) Az (ii) lépés szerint kapott termék 5 ml éterrel készített szuszpenziójához 2,2 ml 1N sósavoldatot adtunk, és a kapott elegyet 1 órán át kevertük. Az elegyet 20 ml éter és 10 ml 1N sósavoldat között megoszlattuk. A savas fázist elválasztottuk, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglugosítottuk, és háromszor 20 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és bepároltuk. Olaj formájában RS-4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il-metilén]-fenil-alanin-etil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 1,1 (t, 3H), 2,4-2,5 (m, 4H), 2,7-2,9 (m, 2H), 3,2-3,25 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 1H), 4,0 (q, 2H), 6,8 (m, 2H), 8,1 (szm, 2H).

Tömegspektrum:  $m/e$  369  $(M+H)^+$ .

(iv) 137 mg, az (iii) lépés szerint kapott termék és 0,11 ml trietil-amin 5 ml tetrahydrofuránnal készített oldathoz 0,75 ml n-butyl-szulfonil-klorid törzsoldatot (0,2 ml n-butyl-szulfonil-klorid 3 ml tetrahydrofuránban oldva) adtunk, és a kapott elegyet 3 órán át kevertük. Az oldószert lepároltuk. A gumyszerű maradékot szilikagél oszlopon végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 5:95 és 10:90 között változó térfogatarányu metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Szilárd anyag formájában 2-RS-(n-butyl-szulfonil-amino)-3-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il-metilén]-fenil-propionsav-etil-észtert kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

42. példa

4-[ (4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-metilén] -fahéjsav

200 mg 4-[ (4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-metilén] -  
-fahéjsav-terc-butyl-észter és 5 ml trifluor-ecetsav elegyét  
2 órán át kevertük. Az oldószert lepároltuk, és az olajos ma-  
radékot vizmentes éterrel eldörzsöltük. Fehér szilárd anyag  
formájában 210 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,05-3,25 (m, 4H),  
3,7-4,1 (szm, 4H), 4,25 (s, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,25 (d, 2H),  
7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,35 (d, 2H).

Tömegspektrum: m/e 324 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 2 CF<sub>3</sub>COOH · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet  
alapján:

számított: C: 49,5 %, H: 4,25 %, N: 7,4 %;

talált: C: 49,1 %, H: 4,2 %, N: 7,1 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen  
állítottuk elő:

(i) A 39. példában leirtakhoz hasonlóan, de 4-(bróm-me-  
til)-fahéjsav-terc-butyl-észterből kiindulva 4-[ (4-/4-piri-  
dil/-piperazin-1-il)-metilén] -fahéjsav-terc-butyl-észtert ál-  
litottunk elő.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,45 (s, 9H), 3,55  
(s, 2H), 6,5 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,55 (d,  
1H), 7,65 (d, 2H), 8,15 (d, 2H).

43. példa

4-[ 2-( /-(4-Piridil)-piperazin-1-il/-2-metil)-ace-  
til] -1,2-difenoxi-diecetsav-dimetil-észter

A 39. példában leirtakhoz hasonlóan, de 4-[(2'-bróm-propionil)-fenilén-1,2-dioxi]-diécetsav-dimetil-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,15 (d, 3H), 2,55-2,7 (m, 4H), 3,2-3,35 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,25 (q, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,15 (d, 2H).

Tömegspektrum: m/e 472 (M+H)<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 1,24 g 3,4-dihidroxi-propiofenon 15 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 3,09 g vízmentes kálium-karbonátot, majd 1,4 ml brómecetsav-metil-észtert adtunk. A kapott elegyet 24 órán át kevertük. Az elegyhez 50 ml vizet adtunk, és az elegyet háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepárooltuk. A gumiszerű anyagot szilikagél oszlopon végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 1:1 térfogatarányu etil-acetát/hexán elegyet használtunk. Olaj formájában 1,79 g 4-propionil-fenilén-1,2-dioxi-diecetsav-dimetil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (MDSO-d<sub>6</sub>): 1,05 (t, 3H), 3,0 (q, 2H), 3,7 (s, 6H), 4,9 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,05 (d,d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H).

Tömegspektrum: m/e 311 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) 1,79 g, az (i) lépés szerint kapott termék 15 ml kloroformmal készített oldatába 0,3 ml bróm 5 ml kloroformmal készített oldatát csepegtettük, és a kapott elegyet 3 órán át



kevertük. Az oldószert lepároltuk. A gumyszerű maradékot szilikagél oszlopon végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálüszerként 2:3 térfogatarányu etil-acetát/hexán elegyet használtunk. 1,95 g 4-[ (2'-bróm-propionil)-fenilén-1,2-dioxi] -diecetsav-dimetil-észtert kaptunk; az anyag állás közben megszilárdult.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 1,75 (d, 3H), 3,7 (s, 6H), 4,9 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 5,8 (q, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,7 (dd, 1H).

Tömegspektrum: m/e 389/391 (M+H)<sup>+</sup> Br kontur.

#### 44. példa

4-[ 2-(/4-Piridil/-piperazin-1-il)-2-metil] -acetyl-1,2-difenoxi-diecetsav

A 40. példában leirtakhoz hasonlóan, de a 43. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 1,4 (d, 3H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,75-3,9 (m, 4H), 4,75-5,0 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,3 (d, 2H).

Tömegspektrum: m/e 444 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{22}H_{25}N_3O_7 \cdot 2,25 CF_3COOH \cdot H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 44,3 %, H: 4,1 %, N: 5,85 %, TFA: 35,7 %;

talált: C: 44,2 %, H: 3,9 %, N: 5,7 %, TFA: 36,2 %.

#### 45. példa

2-S-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[ 4-(3-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-propoxi)-fenil] -propionsav-metil-észter

A 21. példában leirthoz hasonló eljárással, de a megfelelő amino-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,75 (t, 3H), 1,0-1,44 (m, 8H), 1,44-1,64 (m, 1H), 1,75 (szd, 4H), 2,5-3,02 (m, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,85-4,1 (m, 5H), 6,81 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,12 (d, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 518 (M+H)<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagot a 19. példában leirtakhoz hasonló műveletekkel állítottuk elő. Az alábbi (iii) pont szerint előállított 4-(4-/hidroxipropil/-piperidin-1-il)-piridinből tehát az alábbi (i) és (ii) pontban leirt intermedieket állítottuk elő:

(i) 2-S-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-3-[4-(3-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-propoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,18-1,24 (m, 2H), 1,3-1,43 (m, 2H), 1,44-1,65 (m, 1H), 1,65-1,83 (m, 4H), 2,7-2,88 (m, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,92 (t, 4H), 4,14-4,25 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,74 (d, 1H), 8,12 (d, 2H). Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 532 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) 2-S-Amino-3-[4-(3-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-propoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter. NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,03-1,2 (m, 2H), 1,28-1,40 (m, 2H), 1,42-1,62 (m, 1H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,65-2,9 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,45-3,6 (m, 1H), 3,85-3,98 (m, 4H), 6,78 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 8,11 (d, 2H). Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 398 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) 4-(4-/Hidroxi-propil/-piperidin-1-il)-piridin:  
 2,4 g 4-(hidroxi-propil)-piperidin, 10 ml víz és  
 4,6 ml 2,5N nátrium-hidroxid oldat elegyébe keverés és jeges  
 hűtés közben 2,1 g N-(2-karbamoil-etil)-4-ciano-piridinium-  
 -klorid 5 ml vízzel készített oldatát csepegtettük. Az ele-  
 gyet 1 órán át 0-5°C-on kevertük. Az elegyhez 7 ml 2,5N ná-  
 trium-hidroxid oldatot adtunk, és 3 órán át visszafolyatás  
 közben forraltuk. Az elegyet jégfürdőn lehűtöttük; ekkor gu-  
 miszerű anyag vált ki. A vizes fázist leöntöttük, és a gumi-  
 szerű szilárd anyagot 75 ml diklór-metánban oldottuk. Az ol-  
 datot 10 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk,  
 magnézium-szulfát fölözt szárítottuk, és az oldószert lepá-  
 roltuk. A kapott 880 mg gumiszerű szilárd anyagot éterrel  
 eldörzsöltük. Szilárd anyagot kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,0-1,35 (m, 4H),  
 1,35-1,6 (m, 3H), 1,7 (dd, 2H), 2,70-2,88 (dt, 2H), 3,38 (t,  
 2H), 3,89 (szd, 2H), 4,35 (szs, 1H), 6,78 (d, 2H), 8,1 (d,  
 2H).

Tömegspektrum (+CI): 221 (M+H)<sup>+</sup>.

46. példa

2-S-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(3-/1-(4-piri-  
 dil)-piperidin-4-il/-propoxi)-fenil]-propionsav

A 20. példában leirthez hasonló eljárással, de a  
 45. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cim-  
 szerinti vegyületet amorf szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 0,73 (t, 3H),  
 1,0-1,5 (m, 8H), 1,55-1,85 (m, 5H), 2,54-2,78 (m, 3H), 2,9-

3,2 (m, 3H), 3,8-3,98 (m, 3H), 4,15 (szd, 2H), 6,8 (d, 2H),  
7,09 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 8,1 (d, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 504 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 59,9 %, H: 7,5 %, N: 8,1 %;

talált: C: 60,3 %, H: 7,2 %, N: 7,9 %.

47. példa

2-S-(Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(4-/1-(4-piri-  
dil)-piperidin-4-il/-butoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter

A 21. példában leirthez hasonló eljárással, de a megfelelő amino-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (t, 3H), 1,14-1,4 (m, 6H), 1,42-1,7 (m, 5H), 1,7-1,9 (m, 4H), 2,7-3,18 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,9 (szd, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,32 (szs, 1H), 4,82 (szs, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 8,22 (d, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 533 (M+H)<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagot a 19. példában és a 45. példa (iii) pontjában leirtakhoz hasonlóan állítottuk elő. A következő közbenső termékeket állítottuk elő:

(i) 4-(4-/Hidroxi-butyl/-piperidin-1-il)-piridin. NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,97-1,58 (m, 9H), 1,7 (dd, 2H), 2,78 (dt, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,88 (szd, 2H), 4,29 (t, 1H), 6,78 (d, 2H), 8,10 (d, 2H). Tömegspektrum (+CI): 235 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) 2-S-(Benzil-karbonil-amino)-3-[4-(4-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-butoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter. NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,0-1,35 (m, 4H), 1,35-1,60 (m,

3H), 1,62-1,80 (m, 4H), 2,8 (dt, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,85-3,97 (m, 4H), 4,15-4,28 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,74 (d, 1H), 8,11 (d, 2H). Tömegspektrum (+CI): 546 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) 2-S-Amino-3-[4-(4-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-butoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter. NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,05-1,35 (m, 4H), 1,35-1,58 (m, 3H), 1,6-1,8 (m, 4H), 2,65-2,9 (m, 4H), 3,51 (t, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,8-3,98 (m, 4H), 6,78 (dd, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 8,1 (dd, 2H). Tömegspektrum (+CI): 412 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 48. példa

2-S-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(4-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-butoxi)-fenil]-propionsav

A 20. példában leirthez hasonló eljárással, de a 47. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet amorf szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,78 (t, 3H), 1,0-1,6 (m, 11H), 1,6-1,82 (szt, 4H), 2,5-3,04 (m, 6H), 3,8-4,0 (m, 5H), 6,8 (m, 4H), 7,19 (d, 2H), 8,1 (szd, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 518 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S képlet alapján:

számított: C: 62,6 %, H: 7,6 %, N: 8,1 %;

talált: C: 62,4 %, H: 7,8 %, N: 7,9 %.

#### 49-51. példa

A 21. példában leirthez hasonló eljárással, de a megfelelően szubsztituált szulfonil-kloridokból és 2-S-amino-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propi-

onsav-metil-észterből kiindulva állítottuk elő a következő vegyületeket:

49. példa: 2-S-(metil-szulfonil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter. NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,08-1,34 (m, 2H), 1,6-1,85 (m, 5H), 2,6 (s, 3H), 2,7-3,0 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,84-4,2 (m, 5H), 6,80 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 8,12 (d, 2H). Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 462 (M+H)<sup>+</sup>.

50. példa: 2-S-(benzil-szulfonil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter. NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,05-1,28 (m, 2H), 1,57-1,82 (m, 5H), 2,68-2,95 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,8-4,15 (m, 7H), 6,79 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,79 (szd, 1H), 8,1 (d, 2H). Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 538 (M+H)<sup>+</sup>.

51. példa: 2-S-(4-metil-fenil-szulfonil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter. NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,1-1,33 (m, 2H), 1,6-1,88 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,6-2,75 (dd, 1H), 2,75-2,92 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,8-4,1 (m, 5H), 6,76 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,32 (d, 1H). Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 538 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 52-54. példa

A 20. példában leirt eljárással, de a 49-51. példa szerinti vegyületekből kiindulva állítottuk elő a következő vegyületeket:

52. példa: 2-S-(metil-szulfonil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav. NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,05-1,35 (m, 2H), 1,6-1,95 (m, 5H), 2,61 (s, 3H), 2,65-3,1 (m, 4H), 3,88-4,1 (m, 5H), 6,84 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 8,14 (d, 2H). Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 448 (M+H)<sup>+</sup>.

53. példa: 2-S-(benzil-szulfonil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav. NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 1,07-1,35 (m, 2H), 1,60-1,88 (m, 5H), 2,7-3,2 (m, 4H), 3,85-4,25 (m, 7H), 6,87 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,13-7,45 (m, 7H), 8,15 (d, 2H). Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 524 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 62,1 %, H: 6,5 %, N: 7,8 %;

talált: C: 61,8 %, H: 6,8 %, N: 7,6 %.

54. példa: 2-S-(4-metil-fenil-szulfonil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav-litiumsó. NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 1,15-1,38 (m, 2H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,82-2,0 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,65-2,8 (dd, 1H), 2,85-2,95 (dd, 1H), 3,14 (t, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 4,18 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 8,15 (d, 2H). Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 536 (M+Li)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SLi képlet alapján:

számított: C: 63,5 %, H: 6,1 %, N: 7,9 %;

talált: C: 63,2 %, H: 6,5 %, N: 7,9 %.

55. példa

2-S-(Pentanoil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter

640 mg 2-S-amino-4-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav-metil-észter és 0,7 ml trietil-amin 17 ml diklór-metánnal készített oldatába szobahőmérsékleten 0,25 ml valeril-kloridot csepegtettünk. A reakcióelegyet 5 órán át kevertük, majd 20 ml diklór-metánnal hígítottuk, 20 ml vízzel és 10 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, és magnézium-szulfát fölött szárítottuk. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 1:9 térfogatarányu metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Gumyszerű anyagként 660 mg cim szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,81 (t, 3H), 1,05-1,3 (m, 4H), 1,3-1,45 (m, 2H), 1,60-1,85 (m, 5H), 2,04 (t, 2H), 2,7-3,0 (m, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,35-4,48 (m, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,18 (d, 1H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 468 (M+H)<sup>+</sup>.

56. példa

2-S-(Pentanoil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észter

Az 55. példában leirthez hasonlóan állítottuk elő a megfelelő amino-észterből kiindulva a cim szerinti anyagot.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,8 (t, 3H), 1,05-1,45 (m, 6H), 1,83 (dd, 2H), 1,9-2,1 (m, 1H), 2,04 (t, 2H), 2,7-3,0 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,82 (d, 2H), 3,96 (d, 2H),



4,35-4,48 (m, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,17 (d, 1H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 454 (M+H)<sup>+</sup>.

57. példa

2-S-(Pentanoil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav

A 20. példában leirtohoz hasonló eljárással, de az 55. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,8 (t, 3H), 1,08-1,3 (m, 4H), 1,3-1,45 (m, 2H), 1,6-1,87 (m, 5H), 2,05 (t, 2H), 2,7-3,05 (m, 4H), 3,9-4,05 (m, 4H), 4,3-4,43 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,12 (szd, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 454 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 63,8 %, H: 8,0 %, N: 8,6 %;

talált: C: 63,1 %, H: 7,8 %, N: 8,3 %.

58. példa

2-S-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-3-[4-(2-/1-(4-piridil)-piperidin-4-il/-etoxi)-fenil]-propionsav

A 20. példában leirtohoz hasonló eljárással, de a 35. példa (i) lépése szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,1-1,35 (m, 2H), 1,6-1,9 (m, 5H), 2,65-3,1 (m, 4H), 3,85-4,2 (m, 5H), 4,96 (s, 2H), 6,75-6,9 (m, 4H), 7,14 (d, 2H), 7,2-7,35 (m, 5H), 7,5 (d, 1H), 8,1 (d, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 504 (M+H)<sup>+</sup>.

59. példa

2-S-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[3-(N-metil-N-4-piridil)-amino-propoxil]-fenil-propionsav-metil-észter

A 19. példában leirtakhoz hasonló eljárással, de 2-S-amino-3-[3-(N-metil-N-4-piridil)-amino-propoxil]-fenil-propionsav-metil-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 0,89 (t, 3H), 1,25-1,4 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 2H), 2,0-2,15 (m, 2H), 2,80 (dd, 2H), 2,9-3,15 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 4,28-4,38 (m, 1H), 6,57 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 8,14 (d, 2H).

Tömegspektrum (CI<sup>+</sup>): 464 (M+H)<sup>+</sup>.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 19. példa (i) lépésében leirtakhoz hasonló eljárással, de N-metil-N-(4-piridil)-amino-propanolból és N-(terc-butoxi-karbonil)-S-tirozin-metil-észterből kiindulva 2-S-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[3-N-metil-N-(4-piridil)-amino-propoxil]-fenil-propionsav-metil-észtert állítottunk elő gumyszerű anyag formájában.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (s, 9H), 2,0-2,15 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 4,54 (szd, 1H), 4,98 (szd, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 8,17 (d, 2H).

(ii) 500 mg, az (i) lépés szerint kapott termék és 4 ml 5 mólos metanolos hidrogén-klorid oldat elegyét 16 órán át

szobahőmérsékleten kevertük, majd az oldószert lepároltuk. A megfelelő aminovegyületet kaptuk dihidroklorid só formájában, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

60. példa

2-S-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[3-(N-4-piridil-N-metil)-amino-propoxil]-fenil-propionsav

A 20. példában leirthez hasonló eljárással, de az 59. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 0,8 (t, 3H), 1,1-1,28 (m, 2H), 1,28-1,55 (m, 2H), 2,0-2,15 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 3H), 2,93-3,08 (dd, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 3,9-4,05 (m, 3H), 6,86 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 8,15 (d, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 450 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 2H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 54,4 %, H: 7,2 %, N: 8,6 %;

talált: C: 53,9 %, H: 6,9 %, N: 8,4 %.

61. példa

3-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észter

A 19. példában leirthez hasonló eljárással, de 3-amino-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észter-dihidrokloridból kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 0,84 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,4-1,55 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 2H), 1,97 (szd, 2H), 2,02-2,2 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,88 (d, 2H), 3,0 (dt,

2H), 3,67 (s, 3H), 3,84 (d, 2H), 4,0 (szd, 2H), 4,85 (q, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 8,25 (d, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 490 (M+H)<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) Sós jégfürdőn lehűtött 50 ml metanolhoz 4,3 ml tio-  
nil-kloridot adtunk. Az elegyhez 9,7 g 3-amino-3-(4-hidroxi-  
-fenil)-propionsavat adtunk, az elegyet szobahőmérsékletre  
hagytuk melegedni, majd 2 órán át visszafolytatás közben for-  
raltuk. Az oldószert vákuumban lepároltuk. 12,8 g gumyszerű  
szilárd anyagot kaptunk, amit további tisztítás nélkül hasz-  
náltunk fel. 5,75 g így kapott gumyszerű szilárd anyag, 6,2 g  
kálium-hidrogén-karbonát és 20 ml víz elegyéhez keverés köz-  
ben 5,8 g di-terc-butyl-dikarbonát 50 ml diklór-metánnal ké-  
szített oldatát adtunk. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékle-  
ten kevertük. A szerves fázist elválasztottuk, 10 ml vízzel,  
10 ml 1N sósavoldattal, 10 ml telített vizes nátrium-hidro-  
gén-karbonát-oldattal, majd 10 ml vízzel mostuk, magnézium-  
-szulfát fölött szárítottuk, végül az oldószert lepároltuk.  
Szilárd anyagként 3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-(4-hidr-  
oxi-fenil)-propionsav-metil-észtert kaptunk; op.: 119-120°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,34 (s, 9H), 2,54-  
2,78 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 4,7-4,9 (q, 1H), 6,67 (d, 2H),  
7,08 (d, 2H), 7,28 (szd, 1H), 9,24 (szs, 1H).

(ii) A 19. példa (i) lépésében leirthez hasonló eljárás-  
sal, de az (i) lépés szerinti termékből kiindulva 3-(terc-  
-butoxi-karbonil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-

-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észtert állítottunk elő gumi-szerű anyag formájában.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 1,33-1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,95 (szd, 2H), 1,95-2,15 (m, 1H), 2,7-3,0 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,80 (d, 2H), 3,95 (szd, 2H), 4,95-5,1 (m, 1H), 5,25-5,40 (m, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 8,25 (d, 2H).

(iii) 550 mg, az (ii) lépés szerinti termék és 4 ml 5 M metanolos hidrogén-klorid oldat elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert lepároltuk. Hab formájában 3-amino-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észter-dihidrokloridot kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 1,23-1,45 (m, 2H), 1,92 (szd, 2H), 2,05-2,25 (m, 1H), 3,0-3,25 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 4,2 (szd, 2H), 4,54 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 8,10 (d, 2H).

62. példa

3-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav

A 20. példában leirthez hasonló eljárással, de a 61. példa szerinti terméket használva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 0,78 (t, 3H), 1,05-1,3 (m, 2H), 1,3-1,57 (m, 4H), 1,98 (szd, 2H), 2,1-2,33 (m, 1H), 2,45-2,85 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,89 (d, 2H), 4,25 (szd, 2H), 4,68 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 8,14 (d, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 490 (M+H)<sup>+</sup>.

63. példa

3-(4-Metil-fenil-szulfonil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észter

A 19. példában leirthez hasonló eljárással, de a 61. példa (iii) lépése szerinti termékből és p-toluol-szulfonil-kloridból kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 1,34-1,55 (m, 2H), 1,95 (d, 2H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,62-3,05 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,78 (d, 2H), 3,96 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,65 (szs, 1H), 6,7 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,25 (d, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 524 (M+H)<sup>+</sup>.

64. példa

2-R-(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észter

A 19. példában leirthez hasonló eljárással, de 2-R-amino-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 0,88 (t, 3H), 1,2-1,7 (m, 6H), 1,96 (d, 2H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,7-2,83 (m, 2H), 2,85-3,15 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 3,96 (d, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,85 (szd, 1H), 6,7 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 8,25 (szd, 2H).

Tömegspektrum (+FAB, MeOH/NBA): 490 (M+H)<sup>+</sup>.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 19.a példa (i) lépésében leirthez hasonló eljárással, de N-(terc-butoxi-karbonil)-S-tirozin-metil-észterből kiindulva 2-R-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észtert állítottunk elő gumi formájában.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (s, 9H), 1,36-1,55 (m, 2H), 1,96 (szd, 2H), 2,0-2,15 (m, 1H), 2,95 (dt, 2H), 3,03 (d, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,81 (d, 2H), 3,95 (szd, 2H), 4,52 (szd, 1H), 4,95 (szd, 1H); 6,70 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 8,24 (d, 2H).

(ii) Az 59. példa (ii) lépésében leirthez hasonló eljárással, de az (i) lépés szerinti termékből kiindulva 2-R-amino-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav-metil-észter-dihidrokloridot állítottunk elő hab formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>/CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 1,26-1,48 (m, 2H), 1,96 (szd, 2H), 2,1-2,3 (m, 1H), 3,09 (dd, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,84 (d, 2H), 4,15-4,3 (m, 3H), 6,88 (d, 2H), 7,14 (m, 4H), 8,14 (d, 2H).

#### 65. példa

2-R--(n-Butil-szulfonil-amino)-3-[4-(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-propionsav

A 20. példában leirtakat követve, de a 64. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,75 (t, 3H), 1,03-1,45 (m, 6H), 1,87 (d, 2H), 1,95-2,2 (m, 1H), 2,45-2,78 (m, 3H), 2,88-3,08 (m, 3H), 3,82 (d, 2H), 3,8-3,95 (m, 1H), 4,05

(szd, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 8,13 (szs, 2H).

Tömegspektrum (-FAB, MeOH/NBA): 474 (M-H)<sup>-</sup>.

Elemzés a C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 2,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 55,4 %, H: 7,3 %, N: 8,1 %;

talált: C: 55,1 %, H: 6,8 %, N: 7,8 %.

66. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-2,6-diklór-fenoxi-ecetsav-metil-észter

Az 5. példában leírtakat követtük a következő eltérésekkel: 4-(bróm-acetil)-2,6-diklór-fenoxi-ecetsav-metil-észterből indultunk ki, az elegyet csak 6 órán át kevertük, és a tisztításhoz szilikagélen végzett gyorskromatografálást használtunk. Eluálószerként kezdetben diklórmetánt, majd rendre 2, 3, 4 és 5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet alkalmaztunk. A megfelelő frakciókat vákuumban betöményítettük, és a maradékot metanolból átkristályosítottuk. A cím szerinti vegyületet 24 %-os hozammal kaptuk halvány narancsszinű szilárd anyag formájában; op.: 149-150°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,14 (2H, d), 8,06 (2H, s), 6,81 (2H, d), 4,82 (2H, s), 4,05 (0,5H, sz), 3,94 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,32 (4H, t), 3,18 (1,5H, s), 2,64 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 438 (M+H)<sup>+</sup>, 2xCl kontur.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 CH<sub>3</sub>OH képlet alapján:

számított: C: 54,1 %, H: 5,1 %, N: 9,2 %;

talált: C: 53,7 %, H: 5,4 %, N: 8,9 %.



A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 1,32 g 50 tömeg %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót argon atmoszférában hexánnal többször mostunk. Az olajmentes maradékot 10 ml vízmentes dimetil-formamidban szuszpendáltuk, és keverés és jeges hűtés közben 5,13 g 3,5-diklór-4-hidroxi-acetofenon 15 ml vízmentes dimetil-formamidral készített oldatát csepegtettük be. A keverést még 30 percig folytattuk, majd az elegybe 3,06 ml brómecetsav-metil-észtert csepegtettük, és a kapott elegyet további 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A reakcióelegyet vízhez adtuk, és az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháltuk. A szerves fázisokat magnézium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk. A maradékot 250 ml hexánból átkristályosítottuk. Fehér kristályok formájában 4,25 g 4-acetil-2,6-diklór-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 8,00 (2H, s), 4,80 (2H, s), 3,73 (3H, s), 2,59 (3H, s).

(ii) 4,16 g, az (i) lépés szerinti termék 40 ml kloroformmal készített oldatába 25°C-on, keverés közben, 15 perc alatt 0,77 ml bróm 10 ml kloroformmal készített oldatát csepegtettük. A hőmérsékletet 1 órára 40°C-ra növeltük, majd az elegyet még 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert vákuumban lepároltuk. Az olajos maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként diklór-metánt használtunk. A kapott kristályos szilárd anyagot metanolból átkristályosítottuk. 1,88 g 4-(bróm-acetil)-

-2,6-diklór-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk fehér kristályok formájában; op.: 89-90<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,06 (2H, s), 4,93 (2H, s), 4,82 (2H, s), 3,72 (3H, s).

Tömegspektrum: m/e 355/357 (M+H)<sup>+</sup>, 1 Br kontur.

Elemzés a C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 37,1 %, H: 2,3 %;

talált: C: 36,8 %, H: 2,4 %.

67. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-3-metil-fenoxi-ecetsav-metil-észter

Az 5. példában leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de 4-(bróm-acetyl)-3-metil-fenoxi-ecetsav-metil-észterből indulunk ki. A tisztítást szilikagélen végzett gyorskromatográfiával kezdtük, eluálószerként 0-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. A tisztítást semleges alumínium-oxidon végzett gyorskromatográfiával folytattuk, eluálószerként először diklór-metánt, majd 1 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A cím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kaptuk 9 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,15 (2H, d), 7,38 (1H, d), 6,82 (4H, m), 4,88 (2H, s), 3,75 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,32 (4H, t), 2,61 (4H, t), 2,43 (3H, s).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O · 0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> képlet alapján:

számított: C: 63,1 %, H: 6,5 %, N: 10,5 %;

talált: C: 62,6 %, H: 6,6 %, N: 10,2 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 4,8 g 4-hidroxi-2-metil-acetofenon, 5,3 g vízmentes kálium-karbonát, 3,55 ml brómecetsav-metil-észter és 100 ml vízmentes aceton elegyét 2 napig kevertük. Az elegyet szűrtük, és az oldószert lepároltuk. Kristályos szilárd anyagként 6,6 g 4-acetil-3-metil-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk; op.: 49-50°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,84 (1H, d), 6,83 (2H, m), 4,87 (2H, s), 3,71 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,45 (3H, s).

(ii) A 76. példa (ii) lépésében leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de a fenti (i) lépés szerinti termékből indultunk ki. A tisztításhoz szilikagélen végzett gyorskromatografálást alkalmaztunk, eluálószerként 10-17,5 térfogat %-os etil-acetát/hexán elegyeket használtunk. Etanolos átkristályosítás után fehér tükrisztályokként 4-(bróm-acetil)-3-metil-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk 35 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,90 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,88 (1H, d), 4,90 (2H, s), 4,78 (2H, s), 3,71 (3H, s), 2,43 (3H, s).

68. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-2-metil-fenoxi-ecetsav-metil-észter és 4-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-2-metil-fenoxi-ecetsav-etil-észter 3:2 arányu elegye

3,33 g 4-acetil-2-metil-fenoxi-ecetsav-metil-észter, 7,0 g réz(II)-bromid és 50 ml etil-acetát elegyét 18

órán át forrásban lévő vízfürdőn melegítettük. Szűrés után az oldószert lepároltuk, és a szilárd maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 10 térfogat %-os etil-acetát/hexán elegyet használtunk. A kapott törtfehér szilárd anyagot etanolból átkristályosítottuk. 2,37 g fehér tükrisztályos anyagot kaptunk, ami NMR spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) alapján 4-(bróm-acetil)-2-metil-fenoxi-ecetsav-metil-észter és 4-(bróm-acetil)-2-metil-fenoxi-ecetsav-etil-észter elegye volt. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használtuk. 2,45 g 1-(4-piridil)-piperazin 50 ml acetonitril-lel készített oldatához keverés közben, részletekben 2,25 g, a fentiek szerint kapott elegyet adtunk, és az elegyet 18 órára át kevertük. A reakcióelegyet szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A kapott narancsszinű olajat szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként diklórmetánt, majd 3 térfogat %-os metanol/diklórmetán elegyet használtunk. 0,87 g cím szerinti vegyületkeveréket kaptunk 136-138<sup>o</sup>C-on olvadó szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,04 (2H, d), 7,85 (1H, d), 7,82 (1H, s), 6,95 (1H, d), 6,81 (2H, d), 4,96 és 4,93 (2H, s,s), 4,18 (0,7H, q), 3,84 (2H, s), 3,72 (1,7H, s), 3,30 (4H, t), 2,60 (4H, t), 2,25 (3H, s), 1,21 (1,3H, t).  
Metil- és etil-észter arány: 3:2.

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup> (metil-észter), 398 (M+H)<sup>+</sup> (etil-észter).

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (3:2) képlet alapján:  
számított: C: 66,1 %, H: 6,6 %, N: 10,8 %;  
talált: C: 65,8 %, H: 6,7 %, N: 10,5 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 5 g 4-hidroxi-3-metil-acetofenon, 3,70 ml brómcet-sav-metil-észter, 5,52 g vízmentes kálium-karbonát és 100 ml aceton elegyét 66 órán át kevertük. Az elegyet szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A kapott olajos anyag állás közben kristályosodott. 7,2 g 4-acetil-2-metil-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk; op.: 51-53°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,79 (1H, s), 7,77 (1H, d), 6,94 (1H, d), 4,93 (2H, s), 3,71 (3H, s), 2,50 (3H, s + DMSO), 2,24 (3H, s).

69. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-3-metoxi-fenoxi-ecetsav-metil-észter és 4-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-3-metoxi-fenoxi-ecetsav-etil-észter 3:1 arányu elegye

A 68. példában leírtakat követtük, de 4-acetil-3-metoxi-fenoxi-ecetsav-metil-észterből indultunk ki. Az anyagot szilikagélen gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként diklór-metánt használtunk. 4-(Bróm-acetyl)-3-metoxi-fenoxi-ecetsav-metil-észter és 4-(bróm-acetyl)-3-metoxi-fenoxi-ecetsav-etil-észter elegyét kaptuk 60 %-os hozammal; op.: 84-86°C. Ezt az elegyet a 68. példában leírtak szerint kezeltük, majd az anyagot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként 1-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. A cím szerinti termékelegyet kaptuk 24 %-os hozammal, szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,13 (2H, d), 7,63 (1H, d), 6,80 (2H, d), 6,67 (1H, d), 6,59 (1H, dd), 4,90 és 4,88 (2H, 2s), 4,18 (0,5H, q), 3,88 (3H, s), 3,75 (2H, s), 3,71 (2,3H, s), 3,32 (4H, t), 2,62 (4H, t), 1,22 (0,7H, t).  
Metil-észter/etil-észter arány: 3:1.

Tömegspektrum: m/e 400 (M+H)<sup>+</sup>, metil-észter; 414 (M+H)<sup>+</sup>, etil-észter

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (3:1) képlet alapján:  
számított: C: 63,3 %, H: 6,5 %, N: 10,4 %;  
talált: C: 63,1 %, H: 6,5 %, N: 10,3 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 68. példa (i) pontjában leirtakhoz hasonlóan járunk el, de 4-hidroxi-2-metoxi-acetofenonból indultunk ki. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük. Fehér szilárd anyagként 4-acetil-3-metoxi-fenil-e-cetsav-metil-észtert kaptunk 91 %-os hozammal; op.: 95-96°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,64 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,60 (1H, dd), 4,91 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,72 (3H, s), 2,49 (3H, s).

70. példa

2,2'-[4-(2-/4-(4-Piridil)-piperazin-1-il/-acetil)-fenilén-1,3-dioxi]-diecetsav-dimetil-észter és 2,2'-[4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-1-il/-acetil)-fenilén-1,3-dioxi]-diecetsav-dietil-észter 1:1 arányu elegye

A 68. példában leirtakhoz hasonlóan, de 2,2'-[4-(4-acetil)-fenilén-1,3-dioxi]-diecetsav-dimetil-észterből kiindulva, és az anyagot szilikagélen gyorskromatografálással

tisztítva (eluálószer: diklór-metán) 2,2'-[4-(bróm-acetil)-fenilén-1,3-dioxi]-diecetsav-dimetil-észter és 2,2'-[4-(bróm-acetil)-fenilén-1,3-dioxi]-diecetsav-dietil-észter elegyét állítottuk elő 28 %-os hozammal. Ezt az elegyet a 68. példában leírtak szerint kezeltük, majd szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként 1-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. A cím szerinti termékelegyet kaptuk szilárd anyag formájában 44 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,14 (2H, d), 7,63 (1H, d), 6,82 (2H, d), 6,65 (2H, d), 4,96 és 4,93 (2H, 2s), 4,49 és 4,47 (2H, 2s), 4,20 (2H, m), 3,91 (2H, s), 3,75 és 3,71 (3H, 2s), 3,32 (4H + H<sub>2</sub>O), 2,61 (4H, t), 1,23 (3H, m).  
Metil-észter/etil-észter arány: 1:1.

Tömegspektrum: m/e 458 (M+H)<sup>+</sup> dimetil-éster; 486 (M+H)<sup>+</sup> dietil-észter.

Elemzés a C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> : C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (1:1). H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 60,0 %, H: 6,3 %, N: 8,7 %;

talált: C: 60,3 %, H: 6,2 %, N: 8,5 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 68. példa (i) lépésében leírtakhoz hasonlóan jártunk el, de 2,4-dihidroxi-acetofenonból indultunk ki, és 2,4 ekvivalens brómecetsav-metil-észtert és 2,4 ekvivalens vízmentes kálium-karbonátot használtunk. Az elegy bepárlása és a maradék 1:1 térfogatarányu dietil-éter/hexán eleggyel való eldörzsölése után 2,2'-[4-acetil-fenilén-1,3-dioxi]-diecet-

sav-dimetil-észtert kaptunk 82 %-os hozammal, fehér szilárd anyag formájában. Op.: 119-120°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,64 (1H, d), 6,56 (2H, m), 4,99 (2H, s), 4,90 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,71 (3H, s), 2,57 (3H, s).

71. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-2,6-diklór-fenoxi-ecetsav-dihidroklorid

190 mg, a 66. példa szerinti termék 1,7 ml dioxánal klészített oldatához 1,7 ml 1N sósavoldatot adtunk, és az elegyet 1,5 órán át 100°C-on tartottuk. Az elegyet lehűtöttük, vízzel hígítottuk, és fagyasztva szárítottuk. A szilárd maradékot kevés etanollal kezeltük. 120 mg cim szerinti vegyületet kaptunk fehér szilárd anyagként; op.: 174-176°C.

NMR spektrum adatai (D<sub>2</sub>O): 8,42 (2H, d), 8,26 (2H, s), 7,41 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,98 (2H, s), 4,34 (4H, t), 3,90 (4H, t), 7,41 (2H, d), 5,24 (2H, s), 4,98 (2H, s), 4,34 (4H, t), 3,90 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 424 (M+H)<sup>+</sup>, 2xCl kontur.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. 2 HCl. H<sub>2</sub>O képlet alapján:  
számított: C: 44,4 %, H: 4,5 %, N: 8,2 %;  
talált: C: 44,8 %, H: 4,2 %, N: 8,1 %.

72-75. példa

A 71. példában leirtakhoz hasonlóan állítottuk elő a következő vegyületeket a 63-66. példa szerinti termékekből:

72. példa: 4-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-3-metil-fenoxi-ecetsav-dihidroklorid



Ezt a vegyületet a 67. példa szerinti termékből állítottuk elő 78 %-os hozammal; op.: 242-244°C.

NMR spektrum adatai (D<sub>2</sub>O): 8,38 (2H, d), 8,00 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,14 (1H, s), 7,10 (1H, d), 5,12 (2H, s), 4,97 (2H, s), 4,30 (4H, szs), 3,84 (4H, szs), 2,75 (3H, s).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 2 HCl · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:  
számított: C: 53,4 %, H: 5,3 %, N: 9,3 %;  
talált: C: 53,2 %, H: 5,8 %, N: 8,8 %.

73. példa: 4-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-2-metil-fenoxi-ecetsav-dihidroklorid

Ezt a vegyületet a 68. példa szerinti termékből állítottuk elő 98 %-os hozammal; op.: 259-263°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): 8,46 (2H, d), 7,95 (2H, m), 7,38 (2H, d), 7,15 (1H, d), 5,17 (2H, s), 5,00 (2H, s), 4,19 (4H, s), 3,62 (4H, s), 2,39 (3H, s).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 2 HCl · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:  
számított: C: 53,5 %, H: 5,8 %, N: 9,4 %;  
talált: C: 53,6 %, H: 5,7 %, N: 9,5 %.

74. példa: 4-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-3-metoxi-fenoxi-ecetsav-dihidroklorid

Ezt a vegyületet a 69. példa szerinti termékből állítottuk elő 69 %-os hozammal; op.: 168-170°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 8,36 (2H, d), 7,93 (1H, d), 7,28 (2H, d), 6,76 (1H, d), 6,72 (1H, dd), 4,86

(2H, s), 4,78 (2H, s), 4,08 (4H, szs), 3,98 (3H, s), 3,54 (4H, szs).

Tömegspektrum: m/e 386 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·2 HCl·2 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 48,7 %, H: 5,9 %, N: 8,5 %;

talált: C: 48,5 %, H: 5,7 %, N: 8,3 %.

75. példa: 2,2'-(4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenilén-1,3-dioxil)-diacetsav-dihidroklorid

Ezt a vegyületet a 70. példa szerinti termékből állítottuk elő 79 %-os hozammal; op.: 25-258<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (D<sub>2</sub>O): 8,39 (2H, d), 8,18 (1H, d), 7,48 (2H, d), 6,94 (1H, dd), 6,76 (1H, d), 5,18 (2H, s), 5,09 (2H, s), 5,01 (2H, s), 4,29 (4H, sz), 3,34 (4H, sz).

Tömegspektrum: M<sub>6e</sub> 430 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·2 HCl·0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 49,5 %, H: 5,3 %, N: 8,2 %;

talált: C: 49,4 %, H: 5,3 %, N: 7,8 %.

76. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-2,6-di-terc-butyl-fenoxi-ecetsav

241 mg 4-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-2,6-di-terc-butyl-fenoxi-ecetsav-metil-észter 2,0 ml dioxánal készített oldatához 1N sósavoldatot adtunk, és az elegyet 20 órán át 100<sup>o</sup>C-on tartottuk. Az elegyet lehűtöttük, vízzel hígítottuk, szűrtük, és a szűrletet fagyasztva szárítottuk. A szilárd maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 60:20:10:35 térfogatarányu toluol/etil-acetát/ammónia (sűrűség: 0,88)/etanol elegyet

használtunk. A kivánt terméket tartalmazó frakciókat bepároltuk, a maradékhoz dioxánt adtunk, az elegyet szűrtük, a szűrletet vízzel hígítottuk, és fagyasztva szárítottuk. A kapott fehér habot 55°C-on szárítottuk. 90 mg cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,16 (2H, d), 7,97 (2H, s), 6,84 (2H, d), 4,22 (2H, s), 3,86 (2H, s), 3,37 (4H, t), 2,64 (4H, t), 1,39 (18H, s).

Tömegspektrum: m/e 468 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 64,4 %, H: 8,2 %, N: 8,3 %;

talált: C: 64,6 %, H: 7,9 %, N: 7,9 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 66. példa (i) lépésében leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de 2,5-di-terc-butyl-4-hidroxi-acetofenonból indultunk ki. Az etil-acetátos extraktumokból barna olajat különítettünk el. Ezt az anyagot szilikagélen gyorskromatografáltuk, eluálószerként hexánt, majd 2 térfogat %-os etil-acetát/hexán elegyet, végül 5 térfogat %-os etil-acetát/hexán elegyet használtunk. Olaj formájában 4-acetil-2,6-di-terc-butyl-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk 50 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,84 (2H, s), 4,38 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,55 (3H, s), 1,40 (18H, s).

Tömegspektrum: m/e 321 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 71,2 %, H: 8,8 %;

talált: C: 71,5 %, H: 9,0 %.

(ii) 4,91 g, az (i) lépés szerinti termék, 6,82 g réz(II)-bromid és 45 ml etil-acetát elegyét 24 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet lehülés után szűrtük, és a szűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 5 térfogat %-os etil-acetát/hexán elegyet használtunk. Olaj formájában 4,98 g 4-(bróm-acetil)-2,6-di-terc-butil-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,90 (2H, s), 4,92 (2H, s), 4,40 (2H, s), 3,76 (3H, s), 1,41 (18H, s).

(iii) Az 5. példában leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de az (ii) lépés szerinti termékből indultunk ki. Az anyagot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként diklór-metánt, majd 2-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. A kapott szilárd anyagot éterrel eldörzsöltük. 4-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-2,6-di-terc-butil-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk 33 %-os hozammal; op.: 140-142<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,97 (2H, s), 6,82 (2H, d), 4,39 (2H, s), 3,85 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,33 (4H, t), 2,64 (4H, t), 1,39 (18H, s).

Tömegspektrum: m/e 482 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 69,8 %, H: 8,2 %, N: 8,7 %;

talált: C: 69,7 %, H: 8,6 %, N: 8,1 %.

77. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-benzoe-  
sav-etil-észter

Az 5. példában leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de 4-(bróm-acetil)-benzoesav-etil-észterből indultunk ki. A terméket metanolból átkristályosítottuk. A cím szerinti vegyületet 32 %-os hozammal kaptuk halványsárga kristályok formájában; op.: 147-149<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,14 (2H, d), 8,08 (4H, q), 6,78 (2H, d), 4,35 (4H, q, AB-kontur), 3,98 (2H, s), 3,31 (4H, t), 2,63 (4H, t), 1,35 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 354 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 68,0 %, H: 6,6 %, N: 11,9 %;

talált: C: 68,0 %, H: 6,5 %, N: 11,7 %.

78. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-benzoesav-nátriumsó

353 mg, a 77. példa szerinti termék 5 ml metanollal készített szuszpenziójához keverés közben 3 ml 1 N nátrium-hidroxid oldatot adtunk. 2 óra elteltével a krémszinű szilárd anyagot elkülönítettük, kevés metanollal mostuk, és szárítottuk. 240 mg cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: >300<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,15 (2H, d), 8,05 (4H, t, AB kontur), 6,85 (2H, d), 3,97 (2H, s), 3,38 (4H, t), 2,65 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 348 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 61,4 %, H: 5,3 %, N: 11,9 %;

talált: C: 61,3 %, H: 5,2 %, N: 11,7 %.

79. példa

2-[4-(2-/4-(4-Piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenoxi]-izovajsav-dihidrobromid

50 mg 2-[4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenoxi]-izovajsav-metil-észter, 0,74 ml 48 tömeg/térfogat %-os hidrogén-bromid, 1 ml dioxán és 3 ml víz elegyét 4 órán át 95°C-on tartottuk. Az oldatot lehűtöttük, vízzel hígítottuk, és fagyasztva szárítottuk. 40 mg cím szerinti vegyületet kaptunk halványsárga szilárd anyag formájában; op.: 163-167°C.

NMR spektrum adatai (D<sub>2</sub>O): 8,40 (2H, d), 8,16 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,21 (2H, d), 5,21 (2H, s), 4,32 (4H, sz), 3,84 (4H, szt), 1,86 (6H, s).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>. 2 HBr. 2 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 43,3 %, H: 5,3 %, N: 7,2 %;

talált: C: 43,6 %, H: 5,3 %, N: 7,3 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 66. példa (ii) lépésében leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de 2-(4-acetyl-fenoxi)-izovajsav-metil-észterből indultunk ki. A terméket szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálüszerként 1:2 térfogatarányu etil-acetát/hexán elegyet használtunk. Narancsszinű olajként 2-(4-/bróm-acetyl/-fenoxi)-izovajsav-metil-észtert kaptunk 45 %-os hozammal.



NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 7,91 (2H, d), 6,85 (2H, d), 4,48 (2H, s), 3,76 (3H, s), 1,67 (6H, s).

Tömegspektrum: m/e 315/317 (M+H)<sup>+</sup> 2 Br kontur.

(ii) 1,04 g 1-(4-piridil)-piperazin és 0,89 ml trietil-amin 15 ml acetonitrillel készített oldatba keverés közben, 15 perc alatt 2,00 g, a fenti (i) lépés szerinti termék 10 ml acetonitrillel készített oldatát csepegtettük, és az elegyet éjszakán át kevertük. A kivált szilárd anyagot kiszűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 0-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. A kapott sárga, gumyszerű anyagot dietil-éterrel eldörzsöltük. 170 mg 2-[4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenoxi]-izovajsav-metil-észtert kaptunk fehér szilárd anyag formájában; op.: 88-90°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,15 (2H, d), 7,96 (2H, d), 6,82 (4H, m), 3,92 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,33 (4H, t), 2,63 (4H, t), 1,60 (6H, s).

Tömegspektrum: m/e 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 65,8 %, H: 6,8 %, N: 10,5 %;

talált: C: 65,8 %, H: 7,1 %, N: 10,4 %.

#### 80. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav-etil-észter

6,5 g 1-(4-piridil)-piperazin 225 ml acetonitrillel készített, 4°C-ra hűtött oldatához keverés közben 6,0 g 4-(bróm-acetyl)-fenoxi-ecetsav-etil-észtert adtunk. Az elegyet

még 1 órán át 4<sup>0</sup>C-on, ezután éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük. A kivált szilárd anyagot kiszűrtük, és a szűrletet vákuumban bepároltuk. A szilárd maradékot vízzel eldörzsöltük, szűrtük, vízzel mostuk, majd szárítottuk. Az anyagot kevés etanolból átkristályosítottuk. 1,71 g cím szerinti vegyületet kaptunk krémszinű szilárd anyagként; op.: 113-114<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,15 (2H, d), 7,98 (2H, d), 7,02 (2H, d), 6,80 (2H, d), 4,89 (2H, d), 4,17 (2H, q), 3,84 (2H, s), 3,32 (4H, t), 2,62 (4H, t), 1,22 (3H? t).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 65,8 %, H: 6,6 %, N: 11,0 %;

talált: C: 65,5 %, H: 6,6 %, N: 10,8 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 67. példa (i) lépésében leirtakhoz hasonlóan, de brómecetsav-etil-észterből kiindulva 4-acetil-fenoxi-ecetsav-etil-észtert állítottunk elő mennyiségi hozammal, kristályos szilárd anyag formájában. A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel.

(ii) A 76. példa (ii) lépésében leirtakhoz hasonlóan, de a fenti (i) lépés szerinti termékből kiindulva 4-(bróm-acetil)-fenoxi-ecetsav-etil-észtert állítottunk elő szilárd anyag formájában 47 %-os hozammal; op.: 41-42<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,90 (2H, d), 7,05 (2H, d), 4,90 (2H, s), 4,72 (2H, s), 4,18 (2H, q), 1,33 (3H, t)

81. példa



4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenoxi-  
-ecetsav-izopropil-észter

6,5 g 1-(4-piridil)-piperazin 225 ml acetonitrillel készített, 4<sup>o</sup>C-ra hűtött oldatához keverés közben 6,3 g 4-(bróm-acetyl)-fenoxi-ecetsav-izopropil-észtert adtunk. Az elegyet 1 órán át 4<sup>o</sup>C-on, majd éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük. A kivált szilárd anyagot eltávolítottuk, és a szűrletet vákuumban bepároltuk. A maradékot viz és etil-acetát között megoszlattuk. A szerves fázist magnézium-szulfát fölözt szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként kezdetben 0-10 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket, majd 60:20:10:35 térfogatarányu toluol/etil-acetát/ammónia (sűrűség: 0,88)/etanol elegyet használtunk. A kapott krémszínű szilárd anyagot izopropanolból átkristályosítottuk. 2,1 g cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 121-122<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,14 (2H, d), 7,98 (2H, d), 7,02 (2H, d), 6,80 (2H, d), 4,99 (1H, m), 4,85 (2H, s), 3,84 (2H, s), 3,33 (4H, t), 2,62 (4H, t), 1,22 (6H, d).

Tömegspektrum: m/e 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 66,5 %, H: 6,9 %, N: 10,6 %;

talált: C: 65,8 %, H: 6,8 %, N: 10,4 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 67. példa (i) lépésében leirtakhoz hasonlóan, de brómecetsav-izopropil-észterből kiindulva 4-acetyl-fenoxi-ecetsav-izopropil-észtert állítottunk elő mennyiségi hozammal,

kristályos szilárd anyag formájában. A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel.

(ii) A 76. példa (ii) pontjában leirtakhoz hasonlóan, de a fenti (i) pont szerinti termékből kiindulva, és oldószerként etil-acetát helyett izopropil-acetátot használva 4-(bróm-acetil)-fenoxi-ecetsav-izopropil-észtert állítottunk elő kristályos szilárd anyag formájában, 69 %-os hozammal.  
Op.: 64-66<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,06 (2H, d), 4,99 (1H, m), 4,88 (2H, s), 4,83 (2H, s), 1,22 (6H, d).

#### 82. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észter

A 80. példában leirtak szerint jártunk el, de 4-(bróm-acetil)-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észterből indultunk ki. Az acetonitriles oldat bepárlása után a maradékot szilikagél oszlopon végzett kromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 0-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. A kapott sárga, olajos maradékot dietil-éterrel eldörzsöltük. A cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában kaptuk 35 %-os hozammal; op.: 103-104<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,15 (2H, d), 7,98 (2H, d), 7,00 (2H, d), 6,82 (2H, d), 4,76 (2H, s), 3,84 (2H, s), 3,37 (4H, t), 2,62 (4H, t), 1,43 (9H, s).

Tömegspektrum: m/e 412 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 67,1 %, H: 7,1 %, N: 10,2 %;

talált: C: 66,9 %, H: 7,3 %, N: 10,0 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 67. példa (i) lépésében leirtakhoz hasonlóan, de brómecetsav-terc-butyl-észterből kiindulva 4-acetil-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észtert állítottunk elő kristályos szilárd anyagként 90 %-os hozammal. Op.: 59-61°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 7,94 (2H, d), 6,98 (2H, d), 4,21 (2H, s), 2,52 (3H, s), 1,44 (9H, s).

(ii) 3,3 g, a fenti (i) lépés szerinti termék és 2,35 g N-bróm-szukcinimid szén-tetrakloridos oldatát 80 órán át visszafolytatás közben forraltuk. Az elegyet lehűtöttük, a kivált csapadékot kiszűrtük, és a szűrletet vákuumban betöményítettük. Az olajos maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 5 térfogat %-os etil-acetát/toluol elegyet használtunk. Kristályos szilárd anyag formájában 1,9 g 4-(bróm-acetil)-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észtert kaptunk; op.: 110-116°C (lágyl).

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,97 (2H, d), 7,04 (2H, d), 4,84 (2H, s), 4,80 (2H, s), 1,43 (9H, s).

### 83. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-fenoxi-ecetsav-neopentil-észter

A 80. példában leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de 4-(bróm-acetil)-fenoxi-ecetsav-neopentil-észterből indultunk ki. Az acetonitriles szűrlet bepárlása után kapott maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 0-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A kapott olajat dietil-éter/hexán eleggyel

eldörzsöltük. A cím szerinti vegyületet kaptuk 23 %-os hozammal szilárd anyag formájában; op: 88-90°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,14 (2H, d), 7,98 (2H, d), 7,04 (2H, d), 6,81 (2H, d), 4,97 (2H, s), 3,83 (4H, s), 3,32 (4H, t), 2,61 (4H, t), 0,86 (9H, s).

Tömegspektrum: m/e 426 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 67,7 %, H: 7,3 %, N: 9,9 %;

talált: C: 68,1 %, H: 7,4 %, N: 9,9 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 4,36 g 4-acetil-fenoxi-ecetsav 50 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához keverés közben 2,36 ml oxalil-kloridot és 1 csepp dimetil-formamidot adtunk. Az elegyet 1 órán át kevertük, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. A kapott 4,8 g sárga olajat dietil-éterben oldottuk, és ezt az oldatot keverés közben 2,18 g neopentil-alkohol és 3,4 ml trietil-amin 50 ml dietil-éterrel készített oldatába csepegtettük. A beadagolás után a keverést még 18 órán át folytattuk, majd a kivált szilárd anyagot kiszűrtük. A szűrletet bepároltuk, és a maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként diklór-metánt használtunk. Halványsárga olaj formájában 5,1 g 4-acetil-fenoxi-ecetsav-neopentil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 7,94 (2H, d), 6,95 (2H, d), 4,72 (2H, s), 3,91 (2H, s), 2,56 (3H, s), 0,93 (9H, s)

(ii) 2,64 g, a fenti (i) lépés szerinti termék 25 ml kloroformmal készített oldatához keverés közben, lassan, 10

perc alatt 0,52 ml bróm 10 ml kloroformmal készített oldatát adtuk. Az elegyet még 1 órán át kevertük, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. A maradékot dietil-éter/hexán eleggyel eldörzsöltük. 2,3 g 4-(bróm-acetil)-fenoxi-ecetsav-neopentil-észtert kaptunk kristályos szilárd anyag formájában; op.: 85-87°C.

84. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenoxi-malonsav-dimetil-észter

A 80. példában leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de 4-(bróm-acetil)-fenoxi-malonsav-dimetil-észterből indultunk ki. Az acetonitriles szűrlet bepárlása után a maradékot víz és diklór-metán között megoszlattuk. A szerves oldatot magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és betöményítettük. A maradékot gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 0-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. A kapott anyagot dietil-éterrel eldörzsöltük. A cím szerinti vegyületet 31 %-os hozammal kaptuk halványsárga szilárd anyag formájában; op.: 115-116°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,16 (2H, d), 8,02 (2H, d), 7,09 (2H? d), 6,82 (2H? d), 5,95 (1H, s), 3,86 (2H, s), 3,80 (6H, s), 3,34 (4H, t), 2,63 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 428 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> képlet alapján:

számított: C: 61,8 %, H: 5,9 %, N: 9,8 %;

talált: C: 61,3 %, H: 5,9 %, N: 9,2 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 67. példa (i) pontjában leirtakhoz hasonlóan, de bróm-malonsav-dimetil-észterből kiindulva, és az anyagot szilikagélen végzett gyorskromatografálással (eluálószer: 50-75 térfogat %-os dietil-éter/hexán elegyek) tisztítva 4-acetil-fenoxi-malonsav-dimetil-észtert állítottunk elő 53 %-os hozammal fehér kristályos szilárd anyagként; op.: 71-72<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,95 (2H, d), 7,09 (2H, d), 5,95 (1H, s), 3,78 (6H, s), 2,53 (3H, s).

Tömegspektrum: m/e 267 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> képlet alapján:

számított: C: 58,6 %, H: 5,3 %;

talált: C: 58,9 %, H: 5,3 %.

(ii) A 76. példa (ii) lépésében leirtakhoz hasonlóan, de a fenti (i) lépés szerinti termékből kiindulva, és oldószerként etil-acetát helyett metil-acetátot használva 4-(bróm-acetil)-fenoxi-malonsav-metil-észtert állítottunk elő 59 %-os hozammal fehér, kristályos szilárd anyag formájában. Op.: 114-115<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,99 (2H, d), 7,12 (2H, d), 5,99 (1H, s), 4,86 (2H, s), 3,80 (6H, s).

#### 85. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-acetil]-fenoxi-acetamid

200 mg, az 1. példa szerint kapott terméket argon atmoszférában 10 ml metanolban oldottunk, az oldatot 4<sup>o</sup>C-ra hűtöttük, és vizmentes ammóniagázzal telítettük. Az elegyet nyomásálló edényben lezárva 2 napig állni hagytuk. A képződött narancsszinű kristályokat kiszűrtük, és kevés metanollal

mostuk. 140 mg cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 247-248°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,16 (2H, d), 7,99 (2H, d), 7,55 (1H, szs), 7,37 (1H, szs), 7,02 (2H, d), 6,81 (2H, d), 4,54 (2H, s), 3,85 (2H, s), 3,33 (4H, t), 2,60 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 355 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 64,4 %, H: 6,3 %, N: 15,8 %;

talált: C: 64,4 %, H: 6,4 %, N: 15,6 %.

86. példa

2-[4-(2-/4-(4-Piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenoxil]-N-metil-acetamid

100 mg, az 1. példa szerint kapott termék 3 ml 33 tömeg %-os etanolos metil-amin oldattal készített szuszpenzióját 18 órán át kevertük. A kivált szilárd anyagot kiszűrtük, és kevés etil-acetáttal mostuk. 65 mg cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 169-171°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,14 (2H, d), 8,06 (1H, szq), 8,00 (2H, d), 7,05 (2H, d), 6,80 (2H? d), 4,56 (2H, s), 3,82 (2H, s), 3,30 (4H, t), 2,66 (3H, d), 2,61 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 369 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 65,2 %, H: 6,6 %, N: 15,2 %;

talált: C: 65,0 %, H: 6,8 %, N: 15,1 %.

87. példa

2-[4-(2-/4-(4-Piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenoxi]-N-(2-metoxi-etil)-acetamid

100 mg, az 1. példa szerinti termék 1 ml 2-metoxi-  
-etil-aminnal készített szuszpenzióját 18 órán át kevertük. A  
szilárd anyagot kiszűrtük, és etil-acetáttal mostuk. 70 mg  
cim szerinti vegyületet kaptunk fehér, kristályos szilárd  
anyag formájában; op.: 142-145°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 8,20 (2H, d),  
8,00 (2H, d), 7,14 (2H, d), 7,06 (2H, d), 4,62 (2H, s), 3,72  
(4H, t), 3,38 (4H, m), 3,26 (3H, s), 2,78 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 413 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 64,1 %, H: 6,8 %, N: 13,6 %;

talált: C: 63,9 %, H: 6,8 %, N: 13,3 %.

88. példa

2-[4-(2-/4-(4-Piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenoxi]-N-(fenil-metil)-acetamid előállítás

1,14 g 1-(4-piridil)-piperazin 20 ml acetonitrillel  
készített oldatához keverés közben 1,40 g 2-[4-(bróm-acetyl)-  
fenoxi]-N-(fenil-metil)-acetamid (előállítását a 052442 sz.  
európai szabadalmi leírás ismerteti) 5 ml acetonitrillel ké-  
szített oldatát adtuk. Az elegyet éjszakán át kevertük, majd  
a kivált gumyszerű anyagról leöntöttük a folyadékot, és váku-  
umban bepároltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskro-  
matografálással tisztítottuk, eluálószerként 2-5 térfogat %-  
os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. A kapott szilárd  
anyagot dietil-éterrel eldörzsöltük. 95 mg cim szerinti  
vegyületet kaptunk; op.: 150-151°C.





NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 8,67 (1H, szt), 8,15 (2H, d), 8,00 (2H, d), 7,26 (5H, m), 7,06 (2H? d), 6,81 (2H, d), 4,66 (2H, s), 4,34 (2H? d), 3,84 (2H, s), 3,33 (4H, t), 2,54 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 445 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 69,5 %, H: 6,4 %, N: 12,5 %;

talált: C: 69,6 %, H: 6,4 %, N: 12,3 +.

#### 89. példa

N-[4-(2-/4-(4-Piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenoxi-acetyl]-glicin-metil-észter előállítása

0,81 g 1-(4-piridil)-piperazin 30 ml acetonitrillel készített oldatához keverés közben 0,85 g N-(4-/bróm-acetyl/-fenoxi-acetyl)-glicin-metil-észter 10 ml acetonitrillel készített oldatát adtuk. Az elegyet éjszakán át kevertük, majd az oldószert vákuumban lepároltuk, és a maradékot viz és etil-acetát között megoszlattuk. A szerves fázist vízzel mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluáluszerként 0-7,5 térfogat %-os metanol/diklórmetán elegyeket használtunk. A megfelelő frakciók bepárlásával hab formájában 130 mg cim szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 8,58 (1H, t), 8,16 (2H, d), 8,01 (2H? d), 7,08 (2H, d), 6,83 (2H, d), 5,75 (1H, s), 4,68 (2H, s), 3,92 (2H, d), 3,84 (2H, s), 3,65 (3H, s), 3,34 (4H, t+H<sub>2</sub>O), 2,65 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 427 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · 0,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> képlet alapján:

számított: C: 57,6 %, H: 5,8 %, N: 11,9 %;

talált: C: 57,8 %, H: 5,7 %, N: 12,0 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 3,00 g 4-acetil-fenoxi-ecetsav 40 ml diklór-metánal készített szuszpenziójához keverés közben 1,62 ml oxalil-kloridot és 1 csepp dimetil-formamidot adtunk. Az elegyet még 1,5 órán át kevertük, és az átlátszó oldatot bepároltuk. Olajos anyagot kaptunk. 1,95 g metil-glicinát-hidroklorid 25 ml diklór-metánnal készített, 4<sup>o</sup>C-ra hűtött szuszpenziójához lassu ütemben, keverés közben, argon atmoszférában 4,30 ml trietil-amint adtunk. 10 perces keverés után az elegyhez hozzáadtuk az előzőekben kapott olajos anyag 10 ml diklór-metánnal készített oldatát, és a keverést még 2 órán át folytattuk. A csapadékot kiszűrtük, és a szűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 2 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A kapott szilárd anyagot éter/hexán eleggyel eldörzsöltük. Fehér kristályok formájában 3,1 g N-(4-acetil-fenoxi-acetil)-glicin-metil-észtert kaptunk; op.: 120-121<sup>o</sup>C.

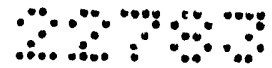
NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,57 (1H, t), 7,94 (2H, d), 7,07 (2H? d), 4,66 (2H, s), 3,92 (2H, s), 3,64 (3H, s), 2,52 (3H, s).

Tömegspektrum: m/e 266 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> képlet alapján:

számított: C: 58,9 %, H: 5,7 %, N: 5,3 %;

talált: C: 58,4 %, H: 5,5 %, N: 5,0 %.



(ii) 3,00 g, a fenti (i) pont szerinti termék, 2,02 g N-bróm-szukcinimid és 50 ml szén-tetraklorid elegyét 64 órán át visszafolytatás közben forraltuk. Az oldószert lepároltuk, és a fekete maradékot metanol/etil-acetát elegyben oldottuk. Az oldatot csontszénnel kezeltük, szűrtük, majd bepároltuk. A barna, olajos maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként diklór-metánt használtunk. A kapott anyagot hexánnal eldörzsöltük. Szilárd anyag formájában 0,85 g metil N-(4-/bróm-acetil/-fenoxi-acetil)-glicinátot kaptunk; op.: 109-111°C-on lágyul.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,60 (1H, szt), 7,99 (2H, d), 7,09 (2H, d), 4,84 (2H, s), 4,69 (2H, s), 3,91 (2H, d), 3,64 (3H, s).

90. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-etil]-fenoxi-e-cetsav-metil-észter

2,0 g 4-[1-(2-/metán-szulfonil-oxi/-etil)]-fenoxi-e-cetsav-metil-észter, 2,26 g 1-(4-piridil)-piperazin és acetonitril elegyét 25 órán át visszafolytatás közben forraltuk. Az oldószert vákuumban lepároltuk, és a maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként rendre 2,5, 3, 3,5 és 4 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A kívánt frakciókat elkülönítettük, és az anyagot dietil-éterrel eldörzsöltük. 600 mg cim szerinti vegyületet kaptunk. Metanolos átkristályosítás után fehér, kristályos anyagot kaptunk; op.: 104-105°C.



NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 8,15 (2H, d), 7,15 (2H, d), 6,86 (2H, d), 6,82 (2H, d), 4,74 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,30 (4H, t, 2H, m, +H<sub>2</sub>O), 2,71 (2H, m), 2,54 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 356 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 66,7 %, H: 7,1 %, N: 11,7 %;

talált: C: 67,0 %, H: 7,2 %, N: 11,4 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 5,37 g 4-hidroxi-fenetil-alkohol, 5,37 g vízmentes kálium-karbonát, 3,80 ml brómecetsav-metil-észter és 50 ml vízmentes aceton elegyét 18 órán át kevertük. Az elegyet szűrtük, a szűrletet bepároltuk, és a maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Olaj formájában 5,05 g 4-[1-(2-hidroxi-etil)]-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 7,15 (2H, d), 6,86 (2H, d), 4,62 (2H, s), 3,84 (2H, m), 3,80 (3H, s), 2,81 (2H, t), 1,40 (1H, szt).

Tömegspektrum: m/e 210 (M<sup>+</sup>).

Elemzés a C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 62,8 %, H: 6,7 %;

talált: C: 62,8 %, H: 6,8 %.

(ii) 2,22 g, az (i) lépés szerinti termék és 1,91 ml trietil-amin 35 ml diklór-metánnal készített, 4<sup>o</sup>C-ra hűtött oldatába keverés közben, argon atmoszférában, 30 perc alatt 0,98 ml metán-szulfonil-kloridot csepegtettünk. 2 óra eltel-

tével az oldószert lepároltuk, és a maradékot 75 ml etil-acetát és 20 ml víz között megoszlattuk. A szerves fázist elválasztottuk, háromszor 15 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 45 térfogat %-os etil-acetát/hexán elegyet használtunk. Olaj formájában 2,85 g 4-[1-(2-/metán-szulfonil-oxi/-etil)]-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,16 (2H, d), 6,87 (2H, d), 4,62 (2H, s), 4,38 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,00 (2H, t), 2,85 (3H, s).

Tömegspektrum: 288 ( $\text{M}^+$ ).

Elemzés a  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$  képlet alapján:

számított: C: 50,0 %, H: 5,6 %, S: 11,1 %;

talált: C: 50,1 %, H: 5,5 %, S: 11,0 %.

#### 91. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-etil]-fenoxi-ecetsav-dihidroklorid

A 71. példában leirtakhoz hasonlóan, de a 90. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 95 %-os hozammal; op.: 270-273<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai ( $\text{DMSO-d}_6+\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ ): 8,34 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,22 (2H, d), 6,91 (2H, d), 4,67 (2H, s), 4,06 (4H, sz), 3,46 (4H, sz), 3,35 (2H, m), 3,05 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 342 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Elemzés a  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2 \text{HCl}$  képlet alapján:

számított: C: 55,0 %, H: 6,5 %, N: 10,1 %;

talált: C: 54,8 %, H: 6,2 %, N: 9,8 %.

92. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-karbonil-me-  
til]-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észter

A 18. példa (iv) lépésében leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de 4-(karboxi-metil)-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észterből indultunk ki. Szilikagélen végzett gyorskromatografálás (eluálószer: 0-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyek) után gumyszerű anyagot kaptunk. Ezt az anyagot semleges alumínium-oxidon végzett gyorskromatografálással tovább tisztítottuk, eluálószerként 1 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Végül az anyagot dietil-éterrel eldörzsöltük. A cím szerinti vegyületet kaptuk 17 %-os hozammal, fehér szilárd anyag formájában; op.: 110-112°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,22 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,06 (2H, d), 6,83 (2H, d), 4,60 (2H, s), 3,70 (2H, s), 3,62 (4H, szt), 3,38 (4H, szt + H<sub>2</sub>O), 1,42 (9H, s).

Tömegspektrum: m/e 412 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 66,4 %, H: 7,1 %, N: 10,1 %;

talált: C: 66,4 %, H: 7,2 %, N: 10,1 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 3,7 g 50 tömeg %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót argon atmoszférában hexánnal többször mostunk. Az olajmentes maradékot 100 ml vizmentes dimetil-formamidban szuszpendáltuk, és a 4°C-ra hűtött szuszpenzióhoz keverés közben, részletekben 13,0 g 4-hidroxi-fenil-ecetsavat adtunk. 30 perc elteltével az elegybe 9,2 ml benzil-bromidot csepeg-

tettünk. Az elegyet még 1 órán át  $4^{\circ}\text{C}$ -on, majd éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert vákuumban lepároltuk, és a maradékot etil-acetát és víz között megoszlattuk. A vizes fázist etil-acetáttal tovább extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. Maradékként törtfehér kristályok formájában 17,8 g 4-hidroxi-fenil-ecetsav-benzil-észtert kaptunk; op.:  $70-72^{\circ}\text{C}$ .

NMR spektrum adatai ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,32 (5H, m), 7,14 (2H, d), 6,76 (2H, d), 5,12 (2H, s), 3,59 (2H, s).

Tömegspektrum: m/e 242 ( $\text{M}^+$ )

(ii) 2,1 g 50 tömeg %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót argon atmoszférában hexánnal többször mostunk. Az olajmentes maradékot 130 ml vízmentes dimetil-formamidban szuszpendáltuk, és a  $4^{\circ}\text{C}$ -ra hűtött szuszpenzióhoz keverés közben, három részletben 10 g, az (i) lépés szerinti terméket adtunk. Az elegyet további 15 percig kevertük, majd az elegybe 15 perc alatt 7,0 ml brómcetsav-terc-butil-észtert csepegtettünk. Az elegyet 1 órán át  $4^{\circ}\text{C}$ -on, ezután 6 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert vákuumban lepároltuk, és a maradékot etil-acetát és víz között megoszlattuk. A vizes fázist etil-acetáttal újra extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálüszerként diklór-metánt használtunk. Szin-

telen olaj formájában 7,5 g 4-(benzil-oxi-karbonil-metil)-  
-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 7,31 (5H, m), 7,20  
(2H, m), 6,85 (2H, m), 5,12 (2H, s), 4,49 (2H, s), 3,60 (2H,  
s), 1,48 (9H, s).

Tömegspektrum: m/e 356 (M<sup>+</sup>).

(iii) A 18. példa (iii) lépésében leirtakhoz hasonlóan,  
de az (ii) lépés szerinti termékből kiindulva 4-(karboxi-me-  
til)-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észtert állítottunk elő 96 %-  
-os hozammal, fehér, kristályos szilárd anyag formájában.

Op.: 78-80°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,15 (2H, d), 6,82  
(2H, d), 4,60 (2H, s), 3,48 (2H, s), 1,43 (9H, s).

Tömegspektrum: m/e 266 (M)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> · 0,75 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 60,1 %, H: 7,0 %;

talált: C: 59,9 %, H: 7,2 %.

### 93. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-karbonil-me-  
til] fenoxi-ecetsav-dihidroklorid

50 mg, a 92. példa szerinti termék 1 ml dioxán, 2  
ml viz és 0,61 ml 1 N sósavoldat elegyével készített oldatát  
éjszakán át 90°C-on tartottuk. A kapott oldatot vízzel higi-  
tottuk, és fagyasztva szárítottuk. 30 mg cim szerinti vegyü-  
letet kaptunk sárga hab formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 8,31 (2H, d),  
7,24 (2H, d), 7,18 (2H, m), 6,87 (2H, m), 4,64 (2H, s), 3,96  
(4H, t), 3,72 (2H, s), 3,32 (4H, t).



Tömegspektrum:  $m/e$  356 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{19}H_{21}N_3O_4 \cdot 2 HCl \cdot 2,5 H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 48,2 %, H: 5,9 %, N: 8,9 %;

talált: C: 48,5 %, H: 6,0 %, N: 8,8 %.

94. példa

4-[2-(4-/2-Metil-pirid-4-il/-piperazin-1-il)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter

1,5 g 1-[4-(2-metil-piridil)]-piperazin-dihidroklorid, 2,5 ml trietil-amin és 25 ml acetonitril elegyéhez keverés közben 1,72 g 4-(bróm-acetil)-fenoxi-ecetsav-metil-észtert adtunk. Az elegyet éjszakán át kevertük, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. A maradékot gyorskromatografálással tisztítottuk, először szilikagélen (eluálószer: 10 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegy), majd semleges alumínium-oxidon (eluálószer: 1 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegy). 418 mg cím szerinti vegyületet kaptunk fehér szilárd anyag formájában; op.: 155-157°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,00 (3H, m), 7,04 (2H, d), 6,70 (1H, d), 6,64 (1H, dd), 4,92 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,30 (4H, sz + H<sub>2</sub>O), 2,61 (4H, t), 3,23 (3H, s).

Tömegspektrum:  $m/e$  384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{21}H_{25}N_3O_4$  képlet alapján:

számított: C: 65,8 %, H: 6,6 %, N: 11,0 %;

talált: C: 65,4 %, H: 6,8 %, N: 10,9 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 5 g 4-klór-2-pikolin, 13,6 ml 1-benzil-piperazin és 50 ml xilol elegyét 18 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az oldatot lehűtöttük, a szilárd csapadékot kiszűrtük, és a szűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 20 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Halványdrapp, kristályos szilárd anyagként 9,54 g 4-[4-(2-pikolil)]-1-benzil-piperazint kaptunk; op.: 94-95°C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,15 (1H, d), 7,30 (5H, m), 6,51 (2H, m), 3,57 (2H, s), 3,44 (4H, t), 2,57 (4H, t), 2,46 (3H, s).

Tömegspektrum: m/e 268 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 76,4 %, H: 7,9 %, N: 15,7 %;

talált: C: 75,7 %, H: 8,1 %, N: 15,7 %.

(ii) 9,00 g, az (i) lépés szerint kapott termék, 34 ml 2 N sósavoldat és 180 ml metanol elegyéhez keverés közben 1,5 g 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk, és az elegyet az elméleti mennyiségű hidrogén felvételéig szobahőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson hidrogéneztek. Az elegyhez csontszén adtunk, 5 percig kevertük, majd diatómaföldön keresztül szűrtük, és a szűrletet szárazra pároltuk. Drapp szilárd anyagként 10,6 g 1-[4-(2-metil-piridil)]-piperazin-dihidrokloridot kaptunk; op.: 64-68°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,20 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 3,92 (4H, t), 3,19 (4H, t), 2,51 (3H, s + DMSO).

Tömegspektrum: m/e 178 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{10}H_{15}N_3 \cdot 2 HCl \cdot 0,75 H_2O$  képlet alapján:  
 számított: C: 45,5 %, H: 7,0 %, N: 15,9 %;  
 talált: C: 45,3 %, H: 7,0 %, N: 15,8 %.

95. példa

4-[2-(4-/2-Metil-pirid-4-il/-piperazin-1-il)-acetil]-fenoxi-ecetsav-dihidrobromid

160 mg, a 94. példa szerinti termék, 0,25 ml 48 tömeg %-os hidrogén-bromid, 1 ml dioxán és 3 ml víz elegyét 30 percig  $90^{\circ}C$ -on tartottuk. Az oldatot lehűtöttük, vízzel hígítottuk, és az elegyet fagyasztva szárítottuk. A maradékot abszolút etanollal eldörzsöltük. 50 mg cim szerinti vegyületet kaptunk drapp szilárd anyag formájában; op.:  $146-148^{\circ}C$ .

NMR spektrum adatai ( $DMSO-d_6+CD_3CO_2D$ ): 8,17 (1H, d), 7,95 (2H, d), 7,09 (4H, m), 4,94 (2H, s), 4,78 (2H, s), 3,99 (4H, sz), 3,07 (1H, q), 2,46 (3H, s), 1,17 (1,5H, t).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{20}H_{23}N_3O_3 \cdot 2 HBr \cdot H_2O \cdot 0,5 C_2H_5OH$  képlet alapján:

számított: C: 44,1 %, H: 5,3 %, N: 7,3 %;  
 talált: C: 44,0 %, H: 5,4 %, N: 7,2 %.

96. példa

4-[1-(4-Piridil)-piperidin-4-il]-oxi-fenoxi-ecetsav-metil-észter

534 mg 1-(4-piridil)-4-piperidinol, 546 mg 4-hidroxifenoxi-ecetsav-metil-észter, 787 mg trifenil-foszfin és 30 ml vízmentes tetrahydrofuran  $4^{\circ}C$ -ra hűtött elegyébe argon atmoszférában, keverés közben, 30 perc alatt 0,47 ml azodikarbonsav-dietil-észtert csepegtettünk. Az elegyet 1 órán át

4<sup>0</sup>C-on tartottuk, majd szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 48 órán át kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálüszerként 5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A terméket etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítottuk. 532 mg cím szerinti vegyületet kaptunk fehér szilárd anyag formájában; op.: 74-76<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,15 (2H, szd), 6,89 (6H, m), 4,71 (2H, s), 4,50 (1H, m), 3,70 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,23 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,62 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 343 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 66,7 %, H: 6,5 %, N: 8,2 %;

talált: C: 66,2 %, H: 6,7 %, N: 8,2 %.

97. példa

4-[1-(4-Piridil)-piperidin-4-il]-oxi-fenoxi-ecetsav

A 2. példában leirtakat követve, de a 96. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 85 %-os hozammal; op.: 288-291<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (NaOD+DMSO-d<sub>6</sub>): 7,97 (2H, d), 6,77 (4H, m), 6,69 (2H, d), 4,35 (1H, m), 4,19 (2H, s), 3,53 (2H, m), 3,08 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,49 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 329 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 65,8 %, H: 6,1 %, N: 8,5 %;

talált: C: 65,7 %, H: 6,3 %, N: 8,4 %.

98. példa

4-[1-(4-Piridil)-piperidin-4-il]-metoxi-fenoxi-e-cetsav-metil-észter

A 96. példában leírtakat követve, de 4-(4-/hidroximetil/-piperidin-1-il)-piridinből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 18 %-os hozammal; op.: 127-129°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,12 (2H, d), 6,84 (4H, s), 6,81 (2H, d), 4,70 (2H, s), 3,96 (2H, szd), 3,79 (2H, d), 3,70 (3H, s), 2,88 (2H, dt), 2,01 (1H, m), 1,82 (2H, szd), 1,30 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 357 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 65,7 %, H: 6,9 %, N: 7,7 %;

talált: C: 66,1 %, H: 6,9 %, N: 7,8 %.

99. példa

4-[1-(4-Piridil)-piperidin-4-il]-metoxi-fenoxi-e-cetsav

A 2. példában leírtakat követtük, de a 98. példa szerinti termékből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet 86 %-os hozammal kaptuk; op.: 278-281°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+TFA): 8,09 (2H, t), 7,08 (2H, d), 6,78 (4H, s), 4,50 (2H, s), 4,20 (2H, szd), 3,74 (2H, d), 3,17 (2H, szt), 2,12 (1H, m), 1,91 (2H, dm), 1,32 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 343 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 65,8 %, H: 6,5 %, N: 8,1 %;

talált: C: 66,0 %, H: 6,6 %, N: 8,0 %.

100. példa

4-[2-(1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-etoxi]-fenoxi-  
-ecetsav-metil-észter

A 96. példában leírtakat követve, de 4-(4-/hidroxi-  
-etil/-piperidin-1-il)-piridinből kiindulva állítottuk elő a  
cim szerinti vegyületet 65 %-os hozammal; op.: 86-88°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,11 (2H, d), 6,85  
(4H, s), 6,79 (2H, d), 4,70 (2H, s), 3,96 (2H, t), 3,92 (2H,  
szd), 3,69 (3H, s), 2,81 (2H, dt), 1,78 (2H, szd), 1,73 (1H,  
m), 1,65 (2H, q), 1,20 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 371 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 68,1 %, H: 7,1 %, N: 7,6 %;

talált: C: 67,5 %, H: 7,3 %, N: 7,5 %.

101. példa

4-[2-(1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-etoxi]-fenoxi-  
-ecetsav

A 2. példában leírtakat követve, de a 100. példa  
szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cim szerinti  
vegyületet 74 %-os hozammal; op.: 247-249°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+TFA): 8,19 (2H, t),  
7,19 (2H, d), 6,38 (4H, s), 4,60 (2H, s), 4,25 (2H, szd),  
4,01 (2H, t), 3,20 (2H, dt), 1,93 (3H, m), 1,70 (2H, q), 1,28  
(2H, m).

Tömegspektrum: m/e 357 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 67,4 %, H: 6,8 %, N: 7,9 %;

talált: C: 67,0 %, H: 6,8 %, N: 7,7 %.

102. példa

3-[4-(1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-  
-propionsav-metil-észter

A 96. példában leirtakat követve, de 4-(4-/hidr-oxi-metil/-piperidin-1-il)-piridinből és 3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-metil-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 14 %-os hozammal; op.: 96,5-98,5°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,13 (2H, d), 7,11 (2H, d), 6,83 (4H, m), 3,97 (2H, dm), 3,81 (2H, d), 3,56 (3H, s), 2,87 (2H, dt), 2,77 (2H, t), 2,57 (2H, t), 2,01 (1H, m), 1,84 (2H, m), 1,30 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 355 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0,75 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 68,5 %, H: 7,2 %, N: 7,8 %;

talált: C: 68,5 %, H: 7,5 %, N: 7,6 %.

103. példa

3-[4-(1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-metoxi-fenil]-  
-propionsav

A 2. példában leirtakat követve, de a 161. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 80 %-os hozammal; op.: 303-307°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+TFA): 8,20 (2H, d), 7,25 (6H, m), 4,31 (2H, dm), 3,88 (2H, d), 3,27 (2H, szt), 2,82 (2H, t), 2,52 (2H, t), 2,25 (1H, m), 2,00 (2H, szd), 1,40 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 341 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 69,6 %, H: 7,2 %, N: 8,1 %;

talált: C: 69,6 %, H: 7,2 %, N: 8,0 %.

104. példa

4-[(1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-karboxamido]-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidroklorid

2,06 g 1-(4-piridil)-4-piperidin-karbonsav 20 ml vízmentes diklór-metánnal készített szuszpenziójába keverés közben, 4<sup>0</sup>C-on, 10 perc alatt 5 ml tionil-kloridot csepegtetünk. Az elegyet 1 órán át 4<sup>0</sup>C-on tartottuk, majd szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 16 órán át kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot igen kis nyomáson szárítottuk. 2,84 g szilárd habot kaptunk.

544 mg 4-amino-fenoxi-ecetsav-metil-észter-hidroklorid 10 ml vízmentes diklór-metánnal készített szuszpenziójához keverés közben 0,70 ml trietil-amint adtunk. Az elegyet 1 órán át kevertük, majd 4<sup>0</sup>C-ra hűtöttük, és 0,71 g, a fentiek szerint kapott habot adtunk hozzá. Az elegyet 1 órán át 4<sup>0</sup>C-on tartottuk, ezután szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 16 órán át kevertük. A kivált szilárd anyagot elkülönítettük, diklór-metánnal mostuk, és vízből átkristályosítottuk. 744 mg cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 233-234,5<sup>0</sup>C

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 13,56 (1H, sz), 9,98 (1H, s), 8,21 (2H, d), 7,51 (2H, d), 7,20 (2H, d), 6,85 (2H, d), 4,72 (2H, s), 4,25 (2H, szd), 3,69 (3H, s), 3,27 (2H + H<sub>2</sub>O), 2,78 (1H, m), 1,97 (2H, m), 1,67 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HCl képlet alapján:

számított: C: 59,2 %, H: 6,0 %, N: 10,4 %;



talált: C: 58,8 %, H: 6,1 %, N: 10,3 %.

105. példa

4-[ (1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-karboxamido] -fen-oxi-ecetsav

A 2. példában leírtakat követve, de a 104. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 69 %-os hozammal; op.: 285-287°C.

NMR spektrum adatai (NaOD): 8,30 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,04 (2H, d), 4,60 (2H, s), 4,14 (2H, szd), 3,11 (2H, dt), 2,81 (1H, m), 2,11 (2H, szd), 1,88 (2H, dq).

Tömegspektrum: m/e 356 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 61,1 %, H: 6,2 %, N: 11,3 %;

talált: C: 60,9 %, H: 6,2 %, N: 11,0 %.

106. példa

4-[ 2-(1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-acetamido] -fenoxi-ecetsav-metil-észter

400 mg 1-(4-piridil)-piperidin-4-il-ecetsav-hidroklorid 5 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben 1,1 ml N,N'-di-izopropil-etil-amint, 240 mg 1-hidroxi-benzotriazol, és 600 mg 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-hexafluor-foszfátot adtunk. 15 perc elteltével az elegyhez 280 mg 4-amino-fenoxi-ecetsav-metil-észtert adtunk, és a keverést éjszakán át folytattuk. A reakcióelegyet 100 ml etil-acetáthoz adtuk. A kapott elegyet vízzel, 10 tömeg/térfogat %-os vizes nátrium-hidrogén-szulfát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölért száritottuk, és bepároltuk. A kapott gumisze-

rú anyagot gyorskromatografálással tisztítottuk először szilikagélen (eluálószer: 0-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyek), majd semleges alumínium-oxidon (eluálószer: 2 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegy). A kapott anyagot di-  
etil-éterrel eldörzsöltük. 55 mg cím szerinti vegyületet kap-  
tunk törtfehér szilárd anyagként; op.: 155-157°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,74 (1H, s), 8,11 (2H, d), 7,48 (2H, d), 6,86 (2H, d), 6,79 (2H, d), 4,73 (2H, s), 3,91 (2H, szd), 3,70 (3H, s), 2,84 (2H, dt), 2,21 (2H, d), 2,03 (1H, m), 1,72 (2H, szd), 1,22 (2H, dq).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 64,5 %, H: 6,6 %, N: 10,7 %;

talált: C: 64,7 %, H: 6,8 %, N: 10,8 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 4,8 g 50 %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzió (0,1 mól nátrium-hidrid) 300 ml dimetoxi-etánnal készített szuszpenziójához keverés és jeges hűtés közben, argon atmoszférában 19,82 ml (0,1 mól) trietil-foszfono-acetátot csepegtettünk. A keverést még 1 órán át folytattuk; ezalatt az elegy hőmérsékletét 5°C alatti értéken tartottuk. A hűtőfürdőt eltávolítottuk, és az elegybe 17,85 ml (0,1 mól) N-benzil-piperidont csepegtettünk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük, majd 500 ml vízzel higitottuk, és háromszor 200 ml éterral extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, 200 ml vízzel és 100 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szá-

ritottuk, és csökkentett nyomáson betöményítettük. A maradé-  
kot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk, eluálószer-  
ként 3:2 térfogatarányu hexán/etil-acetát elegyet használ-  
tunk. Sárga olaj formájában 5,52 g 4-(karboxi-metilén)-N-  
-benzil-piperidin-etil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 1,1 (t, 3H), 2,2 (t,  
2H), 2,4 (m, 4H), 3,4 (s, 2H), 4,0 (q, 2H), 5,6 (s, 1H), 7,2  
(m, 5H).

Tömegspektrum: M/e 260 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) 5,5 g (21 mmól) 4-(karboxi-metilén)-N-benzil-pipe-  
ridin-etil-észter 250 ml etanollal készített oldatához 10 tö-  
meg %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk, és az ele-  
gyet 950 ml hidrogén felvételéig hidrogén atmoszférában ke-  
vertük. Az elegyhez újabb 500 mg 10 tömeg %-os palládi-  
um/csontszén katalizátort adtunk, és a kiindulási anyag ma-  
radékának eltávolítása céljából a keverést 4 órán át folytat-  
tuk. Az elegyet szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson  
bepároltuk. Enyhén zöld olajként 3,31 g 4-(karboxi-metil)-pi-  
peridin-etil-észtert kaptunk, amit további tisztítás nélkül  
használtunk fel.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 1,0-1,2 (m, 2H), 1,25  
(t, 3H), 1,7 (s, 2H), 1,9 (M, 1H), 2,2 (d, 2H), 2,6 (td, 2H),  
3,05 (dt, 2H), 4,0 (q, 2H).

Tömegspektrum: m/e 172 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) 3,25 g 4-(karboxi-metil)-piperidin-etil-észter,  
5,28 ml trietil-amin, 2,85 g 4-klór-piridin-hidroklorid és  
100 ml xilol elegyét éjszakán át visszafolyatás közben for-  
raltuk. Az elegyet lehűtöttük, a kivált csapadékot kiszür-

tük, és a szürletet bepároltuk. A maradékot diklór-metánban oldottuk, az oldatot vízzel mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 10 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Olaj formájában 2,15 g 1-(4-piridil)-piperidin-4-il-ecetsav-etil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,23 (2H, d), 6,64 (2H, d), 4,26 (2H, q), 3,88 (2H, dm), 2,89 (2H, dt), 2,27 (2H, d), 2,05 (1H, m), 1,83 (2H, dm), 1,36 (2H, dq), 1,27 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 249 (M+H)<sup>+</sup>.

(iv) 2,20 g, az (iii) lépés szerint kapott termék, 35,5 ml 1 N sósavoldat és 100 ml dioxán elegyét 3 órán át 95<sup>o</sup>C-on tartottuk. A kapott oldatot fagyasztva szárítottuk. Halványbarna por formájában 2,3 g 1-(4-piridil)-piperidin-4-il-ecetsav-hidrokloridot kaptunk; op.: 105-108<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 13,57 (1H, sz), 8,18 (2H, d), 7,17 (2H, d), 4,21 (2H, szd), 3,17 (2H, dt), 2,21 (2H, d), 2,09 (1H, m), 1,83 (2H, dm), 1,22 (2H, dq).

Tömegspektrum: m/e 221 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · 1,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:  
 számított: C: 51,6 %, H: 7,0 %, N: 10,0 %, Cl: 12,7 %;  
 talált: C: 51,7 %, H: 7,0 %, N: 9,8 %, Cl: 12,2 %.

107. példa

4-[2-(1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-acetamido]-fenoxi-ecetsav-dihidroklorid

30 mg, a 106. példa szerinti termék, 0,40 ml 1 N sósavoldat, 2 ml víz és 1 ml dioxán elegyét 1 órán át 95<sup>0</sup>C-on tartottuk. A kapott oldatot fagyasztva szárítottuk, és a maradékot éterrel eldörzsöltük. 25 mg cim szerinti vegyületet kaptunk halványbarna szilárd anyagként; op.: 158-162<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 8,17 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,20 (2H, d), 6,85 (2H, d), 4,61 (2H, s), 4,23 (2H, szd), 3,21 (2H, szt), 2,21 (3H, m), 1,86 (2H, szd + ecetsav), 1,28 (2H, szq).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 2 HCl · 1,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:  
számított: C: 51,7 %, H: 5,9 %, N: 6,0 %;  
talált: C: 51,6 %, H: 6,0 %, N: 9,2 %.

108. példa

4-[(1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-amino-karbonil]-  
-fenoxi-ecetsav-dihidroklorid

A 107. példában leírtakat követtük, de 50 mg 4-[(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-amino-karbonil]-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észterből indultunk ki, és a fagyasztva szárítás előtt eltávolítottuk az oldhatatlan csapadékot. A cim szerinti vegyületet 50 %-os hozammal kaptuk; op.: 278-280<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 8,19 (2H, d), 7,82 (2H, d), 7,20 (2H, d), 6,98 (2H, d), 4,74 (2H, s), 4,23 (3H, m), 3,38 (2H, szt), 2,04 (2H, m), 1,64 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 356 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 2 HCl · 1,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:  
számított: C: 50,6 %, H: 5,7 %, N: 9,3 %;

talált: C: 50,6 %, H: 5,7 %, N: 9,2 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 10,0 g 4-amino-1-benzil-piperidin és 7,7 ml trietil-amin 100 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatába keverés közben, 4°C-on 3,95 ml acetil-kloridot csepegtettünk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 16 órán át kevertük. Ezután az elegyhez vizet adtunk. A szerves fázist elválasztottuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és az oldószert lepároltuk. Halványbarna szilárd anyagként 10,23 g 4-(acetil-amino)-1-benzil-piperidint kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 7,29 (5H, m), 5,29 (1H, sz), 3,79 (1H, m), 3,49 (2H, s), 2,80 (2H, dm), 2,12 (2H, dt), 1,95 (3H, s), 1,91 (2H, dm), 1,46 (2H, dq).

Tömegspektrum: m/e 233 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) 10,0 g, az (i) lépés szerinti termék és 21,5 ml 1 N sósavoldat 150 ml metanollal készített oldatához 1,5 g 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk, és az elegyet az elméleti mennyiségű hidrogén felvételéig szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson hidrogéneztek. Az elegyhez csontszén adtunk, 1 órán át kevertük, majd diatómaföldön keresztül szűrtük, és a szűrletet szárazra pároltuk. Ragacsos hab formájában 8,64 g 4-(acetil-amino)-piperidin-hidrokloridot kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): 9,72 (1H, sz), 9,02 (1H, sz), 7,40 (1H, szd), 3,87 (1H, m), 3,30 (2H, m), 2,81 (2H, m), 1,86 (4H, m), 1,80 (3H, s).

Tömegspektrum:  $m/e$  143  $(M+H)^+$ .

(iii) 1,79 g, az (ii) lépés szerint kapott termék, 1,50 g 4-klór-piridin-hidroklorid, 2,86 g nátrium-hidrogén-karbonát és 25 ml 3-metil-1-butanol elegyét 16 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet lehűtöttük, szűrtük, és a szűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 1:2 térfogatarányu metanol/diklór-metán elegyét használtunk. Hab formájában 0,69 g 4-(acetyl-amino)-1-(4-piridil)-piperidint kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 8,10 (2H? d), 7,80 (1H, szd), 6,80 (2H, dd), 3,82 (3H, m), 2,93 (2H, dt), 1,78 (3H, s), 1,77 (2H, m), 1,33 (2H, dq).

Tömegspektrum:  $m/e$  220  $(M+H)^+$ .

(iv) 0,52 g, az (iii) lépés szerint kapott termék és 11,9 ml 1N sósavoldat elegyét 5 órán át 95°C-on tartottuk. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot vákuumban kálium-hidroxid fölött szárítottuk. Halványbarna szilárd anyag formájában 0,70 g 4-amino-1-(4-piridil)-piperidin-trihidroklorid-hidrátot kaptunk; op.: >300°C.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 8,28 (4H, m), 7,22 (2H? d), 4,27 (2H, szd), 3,5-3,15 (3H+H<sub>2</sub>O), 2,09 (2H, m), 1,59 (2H, dq).

Tömegspektrum:  $m/e$  178  $(M+H)^+$ .

Elemzés a C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> · 3 HCl · 0,75 H<sub>2</sub>O képlet alapján:  
számított: C: 40,0 %, H: 6,5 %, N: 14,0 %;  
talált: C: 40,4 %, H: 6,3 %, N: 13,5 %.

(v) 4 g 4-hidroxi-benzoésav-benzil-észter, 3,7 g brómecetsav-terc-butyl-észter, 2,4 g porított vízmentes kálium-karbonát és 100 ml acetón elegyét 3 napig visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet lehütöttük, szűrtük, és a szűrletet szárazra pároltuk. 6,37 g viszkózus olajat kaptunk. 3,4 g így kapott viszkózus olajat 30 ml metanollal oldottunk, és az oldathoz 4 g ammónium-formiátot adtunk. A kapott oldatot argon védőgázzal lefedtük, és az oldathoz argon atmoszférában 100 mg 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátor 5 ml metanollal készített szuszpenzióját adtuk. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd a katalizátort szilikagélen kiszűrtük, és etanollal és vízzel mostuk. A szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítettük, szárazra pároltuk, és a maradékot diklór-metán és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megoszlattuk. A vizes fázist elválasztottuk, diklór-metánnal mostuk, majd híg vizes citromsav-oldattal óvatosan megsavanyítottuk. A kivált szilárd csapadékot elkülönítettük, vízzel mostuk, és levegőn szárítottuk. 1,45 g 4-(terc-butoxi-karbonil-metoxi)-benzoésavat kaptunk fehér kristályos szilárd anyagként; op.: 119-121°C.

(vi) A 106. példában leírtakat követtük, de az (v) lépés és a (iv) lépés szerinti termékekből indultunk ki. Az anyagot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 0-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Fehér szilárd anyag formájában 4-[(1/4-piridil/-piperidin-4-il)-amino-karbonil]-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észtert kaptunk 49 %-os hozammal; op.: 196-198°C.



NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,21 (2H, d), 8,18 (1H, d), 7,80 (2H, d), 7,19 (2H, d), 6,95 (2H, d), 4,72 (2H, s), 4,20 (3H, m), 3,5-3,1 (4H+H<sub>2</sub>O), 1,98 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,42 (9H, s).

Tömegspektrum: m/e 412 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. HPF<sub>6</sub> képlet alapján:

számított: C: 49,6 %, H: 5,4 %, N: 7,5 %;

talált: C: 49,1 %, H: 5,5 %, N: 7,3 %.

A szabad bázist semleges alumínium-oxidon végzett gyorskromatografálással (eluálószer: 1 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegy) alakítottuk ki, és ezt használtuk fel a sav előállításához.

109. példa

4-[(1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-metil-amino-karbonil]-fenoxi-ecetsav

A 107. példában leirtakat követtük, de 4-[(1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metil-amino-karbonil]-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észterből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet 95 %-os hozammal kaptuk; op.: 84-86°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,38 (1H, t), 8,18 (2H, d), 7,81 (2H, d), 7,19 (2H? d), 6,95 (2H, d), 4,73 (2H, s), 4,20 (2H, szd), 3,8-3,0 (H<sub>2</sub>O), 1,99 (1H? m), 1,84 (2H, szd), 1,21 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 108. példa (i) lépésében leirtakat követtük, de 1-(terc-butoxi-karbonil)-piperidin-4-il-metil-amin-tozilátból

indultunk ki. N-[ (1-/terc-butoxi-karbonil/-piperidin-4-il)-metil]-acetamidot kaptunk 95 %-os hozammal; az olajos anyag lassan kristályosodott.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 5,52 (1H, sz), 4,12 (2H, szd), 3,14 (2H, m), 2,68 (2H, dt), 1,98 (3H, s), 1,67 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,11 (2H, dq).

Tömegspektrum: m/e 257 (M+H)<sup>+</sup>.

Ezt az anyagot további tisztítás nélkül használtuk fel az (ii) lépésben.

(ii) 6,50 g, az (i) lépés szerint kapott termék 50 ml trifluor-ecetsavval készített oldatát éjszakán át kevertük. Az oldüszert lepároltuk, és a maradékot semleges alumínium-oxidon végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 10 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. 3,78 g N-(4-piperidinil-metil)-acetamidot kaptunk sárga olaj formájában.

NMR spektrum adatai (CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 3,22 (2H, szd), 2,96 (2H, d), 2,81 (2H, dt), 1,83 (3H, s), 1,76 (2H, szd), 1,67 (1H, m), 1,26 (2H, dq).

Tömegspektrum: m/e 157 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) A 106. példa (i) lépésében leirtakat követtük, de a fenti (ii) lépés szerinti termékből indultunk ki. Az anyagot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 20-33 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Gumyszerű szilárd anyag formájában 4-(4-/acetyl-amino-metil/-piperidin-1-il)-piridint kaptunk 28 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 8,18 (2H, d), 7,90 (1H, t), 7,07 (2H, d), 4,12 (2H, szd), 3,05 (2H, dt), 2,95 (2H, t), 1,80 (3H, s), 1,77 (3H, m), 1,13 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 234 (M+H)<sup>+</sup>.

(iv) A 106. példában leirtakat követtük, de a 108. példa (v) lépése szerinti termékből, és a fenti (iv) lépés szerinti termékből indultunk ki. A tisztítást szilikagélen való gyors-kromatografálással végeztük, eluálószerként 0-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. Az anyagot dietil-éterrel eldörzsöltük. Fehér szilárd anyag formájában 4-[ (1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-metil-amino-karbonil]-fenoxi-ecetsav-terc-butyl-észter-hexafluor-foszfátot kaptunk 35 %-os hozammal; op.: 182-184°C.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 13,11 (1H, sz), 8,37 (1H, t), 8,17 (2H? d), 7,80 (2H, d), 7,19 (2H, d), 6,95 (2H, d), 4,72 (2H, s), 4,21 (2H, szd), 3,19 (4H, m), 2,00 (1H, m), 1,86 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,21 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 426 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{24}H_{31}N_3O_4 \cdot HPF_6 \cdot 0,5 H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 49,6 %, H: 5,7 %, N: 7,2 %, P: 5,4 %;

talált: C: 49,6 %, H: 5,7 %, N: 7,1 %, P: 5,8 %.

#### 110. példa

4-[ (1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-karboxamido]-fenil-ecetsav

A 2. példában leirtakat követtük, de 4-[ (1-/4-piridil/-piperidin-4-il)-karboxamido]-fenilecetsav-metil-észter-hidrokloridból indultunk ki. A cím szerinti vegyületet 93 %-os hozammal kaptuk; op.: 281-282°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,87 (1H, s), 8,13 (2H, d), 7,51 (2H? d), 7,16 (2H, d), 6,83 (2H, dd), 4,00 (2H, dm), 3,49 (2H, s), 2,90 (2H, dt), 2,61 (1H, m), 1,87 (2H, dd), 1,66 (2H, dq).

Tömegspektrum: m/e 340 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 67,2 %, H: 6,2 %, N: 12,4 %;

talált: C: 67,4 %, H: 6,2 %, N: 12,4 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 104. példában leírtakat követtük, de 4-amino-fenilecetsav-metil-észter-hidrokloridból indultunk ki. 4-[1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-karboxamido]-fenilecetsav-metil-észter-hidrokloridot kaptunk 78 %-os hozammal; op.: 235-236,5<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 13,61 (1H, sz), 10,10 (1H, s), 8,21 (2H, d), 7,55 (2H, d), 7,21 (2H, d), 7,16 (2H, d), 4,28 (2H, dm), 3,60 (5H, s), 3,30 (2H, m + H<sub>2</sub>O), 2,81 (1H, m), 1,98 (2H, m), 1,67 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 354 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl képlet alapján:

számított: C: 61,6 %, H: 6,2 %, N: 10,8 %;

talált: C: 61,7 %, H: 6,3 %, N: 10,6 %.

111. példa

[1-(4-Piridil)-piperidin-4-il]-ecetsav-4-(metoxi-karbonil-metil-amino)-fenil-észter

300 mg [1-(4-piridil)-piperidin-4-il]-éecdetsav 5 ml vízmentes diklór-metánnal készített szuszpenziójába keve-

rés közben 1 ml tionil-kloridot csepegtettünk, és az elegyet 4 órán át kevertük. Az oldószert lepároltuk, a maradékot he-  
xánnal eldörzsöltük, és igen kis nyomáson kálium-hidroxid fö-  
lött szárítottuk. Szilárd habot kaptunk.

210 mg N-(4-hidroxi-fenil)-glicin-metil-észter és 0,33 ml trietil-amin 10 ml vízmentes diklór-metánnal készi-  
tett oldatába keverés közben a fentiek szerint kapott hab 5  
ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük,  
és az elegyet 16 órán át kevertük. Az elegyet diklór-metánnal  
higitottuk, vízzel mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. Az  
anyagot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztí-  
tottuk, eluálószerként 0-10 térfogat %-os metanol/diklór-me-  
tán elegyeket használtunk. A kapott gumiszerű anyagot die-  
til-éterrel eldörzsöltük. 80 mg cim szerinti vegyületet kap-  
tunk fehér szilárd anyagként; op.: 120-122°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,13 (2H, d), 6,84  
(2H, d), 6,81 (2H? d), 6,54 (2H, d), 6,01 (1H, t), 3,96 (2H,  
szd), 3,90 (2H, d), 3,66 (3H, s), 2,90 (2H, dt), 2,50 (2H, d +  
DMSO), 2,07 (1H, m), 1,81 (2H, szd), 1,30 (2H, dq).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:  
számított: C: 64,3 %, H: 6,6 %, N: 10,7 %;  
talált: C: 64,2 %, H: 6,3 %, N: 10,7 %.

#### 112. példa

4-[2-(1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-acetyl]-fenoxi-  
-ecetsav-metil-észter

1,25 g [1-(4-piridil)-piperidin-4-il]-ecetsav-hid-  
roklorid-hidrát vízmentes diklór-metánnal készített szuszpen-

ziójához keverés közben, argon atmoszférában 2,40 ml oxalil-kloridot adtunk. Az elegyhez néhány csepp vízmentes dimetil-formamidot adtunk, és az elegyet 30 percig kevertük. Átlátszó oldato képződött. Az oldószert vákuumban lepároltuk, és a maradékot szárítottuk. A kapott szilárd habot 40 ml diklór-etánban szuszpendáltuk, a szuszpenziót 4°C-ra hűtöttük, és keverés közben 3,21 g alumínium-kloridot adtunk hozzá. 30 perc elteltével az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, majd 1,16 ml fenoxi-ecetsav-metil-észtert adtunk hozzá, és a keverést még 2,5 órán át folytattuk. Az elegyet jeges vízhez adtuk, majd diklór-metánt adtunk hozzá. A vizes fázis pH-ját 7-re állítottuk, és a szilárd anyagot szüréssel eltávolítottuk. A szűrletet diklór-metánnal háromszor extraháltuk. Az extraktumokat magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és az oldószert lepároltuk. A kapott átlátszó olajat éter hozzáadásával kristályosítottuk. A szilárd anyagot elkülönítettük, és metil-acetátból átkristályosítottuk. 1,06 g cimszerinti vegyületet kaptunk; op.: 13-138°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,11 (2H, sz), 7,94 (2H? d), 7,03 (2H, d), 6,78 (2H, szd), 4,91 (2H, s), 3,90 (2H, d), 3,71 (3H, s), 2,91 (2H, d), 2,85 (2H? dt), 2,12 (1H, m), 1,75 (2H, szd), 1,26 (2H, dq).

Tömegspektrum: m/e 369 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> képlet alapján:

számított: C: 68,5 %, H: 6,6 %, N: 7,6 %;

talált: C: 68,2 %, H: 6,5 %, N: 7,5 %.

A kiindulási anyagként felhasznált [1-(4-piridil)-piperidin--il]-ecetsav-hidroklorid-hidrátot a 106. példa (i) és (ii) lépése ismerteti.

113. példa

4-[2-(1-/4-Piridil/-piperidin-4-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav-hidroklorid

300 mg, a 112. példa szerinti termék, 10 ml dioxán és 2,7 ml 1 N sósavoldat elegyét 80 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldószert vákuumban lepároltuk, és a maradékhoz kevés vizet adtunk. A kapott szilárd anyagot elkülönítettük, vízzel mostuk, majd szárítottuk. 170 mg cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 239-241°C.

NMR spektrum adatai (D<sub>2</sub>O): 8,17 (2H, d), 8,15 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,20 (2H, d), 5,01 (2H, s), 4,33 (2H, d), 3,38 (2H, dt), 3,16 (2H, d), 2,48 (1H, m), 2,08 (2H, d), 1,54 (2H, dq).

Tömegspektrum: m/e 355 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · HCl · 1,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 57,4 %, H: 6,1 %, N: 6,7 %;

talált: C: 57,3 %, H: 6,1 %, N: 6,4 %.

114. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-2,2-dimetil-acetyl]-fenoxi-ecetsav-metil-észter

1,63 g 1-(4-piridil)-piperazin 40 ml acetonitrillel készített oldatához keverés közben 1,58 g 4-(2,2-dimetil-brómacetyl)-fenoxi-ecetsav-metil-észtert adtunk. 34 nap elteltével a kivált szilárd anyagot szüréssel eltávolítottuk, és a szűrletet bepároltuk. Az olajos maradékot szilikagélen

végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 0,5-4,0 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. Fehér hab formájában 240 mg cim szerinti vegyületet kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 8,49 (2H, d), 8,12 (2H, d), 6,96 (2H, d), 6,77 (2H, d), 4,87 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,28 (4H, t), 2,58 (4H, t), 1,25 (6H, s).

Tömegspektrum: m/e 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{22}H_{27}N_3O_4 \cdot 0,25 H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 65,7 %, H: 6,8 %, N: 10,4 %;

talált: C: 65,3 %, H: 6,9 %, N: 10,4 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 67. példa (i) lépésében leirtakat követtük, de 4-(2,2-dimetil-acetil)-fenolból indultunk ki, és az elegyet 2 nap helyett csak 18 órán át kevertük. Törtfehér, kristályos szilárd anyagként 4-(2,2-dimetil-acetil)-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk 90 %-os hozammal; op.: 45-46<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 7,92 (2H, d), 7,02 (2H, d), 4,90 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,60 (1H, m), 1,09 (6H, d).

(ii) 9,44 g, a fenti (i) lépés szerinti termék 200 ml szén-tetrakloriddal készített oldatába keverés közben, 10 perc alatt 2,09 ml brómot csepegtettünk. Az oldatot 16 órán át kevertük, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. A kapott narancsszinű olajat kevés diklór-metánban oldottuk, az oldatot szilikagélen szűrtük, és az átlátszó szűrletet bepároltuk. 11,3 g 4-(2-bróm-2,2-dimetil-acetil)-fenoxi-ecetsav-me-



til-észtert kaptunk fehér, kristályos szilárd anyag formájában; op.: 46-50°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,09 (2H, d), 7,05 (2H, d), 4,92 (2H, s), 3,72 (3H, s), 2,00 (6H, s).

115. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-2,2-dimetil-acetil]-fenoxi-ecetsav

A 2. példában leirtakat követtük, de a 114. példa szerinti termékből indultunk ki, és az elegyet 2 óra helyett 16 órán át kevertük. A cím szerinti vegyületet fehér, kristályos szilárd anyag formájában kaptuk 76 %-os hozammal; op.: 278-279°C.

NMR spektrum adatai (D<sub>2</sub>O): 8,72 (2H, d), 8,20 (2H, d), 7,16 (4H, d), 4,76 (2H, s), 3,80 (4H, szt), 2,91 (4H, szt), 1,55 (6H, s).

Tömegspektrum: m/e 406 (M+Na)<sup>+</sup>, 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. 0,5 NaCl képlet alapján:

számított: C: 61,1 %, H: 6,1 %, N: 10,2 %;

talált: C: 60,8 %, H: 5,9 %, N: 10,0 %.

116. példa

RS-4-[3-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-2-metil-propanoil]-fenoxi-ecetsav-metil-észter

3,15 g 4-(2,2-dimetil-bróm-acetil)-fenoxi-ecetsav-metil-észter, 3,26 g 1-(4-piridil)-piperazin és 200 ml acetonitril elegyét 4 napig keverés és visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószert vákuumban lepároltuk, és a maradékot diklór-metán és víz között megoszlattuk. A szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítottuk, bepároltuk, és a mara-



déket szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 2-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. Az anyagot semleges alumínium-oxidon végzett gyorskromatografálással tovább tisztítottuk, eluálószerként diklór-metánt használtunk. 350 mg cím szerinti vegyületet kaptunk átlátszó olaj formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 8,12 (2H? d), 7,98 (2H? d), 7,04 (2H, d), 6,75 (2H? d), 4,92 (2H, s), 3,86 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,19 (4H, t), 2,70 (1H, q), 2,49 (DMSO+4H), 2,36 (1H, q), 1,09 (3H, s), nyomnyi diklór-metán.

Tömegspektrum: m/e 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{22}H_{27}N_3O_4$ . 0,1  $CH_2Cl_2$  képlet alapján:

számított: C: 65,3 %, H: 6,7 %, N: 10,3 %;

talált: C: 65,1 %, H: 6,9 %, N: 10,1 %.

#### 117. példa

4-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-metil-fenil]-  
-vajsav-metil-észter

1,63 g 1-(4-piridil)-piperazint 25 ml meleg acetonitrilben oldottunk, az oldatot 30<sup>o</sup>C-ra hűtöttük, és keverés közben 4-(4-/bróm-metil/-fenil)-vajsav-metil-észter 5 ml acetonitrillel készített oldatát adtuk hozzá. 30 perc elteltével a képződött csapadékot szűrővel eltávolítottuk, és a szűrletet vákuumban betöményítettük. A kapott sárga olajat szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 0-4 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. A kapott szilárd anyagot éterrel eldörzsöltük, és az oldhatatlan szilárd anyagot eltávolítottuk. A kapott átlátszó oldatot betöményítettük. 0,90 g cím szerinti vegyü-

letet kaptunk fehér, pelyhes szilárd anyag formájában; op.: 126-127°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,14 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,77 (2H, d), 3,59 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,30 (4H, t), 2,59 (2H, t), 2,47 (4H, t), 1,63 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 354 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 70,4 %, H: 7,7 %, N: 11,7 %;

talált: C: 70,6 %, H: 7,6 %, N: 11,7 %.

118. példa

5-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-metil-fenil]-pentánkarbonsav-metil-észter

A 117. példában leirtak szerint jártunk el, de kiindulási anyagként 2,14 g, NMR spektrum alapján 70:30 tömegarányu 5-(4-/bróm-metil/-fenil)-pentánkarbonsav-metil-észter : 5-(2-/bróm-metil/-fenil)-pentánkarbonsav-metil-észter elegyet (a 117. példa kiindulási anyagának előállításához hasonlóan előállított anyag) használtunk. A nyers észter-keveréket szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 0-5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A megfelelő frakciók bepárlásával 605 mg cím szerinti vegyületet kaptunk viaszos szilárd anyag formájában; op.: 53-54°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,13 (2H, d), 7,23 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,79 (2H, d), 3,58 (3H, s), 3,47 (2H, s), 3,30 (4H, t+H<sub>2</sub>O), 2,57 (2H, t), 2,46 (4H, t), 2,32 (2H, t), 1,56 (4H, m).

Tömegspektrum: m/e 368 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{22}H_{29}N_3O_2 \cdot 0,5 H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 70,1 %, H: 8,0 %, N: 11,2 %;

talált: C: 70,3 %, H: 8,2 %, N: 11,0 %.

119. példa

4-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-metil-fenil]-  
-vajsav-dihidroklorid

A 71. példában leírtakat követtük, de a 118. példa szerinti termékből indultunk ki, és az elegyet 1,5 óra helyett 4 órán át tartottuk  $100^{\circ}C$ -on. A cím szerinti vegyületet kaptuk 88 %-os hozammal; op.:  $236-238^{\circ}C$ .

NMR spektrum adatai ( $D_2O$ ): 8,40 (2H, d), 7,66 (2H, d), 7,61 (2H, d), 7,36 (2H, d), 4,61 (2H, s), 4,19 (4H, sz), 3,69 (4H, sz), 2,94 (2H, t), 2,61 (2H, t), 2,15 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 340 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 0,5 H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 57,0 %, H: 6,6 %, N: 10,0 %;

talált: C: 57,2 %, H: 6,9 %, N: 9,8 %.

120. példa

5-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-metil-fenil]-  
-pentánkarbonsav és 5-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-me-  
til-fenil]-pentánkarbonsav (dihidroklorid) 4:1 arányu elegye

A 119. példában leírtakat követtük, de a 118. példa szerinti nyers észterkeverékből indultunk ki. A cím szerinti vegyületkeveréket 59 %-os hozammal kaptuk fehér szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai ( $D_2O$ ): 8,38 (2H, d), 7,62 (4H, m), 7,35 (2H, d), 4,70 (0,4H, s), 4,61 (1,6H, s), 4,18 (4H,

sz), 3,68 (4H, sz), 2,98 (0,4H, t), 2,91 (1,6H, t), 2,59 (2H, t), 1,82 (4H, m).

Tömegspektrum: m/e 354 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 2 HCl · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 57,9 %, H: 6,9 %, N: 9,7 %;

talált: C: 59,6 %, H: 7,2 %, N: 9,4 %.

121. példa

6-[4-(4-Piridil-amino)-fenoxi]-hexánkarbonsav-etil-  
-észter

260 mg 6-[4-(N-/4-piridil/-/N-terc-butoxi-karbo-  
nil/-amino)-fenoxi]-hexánkarbonsav-etil-észter 3 ml diklór-  
-metánnal készített oldatához keverés közben 3 ml trifluor-  
-ecetsavat adtunk. 18 óra elteltével az oldószereket vákuum-  
ban lepároltuk, és a gumyszerű maradékot diklór-metánban ol-  
dottuk. Az oldathoz telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát  
oldatot adtunk. A szerves fázist vízzel mostuk, szárítottuk  
és bepároltuk. A maradékot hexánnal eldörzsöltük. 120 mg cím-  
szerinti vegyületet kaptunk fehér szilárd anyag formájában;  
op.: 104-106<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,22 (2H, d), 7,12  
(2H, d), 6,90 (2H, d), 6,64 (2H, dd), 5,82 (1H, s), 4,13 (2H,  
q), 3,97 (2H, t), 2,34 (2H, t), 1,80 (2H, m), 1,70 (2H, m),  
1,53 (2H, m), 1,27 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 329 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 68,6 %, H: 7,4 %, N: 8,4 %;

talált: C: 68,8 %, H: 7,3 %, N: 8,2 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 2 g 4-klór-piridin-hidroklorid és 4,9 g 4-metoxi-anilin elegyét 5 órán át 140°C-on kevertük. Az elegyet lehűtöttük, 250 ml diklór-metánban oldottuk, és az oldatot kétszer 100 ml vízzel extraháltuk. A vizes extraktumokhoz nátrium-hidroxid oldatot adtunk, majd négyszer 100 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, szárítottuk, és az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 10 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Barna szilárd anyagként 2 g 4-(4-piridil-amino)-metoxi-benzolt kaptunk; op.: 159-160°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,47 (1H, s), 8,09 (2H, d), 7,10 (2H, d), 6,92 (2H, d), 6,70 (2H, dd), 3,73 (3H, s)

Tömegspektrum: m/e 201 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 72,0 %, H: 6,0 %, N: 14,0 %;

talált: C: 71,4 %, H: 6,1 %, N: 13,8 %.

(ii) 2,0 g, a fenti (i) lépés szerinti termék és 30 ml 48 tömeg/térfogat %-os hidrogén-bromid oldat elegyét 4 órán át 140°C-on tartottuk. A lehűlt oldatot 0,880 sűrűségű vizes ammónia oldattal semlegesítettük, majd etil-acetáttal négyszer extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk,

eluálószerként 10-20 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Törtfehér szilárd anyag formájában 0,78 g 4-(4-piridil-amino)-fenolt kaptunk; op.: 246-248<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): 8,92 (1H, sz), 8,09 (2H, d), 7,31 (1H? s), 7,00 (2H, d), 6,79 (2H, d), 6,67 (2H, dd).

Tömegspektrum: m/e 187 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) 0,78 g, a fenti (ii) lépés szerinti termék, 0,91 g di-terc-butyl-dikarbonát, 0,59 ml trietil-amin, 20 ml 1,2-dimetoxi-metán és 10 ml víz elegyét 18 órán át kevertük. Az oldszereket vákuumban lepároltuk, és a maradékot etil-acetát és víz között megoszlattuk. A vizes fázist etil-acetáttal még kétszer extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és kis térfogatra (a kristályosodás megkezdődésőig) bepároltuk. A kristályos anyagot kiszűrtük. 1,07 g 4-[N-(4-piridil)-N-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-fenolt kaptunk fehér kristályos anyag formájában; op.: 192-194<sup>o</sup>C (bomlás).

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,28 (2H, dd), 7,18 (4H, s), 6,76 (2H, dd), 6,03 (1H, szs), 1,57 (9H, s).

Tömegspektrum: m/e 287 (M+H)<sup>+</sup>.

(iv) 300 mg, a fenti (iii) lépés szerinti termék 5 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben, argon atmoszférában 55 mg nátrium-hidridet (50 tömeg %-os ásványolajos diszperzió) adtunk. 5 perc elteltével az elegyhez 0,20 ml 6-bróm-hexánkarbonsav-etil-észtert adtunk, és az elegyet 16 órán át kevertük. A dimetil-formamidot vákuum-

ban lepároltuk, és a maradékot diklór-metán és víz között megoszlattuk. A vizes fázist diklór-metánnal tovább extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, vízzel mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot alumínium-oxidon végzett kromatografálással tisztítottuk, eluálószerként diklór-metánt, majd 1 %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. A megfelelő frakciók bepárlásával 260 mg 6-[4-(N-/4-piridil/-N-/terc-butoxi-karbonil/-amino)-fenoxi]-hexán-karbonsav-etil-észtert kaptunk sárga, gumyszerű anyagként.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (2H, dd), 7,16 (2H, dd), 7,07 (2H, m), 6,90 (2H, m), 4,13 (2H, q), 3,98 (2H, t), 2,34 (2H, t), 1,78 (4H, m), 1,57 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,26 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 429 (M+H)<sup>+</sup>.

122. példa

6-[4-(4-Piridil-amino)-fenoxi]-hexánkarbonsav-hidroklorid

A 71. példában leírtakat követtük, de a 121. példa szerinti termékből indultunk ki, és az elegyet 1,5 óra helyett 16 órán át tartottuk 100<sup>o</sup>C-on. Fagyasztva szárítás után a cím szerinti terméket szilárd anyagként kaptuk 80 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 13,63 (1H, sz), 11,95 (1H, sz), 10,49 (1H, s), 8,21 (2H? d), 7,26 (2H, d), 6,98 (4H, m), 4,00 (2H, t), 2,23 (2H, t), 1,70 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,45 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 301 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · 1,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:



számított: C: 56,8 %, H: 6,6 %, N: 7,8 %;

talált: C: 56,8 %, H: 6,6 %, N: 7,4 %.

123. példa

N-[ 4-(/4-Piridil/-piperazin-1-il)-benzoil] -N-metil-  
-glicin-trifluor-acetát

78 mg N-[ 4-(/4-piridil/-piperazin-1-il)-benzoil] -N-metil-glicin-etil-észter 2 ml metanollal készített oldatához 0,4 ml 1N nátrium-hidroxid oldatot adtunk, és a kapott elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten tartottuk. A reakcióelegy pH-ját 2N vizes sósavoldattal (0,45-0,5 ml) 2-re állítottuk, és a kapott oldatot Dynamax C-18 60A (83-201-C) típusu preparatív reverz fázisu nagynyomású folyadékkromatografáló oszlopon tisztítottuk. Mozgó fázisként 0,1 % trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril/viz elegyet használtunk. Lifilizálás után 46 mg cím szerinti vegyületet kaptunk üveg formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 2,98 (3H, s), 3,45 (4H, m), 3,86 (4H, m), 4,07 (2H, s), 6,97 (2H, d), 7,23 (2H, d), 7,31 (2H, m), 8,27 (2H, d).

Tömegspektrum: m/Z 355 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{19}H_{22}N_4O_3 \cdot 1,0 CF_3COOH \cdot 1,25 H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 51,4 %? H: 5,24 %, N: 11,4 %;

talált: C: 51,2 %, H: 4,9 %, N: 11,2 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 311 mg, a 30. példa (i) lépése szerint előállított 4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-benzoesav, 170 mg 1-hidroxi-benzotriazol-monohidrát, 416 mg HBTU és 5 ml dimetil-forma-

mid elegyéhez keverés közben, argon atmoszférában, 0-5°C-on 0,75 ml di-izopropil-etil-amint adtunk. A jégfürdőt eltávolítottuk, és a reakcióelegyet 15 percig szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyhez 154 mg szilárd szarkozin-etil-észter-hidrokloridot adtunk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten, argon atmoszférában kevertük, majd 30 ml diklór-metánnal és 30 ml vízzel hígítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, és a vizes fázist 30 ml diklór-metánnal újra extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítettük, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mostuk, magnézium-szulfát fölért szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot aktivált (II. fokozatu) alumínium-oxiddal töltött rövid oszlopon átszűrve tisztítottuk, eluálószerként 5:1 térfogatarányu etil-acetát/metanol elegyet használtunk. Amorf szilárd anyag formájában 92 mg N-[4-(/4-piridil/-piperazin-1-il)-benzoil]-N-metil-glicin-etil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 1,18 (3H, t), 2,98 (3H, s), 3,44 (4H, m), 4,11 (4H, m), 6,94 (2H, d), 7,12 (2H, d), 7,31 (2H, szd), 8,19 (2H? d).

Tömegspektrum: m/Z 383 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 124. példa

N-[4-(/4-Piridil/-piperazin-1-il)-benzoil]-L-fenilalanin-metil-észter

A 123. példa (i) lépésében leirtak szerint jártunk el, de 311 mg 4-[4-piridil]-piperazin-1-il]-benzoesavat, 418 mg p-toluol-szulfonsav-monohidrátot, 170 mg l-hidroxibenzotriazol-monohidrátot, 416 mg HBTU-t, 5 ml dimetil-formamidot, 1,13 ml di-izopropil-etil-amint és 216 mg L-fenilalanin-me-

til-észter-hidrokloridot használtunk. Az elegyet semleges alumínium-oxid ágyon át szűrtük, eluálúszerként 6:1 térfogat-arányu etil-acetát/metanol elegyet használtunk. 336 mg cim szerinti vegyületet kaptunk fehér, kristályos szilárd anyag formájában; op.: 139-143,5<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 3,26 (2H, m), 3,50 (8H, m), 3,76 (3H, s), 5,09 (1H, m), 6,46 (1H, d), 6,70 (2H, m), 6,90 (2H, d), 7,13 (2H, m), 7,28 (3H, m), 7,68 (2H, d), 8,31 (2H, m).

Tömegspektrum: m/z 445 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 1,0 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 67,5 %, H: 6,54 %, N: 12,1 %;

talált: C: 67,6 %, H: 6,4 %, N: 12,1 %.

125. példa

N-[ 4-(/4-Piridil/-piperazin-1-il)-benzoil] -L-fenil-  
alanin

100 mg, a 124. példa szerinti termék 2,2 ml metanollal készített oldatához 0,44 ml 1N nátrium-hidroxid oldatot adtunk. A kapott elegyet 2,5 órán át, időnkénti keverés közben szobahőmérsékleten tartottuk, majd az elegy pH-ját 0,22 ml 2N vizes sósavoldattal és 3 csepp 50 %-os vizes ecetsav oldattal 5-re állítottuk. Az elegyet szűrtük, és a szűrletet szárazra pároltuk. A maradékot nyomnyi mennyiségű metanolt tartalmazó forró vízből kristályosítottuk. 47 mg cim szerinti vegyületet kaptunk halványsárga, kristályos szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 3,05 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,45 (4H, m), 3,77 (4H, m), 4,58 (1H, m), 6,90 (2H,d), 7,12 (2H, d), 7,22 (5H, m), 7,70 (2H, d), 8,19 (2H,d)

Tömegspektrum: m/Z 431 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0,75 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 67,6 %, H: 6,24 %, N: 12,6 %;

talált: C: 67,6 %, H: 6,0 %, N: 12,5 %.

126. példa

(S)-3-[N-(2-fenetil)-karboxamido]-3-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-benzamido]-propionsav

120 mg (S)-3-[N-(2-fenetil)-karboxamido]-3-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-benzamido]-propionsav-benzil-észter 3 ml metanollal készített szuszpenziójához keverés közben 0,5 ml 1N nátrium-hidroxid oldatot adtunk. 15 percen belül a szilárd anyag teljes egészében feloldódott. Az elegyet még 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd pH-ját 0,25 ml 2N vizes sósavoldattal és 3 csepp 50 %-os vizes ecetsav oldattal 5-re állítottuk. Az elegyet szűrtük, és a szűrletet szárazra pároltuk. A maradékot nyomnyi mennyiségű metanolt tartalmazó forró vizből kristályosítottuk. 66 mg cím szerinti vegyületet kaptunk halványsárga, kristályos szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 2,70 (4H, m), 3,30 (2H, t), 3,56 (4H, m), 3,85 (4H, m), 4,73 (1H, m), 6,99 (2H, d), 7,20 (7H, m), 7,80 (2H, d), 8,25 (2H, d).

Tömegspektrum: m/Z 502 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · 1,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 64,2 %, H: 6,44 %, N: 13,4 %;

talált: C: 64,2 %, H: 6,4 %, N: 13,6 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 2 g Boc-L-aszparaginsav 2-fenetil-amid  $\beta$ -benzil-észtert [előállítását Samanen J. és munkatársai ismertetik; J. Med. Chem. 34, 3114-25 (1991)] 10 ml diklór-metán és 10 ml trifluor-ecetsav elegyében oldottunk. A kapott halványsárga oldatot 2 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, majd az elegyet szárazra pároltuk. Az olajos terméket vizmentes éterben oldottuk, és az oldatot újra bepároltuk. Ezt a műveletet még kétszer megismételtük. Viszkózus, olajos maradékként 2,07 g L-aszparaginsav-2-fenetil-amid- $\beta$ -benzil-észter-trifluoracetát sót kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

(ii) A 123. példa (i) lépésében leirtakhoz hasonlóan jártunk el, de 311 mg 4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-benzoesavat, 627 mg p-toluol-szulfonsav-monohidrátot, 170 mg 1-hidroxi-benzotriazol-monohidrátot, 416 mg HBTU-t, 15 ml dimetil-formamidot, 1,5 ml di-izopropil-etil-amint és 440 mg L-aszparaginsav-2-fenetil-amid- $\beta$ -benzil-észtert használtunk. Szilikagélen végzett gyorskromatografálás (eluálószer: 4:1 és 2:1 között változó térfogatarányu etil-acetát/metanol elegyek) után 268 mg (S)-3-[N-(2-fenetil)-karboxamido]-3-[4-(4-4-piridil)-piperazin-1-il]-benzamido]-propionsav-benzil-észtert kaptunk fehér, kristályos szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 2,70 (2H, t), 2,76 (1H? m), 2,88 (1H, m), 3,25 (2H, m), 3,44 (4H, m), 3,50 (4H, m), 4,84 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,02 (2H, d),

7,20 (5H, m), 7,31 (5H? m)? 7,78 (2H, d), 7,90 (1H, t), 8,20 (2H, d), 8,36 (1H, d).

Tömegspektrum:  $m/Z$  592 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{35}H_{37}N_5O_4 \cdot 0,25 H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 70,5 %, H: 6,34 %, N: 11,7 %;

talált: C: 70,5 %, H: 6,3 %, N: 11,7 %.

127. példa

(R)-3-[N-(2-fenetil)-karboxamido]-3-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-benzamido]-propionsav

A 126. példában leírtakat követtük, de a megfelelő (S)-izomer helyett (R)-3-[N-(2-fenetil)-karboxamido]-3-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-benzamido]-propionsav-benzil-észterből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet 33 %-os hozammal kaptuk halványsárga, kristályos szilárd anyagként.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ + $CD_3CO_2D$ ): 2,71 (4H? m), 3,29 (2H, t), 3,53 (4H, m), 3,83 (4H, m), 4,72 (1H, m), 6,99 (2H, d), 7,17 (7H, m), 7,77 (2H, d), 8,24 (2H, d).

Tömegspektrum:  $m/Z$  502 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a  $C_{28}H_{31}N_5O_4 \cdot 1,25 H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 64,2 %, H: 6,44 %, N: 13,4 %;

talált: C: 64,2 %, H: 6,4 %, N: 13,3 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 1 g Boc-D-aszparaginsav-2-fenetil-amid- $\beta$ -benzil-észtert [előállítását Rodriguez M. és munkatársai ismertetik; J. Med. Chem. 32, 522-8 (1989)] enyhe melegítés közben 5 ml acetonitrilben oldottunk, az oldatot szobahőmérsékletre

hűtöttük, és 5 ml (főlöszlegben vett) éteres hidrogén-klorid oldatot adtunk hozzá. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten tartottuk, majd szárazra pároltuk. A halványsárga, olajos maradékot vizmentes éterrel eldörzsöltük, és az elegyet újra bepároltuk. Ezt a műveletet még kétszer megismételtük. D-Aszparaginsav-2-fenetil-amid- $\beta$ -benzil-észter-hidrokloridot tartalmazó, 0,55 g higroszkópos, olajos maradékot kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel.

(ii) A 30. példában leírtak szerint jártunk el, de 363 mg D-aszparaginsav-2-fenetil-amid- $\beta$ -benzil-észter-hidrokloridot, 377 mg 4-[ (4-piridil)-piperazin-1-il] -benzoil-kloridot, 0,87 ml di-izopropil-etil-amint és 5 ml dimetil-formamidot használtunk. 510 mg (R)-3-[ N-(2-fenetil)-karboxamido] -3-[ 4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-benzamido] -propionsav-benzil-észtert kaptunk törtfehér, amorf szilárd anyag formájában.

Tömegspektrum: m/Z 592 (M+H)<sup>+</sup>.

128. példa

4-Oxo-4-[ 4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenil] -amino-vajsav

100 mg 1-(4-amino-fenil)-4-(4-piridil)-piperazin 8 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 79 mg borostyánkősav-anhidridet adtunk. A reakcióelegyet 2,5 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd a csapadékot elkülönítettük, dimetil-formamiddal és etanollal mostuk, ezután szárítottuk. 106 mg cím szerinti vegyületet kaptunk drapp szilárd anyag formájában; op.: 263-264<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ +CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H): 2,68 (4H, m), 3,80 (4H, m), 4,19 (4H, m), 7,20 (2H, d), 7,56 (2H, d), 7,82 (2H, d), 8,21 (2H, d), 9,62 (1H, s).

Tömegspektrum: m/Z 355 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0,4 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 63,1 %, H: 6,36 %, N: 15,5 %;

talált: C: 63,1 %, H: 6,4 %, N: 15,7 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 500 mg, a 30. példa (i) lépése szerint kapott 4-[ (4-piridil)-piperazin-1-il] -benzoésavat 13,5 mg hidroxilamin-hidrokloriddal alaposan összekevertünk, és a keverékhez 16 g polifoszforsavat adtunk. A kapott elegyet 160<sup>o</sup>C-ra melegítettük, és 30 percig ezen a hőmérsékleten kevertük. Az elegyet körülbelül 100<sup>o</sup>C-ra hagytuk hűlni, majd zuzott jeget, és ezután pH 11 érték eléréséig 15 %-os vizes kálium-hidroxid oldatot adtunk hozzá. A szuszpenziót szobahőmérsékletre hagytuk hűlni. A csapadékot elkülönítettük, vízzel mostuk, és levegőn szárítottuk. Halványbarna szilárd anyag formájában 159 mg 1-(4-amino-fenil)-4-(4-piridil)-piperazint kaptunk; op.: 204-208<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO- $d_6$ ): 3,00 (4H, m), 3,41 (4H, m), 4,65 (2H, szs), 6,51 (2H, d), 6,73 (2H, m), 6,85 (2H, d), 8,18 (2H, d).

Tömegspektrum: m/Z 255 (M+H)<sup>+</sup>.

129. példa

4-[ 4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi] -vajsav-  
-hidroklorid



1,5 g, a 26. példa szerint kapott termék és 80 ml metanol elegyét keverés közben visszafolyatásig melegítettük, és az elegyhez 0,5 g szilárd piridin-hidrokloridot adtunk. A melegítést megszüntettük, és az elegyhez 10 ml etil-acetátot adtunk. A reakcióelegyet enyhe zavarosodásig bepároltuk. Az elegyet továbbhűtve csapadék vált ki, amit elkülönítettünk, etil-acetáttal mostunk, és szárítottunk. 1,33 g cím szerinti vegyületet kaptunk drapp szilárd anyag formájában; op.: >240°C (bomlik).

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,90 (2H, m), 2,36 (2H, t), 3,17 (4H, m), 3,83 (4H, m), 3,91 (2H, t), 6,89 (4H, q), 7,26 (2H, d), 8,25 (2H, d), 12,1 (1H, sz), 13,75 (1H, sz).

Tömegspektrum: m/Z 342 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1,0 HCl képlet alapján:

számított: C: 60,4 %, H: 6,4 %, N: 11,1 %;

talált: C: 60,0 %, H: 6,4 %, N: 10,8 %.

### 130. példa

N-(2-Metoxi-etil)-4-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)fenoxi]-butiramid-trifluor-acetát

5 ml 2 mólos toluolos trimetil-aluminium oldatba keverés közben, argon atmoszférában, 5-10°C-on 0,9 ml metoxi-etil-amin 5 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük. A beadagolás után a jégfürdőt eltávolítottuk, és a reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegybe 0,62 g, a 25. példa szerint kapott termék 5 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtettük. A reakcióelegyet argon atmoszférában forrásig melegítettük, és 2 órán át

keverés és visszafolytatás közben forraltuk. Ezután a reakció-elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, és 20 ml diklór-metánnal hígítottuk. Az elegybe keverés közben 3 ml 1:1 térfogatarányú metanol/diklór-metán elegyet csepegtettünk. A reakcióelegyet 10 ml diklór-metánnal, 3 ml metanollal és 5 ml vízzel tovább hígítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, nátrium-szulfát fölött szárítottuk, és szárazra pároltuk. A maradékot Dynamax C-18 60A (83-201-C) típusu preparatív nagynyomású folyadék-kromatográfiás oszlopon tisztítottuk, mozgó fázisként 0,1 % trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril/viz elegyet használtunk. Liofilizálás után 56 mg cim szerinti vegyületet kaptunk törtfehér szilárd anyagként.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,89 (2H, m), 2,22 (2H, t), 3,18 (6H, m), 3,23 (3H, s), 3,32 (2H, t), 3,85 (6H, m), 6,90 (4H, q), 7,28 (2H, d), 7,88 (1H, szt), 8,25 (2H, d).

Tömegspektrum: m/Z 399 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 1,7 CF<sub>3</sub>COOH képlet alapján:

számított: C: 51,5 %, H: 5,4 %, N: 9,5 %;

talált: C: 51,4 %, H: 5,6 %, N: 9,3 %.

### 131. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-2-on-1-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav-monohidroklorid

0,347 g 4-[2-(piperazin-2-on-1-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav-metil-észter, 0,19 g 4-klór-piridin-hidroklorid és 0,178 g trietil-amin 8 ml víz és 1 ml dioxán elegyével készített oldatát 2 órán át forrásban lévő vízfürdőn kevertük, majd szárazra pároltuk. A maradékot 2 ml vízzel eldörzsöltük,

és szűrtük. A kapott szilárd anyagot vízből átkristályosítottuk. 0,187 g cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 275-277°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,33 (2H, d), 8,0 (2H, d), 7,21 (2H, d), 7,1 (2H, d), 4,97 (2H, s), 4,81 (2H, s), 3,94 (2H, m), 3,59 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl. 0,75 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 54,4 %, H: 5,0 %, N: 10,0 %;

talált: C: 54,5 %, H: 5,3 %, N: 9,5 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 3,23 g piperazinon, 4,46 g kálium-karbonát, 15 ml víz és 15 ml terc-butanol elegyéhez szobahőmérsékleten, erélyes keverés közben, részletekben, 5 perc alatt 7,75 g di-terc-butyl-dikarbonátot adtunk. Az elegyet 2 órán át kevertük, majd a képződött szilárd anyag extrahálására 20 ml etil-acetátot adtunk hozzá. A szerves fázist elválasztottuk, fáziszétválasztó papíron szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A szilárd maradékot etil-acetátból átkristályosítottuk. 5,31 g 4-(terc-butoxi-karbonil)-piperazin-2-ont kaptunk; op.: 157-159°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,0 (1H, sz), 3,81 (2H, s), 3,45 (2H, t), 3,17 (2H, m), 1,4 (9H, s).

Tömegspektrum: m/e 207 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) 0,5 g, az (i) lépés szerint kapott termék 3 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához keverés közben, argon atmoszférában 0,1 g 60 tömeg %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót adtunk. Az elegyet 1 órán át szo-

bahőmérsékleten tartottuk, majd 0,72 g 4-(bróm-acetil)-fenoxi-ecetsav-metil-észtert adtunk hozzá, és az oldatot 1,5 órában át kevertük. A kapott elegyet víz és etil-acetát között megoszlattuk. A szerves fázist elválasztottuk, vízzel mostuk, és fázisszétválasztó papíron szűrtük. Az oldószer lepárlásakor olajat kaptunk, amit gyors oszlopkromatografálással tisztítottunk. A terméket 1:1 térfogatarányu etil-acetát/hexán eleggyel eluáltuk. Szilárd anyagként 0,32 g 4-[2-(4-(terc-butoxi-karbonil)-piperazin-2-on-1-il)-acetil]-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk; op.: 81-82<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 7,97 (2H, m), 6,98 (2H, m), 4,83 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,72 (2H, t), 3,42 (2H, t), 1,47 (9H, s).

(iii) 2,2 g, az (ii) lépés szerint kapott termék 10 ml trifluor-ecetsavval készített oldatát 1 órában át szobahőmérsékleten tartottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot etil-acetát és vizes nátrium-karbonát oldat között megoszlattuk. A szerves fázist fázisszétválasztó papíron szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot etil-acetáttal eldörzsöltük. Szilárd anyagot kaptunk; op.: 128-132<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,95 (2H, d), 7,06 (2H, d), 4,9 (2H, s), 3,7 (3H, s), 3,3 (2H, m), 2,9 (2H, m).

132. példa

RS-3-Metil-4-[4-(4-(4-piridil)-piperazin-1-il)-fenoxivajsav]-trifluor-acetát

1,02 g 4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenol 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához keverés közben 0,16 g 60 tömeg %-os ásványolajos nátrium-hid-

rid diszperziót adtunk, és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A kapott oldathoz 4-bróm-3-metil-vaajsav-etil-észtert adtunk, és az elegyet 16 órán át kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot viz és diklór-metán között megoszlattuk. Az oldhatatlan anyagot centrifugálással eltávolítottuk. A szerves fázist Whatman IPS fázisszétválasztó papíron szűrtük, és a maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 50:950:5 térfogatarányu metanol/diklór-metán/tömény vizes ammónia elegyet használtunk. 0,27 g 3-metil-4-[4-(4-/4-piridil/-piperazinil)-fenoxi]-vaajsav-etil-észtert kaptunk, amit 3 ml metanol-ban 2 ml 1N vizes nátrium-hidroxid oldattal 2 órán át szoba-hőmérsékleten hidrolizáltunk. Az oldatot bepároltuk, és a maradékot reverz fázisu nagynyomásu folyadékromatográfiás oszlopon (grádiens-eluálás viz/acetonitril/0,1 % TFA eleggyel) tisztítottuk. Üvegszerű anyagot kaptunk, ami éteres eldörzsölés hatására kristályosodott. 0,08 g cim szerinti vegyületet kaptunk; op.: 169-171<sup>0</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 13,45 (1H, sz), 121,07 (1H, sz), 8,27 (2H, d), 7,28 (2H, d), 6,9 (4H, m), 3,80 (6H, m), 3,16 (4H, t), 2,45 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,12 (1H, m), 1,0 (3H, d).

Tömegspektrum: m/e 356 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>. 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:  
számított: C: 55,2 %, H: 5,6 %, N: 8,9 %;  
talált: C: 55,3 %, H: 5,6 %, N: 8,7 %.

133. példa

RS-4-[ 4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi] -3-  
vinilvajsav-nátriumsó

0,29 g RS-4-[ 4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi] 3-vinil-vajsav-metil-észter 2,3 ml 1N vizes nátrium-hidroxid oldattal és 5 ml metanollal készített oldatát 4 órán át szobahőmérsékleten tartottuk. Az oldatot bepároltuk, és a szilárd maradékhoz 2 ml vizet adtunk. A kapott szilárd anyagot kiszűrtük, és acetonnal és éterrel mostuk. 0,042 g cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 293-295°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,18 (2H? d), 6,9 (6H, m), 5,88 (1H, m), 4,96 (2H, m), 4,0 (1H, m), 3,77 (1H, t), 3,41 (2H, m), 3,10 (2H, m), 2,84 (1H, m), 1,98 (2H, d).

Tömegspektrum: m/e 470 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na. H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 61,9 %, H: 6,4 %, N: 10,3 %;

talált: C: 62,1 %, H: 6,4 %, N: 10,5 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 3,5 g RS-3-vinil-butirolakton és 2,56 g nátrium-acetát 30 ml metanollal készített oldatát 20 órán át állni hagytuk. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot viz és éter között megoszlattuk. A vizes fázist éterrel még kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, fázisszétválasztó papíron szűrtük, és bepároltuk. A maradékot Merck 7736 típusu szilikagélen végzett szűrési kromatográfiával tisztítottuk. Az eluálást 1:9 térfogatarányu etil-acetát/hexán eleggyel kezdtük, és az etil-acetát tartalmat fokozatosan 4:6

térfogatarányig növeltük. Olaj formájában 4-hidroxi-3-vinil-  
-vajsav-metil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 5,73 (1H, m), 5,15  
(2H, m), 3,68 (3H, s), 3,60 (2H, t), 2,76 (1H, m), 2,48 (2H,  
m), 1,69 (1H, t).

Tömegspektrum: m/e 145 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) 1,98 g 4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenol 30 ml  
diklór-metánnal készített szuszpenziójához keverés közben,  
15<sup>o</sup>C-on 2,04 g trifenil-foszfint adtunk, majd az elegybe 1,35  
g azodikarbonsav-dietil-észtert csepegtettünk. Az elegyet a  
szilárd anyag teljes mértékű feloldódásáig kevertük. Az  
elegybe 1,12 g 4-hidroxi-3-vinil-vajsav-metil-észtert csepeg-  
tettünk, és az elegyet 4 órán át kevertük. A reakció során  
kivált szilárd anyagot (ami a kiindulási fenol) kiszűrtük, és  
a szűrletet bepároltuk. A maradékhoz 20 ml etil-acetátot ad-  
tunk, és az elegyet szűrtük. A szűrletet kétszer 10 ml 2N  
vizes sósavoldattal extraháltuk. A vizes fázist elválasztot-  
tuk, és 0,89-es sűrűségű vizes ammónia oldattal meglugosított-  
tuk. A kivált csapadékot etil-acetáttal kétszer extraháltuk.  
Az extraktumokat egyesítettük, fázisszétválasztó papíron  
szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot szilikagélen  
végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként  
7,5:92,5:0,75 térfogatarányu metanol/diklór-metán/0,89-es  
sűrűségű vizes ammónia elegyet használtunk. 0,29 g RS-4-[4-  
-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxil]-3-vinil-vajsav-me-  
til-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,3 (2H, d), 6,88 (4H,  
m), 6,70 (2H, d), 5,85 (1H, m), 5,20 (2H, m), 3,90 (2H, m),

3,67 (3H, s), 3,48 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,06 (1H, m), 2,68 (1H, m), 2,47 (1H, m), 1,80 (1H, sz).

Tömegspektrum: m/e 382 (M+H)<sup>+</sup>.

134. példa

4-[2-Allil-4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi] vajsav-etil-észter

A 25. példában leirtakhoz hasonlóan, de 2-allil-4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenolból kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 50 %-os hozammal, szilárd anyag formájában; op.: 53-55<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,3 (2H, d), 6,83 (1H, m), 6,79 (2H, d), 6,71 (2H, dd), 6,0 (1H, m), 5,1 (2H, m), 4,15 (2H, q), 3,98 (2H, t), 3,49 (4H, m), 3,39 (2H, d), 3,19 (4H, m), 2,53 (2H, t), 2,11 (2H, q), 1,76 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 410 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 68,9 %, H: 7,7 %, N: 10,0 %;

talált: C: 68,8 %, H: 7,7 %, N: 9,9 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 2,55 g 4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenol 25 ml dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához keverés közben 0,4 g 60 tömeg %-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót adtunk, és az elegyet 20 percig szobahőmérsékleten kevertük. Az elegybe 0,756 g allil-kloridot csepegtettünk, és a keverést 20 órán át folytattuk. Az elegyhez 75 ml jeges vizet adtunk, és a kapott elegyet etil-acetáttal háromszor extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, vízzel és vizes nátrium-



-klorid oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot hexánnal eldörzsöltük és szűrtük. 2,5 g 4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenol-allil-étert kaptunk szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,18 (2H, dd), 6,8-7,0 (6H, m), 5,92-6,13 (1H, m), 5,2-5,45 (2H, m), 4,5 (2H, m), 3,45 (4H, m), 3,11 (4H, m).

(ii) 5 g, az (i) lépés szerint kapott termék és 15 g difenil-éter elegyét 2,5 órán át argon atmoszférában enyhe visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, és 70 ml étert adtunk hozzá. A szilárd anyagot kiszűrtük, és szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 1:4 térfogatarányu metanol/di-klór-metán elegyét használtunk. Szilárd anyag formájában 0,88 g 2-allil-4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenolt kaptunk; op.: 180\_182°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,88 (1H, s), 8,19 (2H, dd), 6,87 (2H, dd), 6,7 (3H, m), 5,88-6,03 (1H, m), 5,0 (2H, m), 3,44 (4H, t), 3,28 (2H, d), 3,05 (4H, t).

Tömegspektrum: m/e 296 (M+H)<sup>+</sup>.

135. példa

4-[2-Allil-4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi] vajsav

A 26. példában leirtakhoz hasonlóan, de a 134. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában 61 %-os hozammal; op.: 209-210°C (bomllás).

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,19 (2H, d), 6,84 (5H, m), 5,82-6,08 (1H, m), 4,92-5,12 (2H, m), 3,91 (2H, t), 3,44 (4H, t), 3,3 (2H, d), 3,1 (4H, t), 2,4 (2H, t), 1,93 (2H, t).

Tömegspektrum: m/e 382 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C: 69,3 %, H: 7,13 %, N: 11,0 %;

talált: C: 69,2 %, H: 7,3 %, N: 11,2 %.

136. példa

4-[2-n-Propil-4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fen-oxi]-vajsav-etil-észter

A 25. példában leirthez hasonlóan, de 2-n-propil-4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenolból kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 24 %-os hozammal, szilárd anyag formájában; op.: 65-67°C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,29 (1H, d), 6,8 (1H, d), 6,73 (2H? d), 6,7 (2H? d), 4,13 (2H, q), 3,94 (2H, t), 3,46 (4H, t), 3,18 (4H, t), 2,52 (4H, m), 2,09 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,24 (3H, t), 0,94 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 412 (M+H)<sup>+</sup>.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

0,74 g, a 134. példa (ii) lépése szerinti termék, 25 ml etanol és 2,5 ml 1N sósavoldat elegyét 0,15 g 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson hidrogéneztük a hidrogénfelvétel befejeződéséig. A katalizátort diatómaföldön keresztül kiszűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot

25 ml etil-acetát és 25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat elegyével eldörzsöltük, az oldhatatlan szilárd anyagot kiszűrtük, és vízzel és etil-acetáttal mostuk. A szűrlet vizes fázisát diklór-metánnal kétszer extraháltuk, és az egyesített szerves extraktumokat bepároltuk. A maradékot egyesítettük az etil-acetátban oldhatatlan anyaggal, és 40 ml forrásban lévő etanollal kezeltük. Az oldhatatlan anyagot szűrővel eltávolítottuk, és a szűrletet bepároltuk. Szilárd anyagként 0,7 g 2-n-propil-4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenolt kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,84-8,68 (1H, m), 8,18 (2H, d), 6,82 (2H, m), 6,7 (3H, m), 4,1 (1H, m), 3,42 (4H, t), 3,17 (3H, s), 3,05 (4H, t), 2,48 (DMSO), 1,55 (2H, m), 0,89 (3H, t).

137. példa

4-[2-n-Propil-4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi]-vajsav

A 26. példában leirtakhoz hasonlóan, de a 136. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 64 %-os hozammal; op.: 207-209<sup>0</sup>C (izopropanolból).

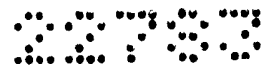
NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,18 (2H, d), 6,7-6,92 (5H, m), 3,91 (2H, t), 3,45 (4H, t), 2,5 (DMSO), 2,4 (2H, t), 1,91 (2H, ?), 1,54 (2H, m), 0,9 (3H, t) és 3,79 és 1,04 (0,69 mól % izopropanol).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. 0,7 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O képlet alapján:

számított: C: 68,0 %, H: 8,2 %, N: 9,9 %;

talált: C: 68,1 %, H: 8,2 %, N: 9,9 %.



138. példa

4-[2-Metil-4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fen-oxi] vajsav-etil-észter

A 25. példában leirtakhoz hasonlóan, de 2-metil-4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenol-dihidrokloridból kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 29 %-os hozammal, gumyszerű anyag formájában.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,3 (2H, m), 6,45-6,35 (5H, m), 4,14 (2H, q), 3,87 (2H, t), 3,14 (4H, m), 2,53 (2H, t), 2,21 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,24 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 3,14 g N-benzil-iminodiacetsav 50 ml vízmentes tetrahydrofuranal készített szuszpenziójához keverés közben, szobahőmérsékleten, argon atmoszférában, részletekben 5 g karbonil-diimidazolt adtunk. 5 perc elteltével az elegyet enyhe visszafolyatásig melegítettük, majd 15 perc múlva az elegyhez 3,0 g (4-amino-2-metil)-fenil-benzil-étert adtunk. A kapott elegyet 17 órán át keverés és visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószert lepároltuk, a maradékhoz 100 ml etil-acetátot és 150 ml vizet adtunk, és az elegyet 1,5 órán át kevertük. A szilárd anyagot kiszűrtük, vízzel mostuk és szárítottuk. 4,7 g [4-(4-benzil-2,6-diketo-piperazin-1-il)-2-metil]-fenil-benzil-étert kaptunk; op.: 118-126<sup>o</sup>C (bomlás).

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 7,1-7,32 (10H, m), 6,78 (3H, s), 4,93 (2H, s), 3,56 (2H, s), 3,4 (4H, s), 2,12 (3H, s).

Tömegspektrum:  $M/e$  373  $(M+H)^+$ .

(ii) 2,9 g, az (i) lépés szerint kapott termék 50 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához 0,6 g litium-aluminium-hidridet adtunk, és az elegyet 1,5 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet lehűlni hagytuk, ujjabb 0,3 g litium-aluminium-hidridet adtunk hozzá, és még 1,5 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet lehűtöttük, 0,9 ml vizet, majd 3,6 ml 1N vizes nátrium-hidroxid oldatot adtunk hozzá, és a kapott elegyet 10 percig visszafolyatás közben forraltuk. A szilárd anyagot kiszűrtük, és tetrahydrofuránnal mostuk. A szűrletet és a mosófolyadékot bepároltuk, és a maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 5 térfogat %-tól 25 térfogat %-ig növekvő etil-acetát tartalmu etil-acetát/di-klór-metán elegyeket használtunk. Szilárd anyag formájában 1 g [2-metil-4-(4-benzil-piperazin-1-il)]-fenil-benzil-étert kaptunk; op.: 118-120°C.

NMR spektrum adatai ( $CDCl_3$ ): 7,2-7,5 (10H, m), 6,82 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,7 (1H, m), 5,01 (2H, s), 3,1 (4H, m), 2,53 (3H, s).

Tömegspektrum:  $m/e$  373  $(M+H)^+$ .

(iii) 1 g, az (ii) lépés szerint kapott termék 25 ml 1,2-diklór-etánnal készített szuszpenziójához jeges vizes hűtés közben 0,77 g klórhangyasav-1-klór-etil-észtert adtunk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, 30 percig kevertük, majd 30 percig visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyhez 20 ml metanolt adtunk, ujjabb 30 percig visszafolyatás közben forraltuk, majd bepároltuk. A maradékot éterrel

eldörzsöltük, és szűrtük. A szilárd anyagot éterrel mostuk, és szárítottuk. 0,95 g [2-metil-(4-piperazin-1-il)]-fenil-benzil-éter-hidrokloridot kaptunk; op.: 195-198°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,44 (2H, szs), 7,3-7,5 (6H, m), 6,98 (2H, m), 5,08 (?, s), 4,98 (4H, szs), 3,38 (4H, d), 2,2 (3H, s).

Tömegspektrum: m/e 281 (M+H)<sup>+</sup>.

(iv) 0,95 g, az (iii) lépés szerint kapott termék, 0,45 g 4-klór-piridin-hidroklorid, 0,615 g trietil-amin és 10 ml víz elegyét 3 órán át 100°C-on tartottuk. Az elegyhez újabb 0,34 g 4-klór-piridint és 0,3 ml trietil-amint adtunk, és a visszafolyatás közbeni forralást még 3 órán át folytattuk. Az oldatot lehűtöttük, és kétszer 15 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist bepároltuk, és a maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 0,4 % tömény ammóniát tartalmazó 5 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyet használtunk. Szilárd anyag formájában 0,26 g [2-metil-4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)]-fenil-benzil-étert kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,19 (2H, d), 7,25-7,5 (5H, m), 6,88 (4H, m), 6,74 (1H, m), 5,03 (2H, s), 3,44 (4H, szt), 3,1 (4H, szt), 2,18 (3H, s).

Tömegspektrum: m/e 360 (M+H)<sup>+</sup>.

(v) 0,52 g, a (iv) lépés szerint kapott termék 2 ml 2N sósavoldatot tartalmazó 20 ml etanollal készített oldatát 0,16 g 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátor jelenlétében a hidrogénfelvétel teljessé válásáig hidrogén atmoszférában kevertük. Az elegyet szűrtük, és a szűrletet bepárol-

tuk. A maradékot forró etil-acetáttal eldörzsöltük, és szűr-  
tük. Szilárd anyagként 0,55 g 2-metil-4-[4-(4-piridil)-piper-  
azin-1-il]-fenol-dihidrokloridot kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,25 (2H, d), 7,24  
(2H, d), 7,12 (2H, szd), 6,8 (1H, d), 4,02 (4H, m), 3,46 (4H,  
m), 2,1 (3H, s).

Tömegspektrum: m/e 270 (M+H)<sup>+</sup>.

139. példa

4-[2-Metil-4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fen-  
oxi]vajsav

A 26. példában leirthez hasonlóan, de a 138. példa  
szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti  
vegyületet szilárd anyag formájában 80 %-os hozammal; op.:  
261-262°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,18 (2H, d), 6,7-  
6,9 (2H, m), 3,9 (2H, t), 3,43 (4H, szt), 3,1 (4H, szt), 2,39  
(2H, t), 2,13 (3H, s), 1,72 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 356 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> képlet alapján:

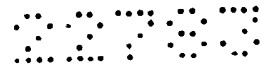
számított: C: 67,6 %, H: 7,1 %, N: 11,8 %;

talált: C: 67,4 %, H: 6,9 %, N: 12,2 %.

140. példa

RS-2-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-4-[4-(4-/4-piri-  
dil/piperazin-1-il)-fenoxi]-vajsav-metil-észter

A 25. példában leirtakhoz hasonlóan, de RS-4-bróm-  
2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-vajsav-metil-észterből kiin-  
dulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 65 %-os hozam-  
mal, olajos anyag formájában.



NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,31 (2H, d), 6,9 (4H, m), 6,71 (2H, m), 5,3 (1H, sz), 4,5 (1H, szd), 4,01 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,5 (4H, m), 3,21 (4H, m), 2,3 (2H, m), 1,46 (9H, s); továbbá 6,03, 2,97 és 2,9 (DMF) és 1,8 (H<sub>2</sub>O).

Tömegspektrum: M/e 471 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. 0,5 DMF. 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján  
számított: C: 61,7 %, H: 7,5 %, N: 12,2 %;  
talált: C: 61,8 %, H: 7,2 %, N: 11,9 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

1,7 g RS-N-(butoxi-karbonil)-homoszerin-metil-észter és 3,6 g szén-tetrabromid 20 ml diklór-metánnal készített oldatához keverés közben, 5<sup>o</sup>C-on, 5 perc alatt, részletekben 3,77 g trifenil-foszfint adtunk. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, majd a sötét oldatot bepároltuk, és a maradékot szilárd anyag képződéséig 30 ml 1:1 térfogatarányu éter/hexán eleggyel eldörzsöltük. A szilárd anyagot kiszűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot gyorskromatografálással tisztítottuk, a terméket 25 %-os etil-acetát/hexán eleggyel eluáltuk. 0,41 g RS-4-bróm-2-(butoxi-karbonil-amino)-vajsav-metil-észtert kaptunk olaj formájában.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 5,16 (1H, br), 4,45 (1H, m), 3,8 (3H, s), 3,45 (2H, t), 2,52-2,11 (2H, m), 1,48 (9H, s).

Tömegspektrum: m/e 296 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 141. példa

RS-2-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-4-[4-(4-/4-piridil/piperazin-1-il)-fenoxi]-vajsav



A 26. példában leírtakhoz hasonlóan, de a 140. példa szerinti vegyületből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 58 %-os hozammal, szilárd anyag formájában; op.: 198-207°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,2 (2H, d), 6,91 (6H, m), 4,06 (1H, m), 3,92 (2H, t), 3,48 (4H, t), 3,12 (4H, t), 2,2-1,84 (2H, m), 1,37 (9H, s).

Tömegspektrum: m/e 457 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 60,7 %, H: 7,2 %, N: 11,8 %;

talált: C: 60,7 %, H: 7,2 %, N: 11,7 %.

#### 142. példa

RS-2-Amino-4-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi]vajsav-metil-észter

0,96 g, a 140. példa szerinti vegyület 10 ml tri-fluor-ecetsavval készített oldatot 2 órán át szobahőmérsékleten tartottuk. Az oldatot bepároltuk, a maradékot 15 ml vízben oldottuk, és az oldatot nátrium-karbonáttal meglugosítottuk. Az elegyet diklór-metánnal háromszor extraháltunk. Az extraktumokat egyesítettük és bepároltuk. 0,56 g cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 125-127°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,2 (2H, d), 6,92 (6H, m), 4,0 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,46 (4H, t), 3,15 (4H, t), 2,04 (2H, m), 1,84 (1H, m).

Tömegspektrum: m/e 371 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0,75 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 62,5 %, H: 7,17 %, N: 14,6 %;

talált: C: 62,8 %, H: 6,8 %, N: 14,3 %.

143. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-2-on-1-il)-acetyl]-  
-fenoxi-ecetsav-nátriumsó

0,25 g, a 35. példa szerinti vegyület és 5 ml metanol elegyéhez 0,65 ml 1N vizes nátrium-hidroxid oldatot adtunk, és az elegyet 6 órán át szobahőmérsékleten tartottuk. A képződött szilárd anyagot kiszűrtük, és metanollal mostuk.

0,18 g cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 317-318<sup>o</sup>C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,2 (2H, d), 7,89 (2H, d), 6,91 (2H, d), 6,83 (2H, d), 4,89 (2H, s), 4,21 (2H, s), 4,01 (2H, s), 3,68 (2H, m), 3,51 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 392 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na. 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 57,6 %, H: 4,6 %, N: 10 %;

talált: C: 57,2 %, H: 4,6 %, N: 10,4 %.

144. példa

4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-2-on-1-il)-acetyl]-  
-fenoxi-ecetsav-etil-észter

45 ml etanolba keverés közben, 0<sup>o</sup>C alatti hőmérsékleten 2,25 g tionil-kloridot csepegtettünk, és ezt az oldatot 0<sup>o</sup>C-on 3,4 g, a 36. példa szerint kapott nyers termékhez adtuk. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük, ezután 2,5 órán át enyhe visszafolyatás közben forraltuk, végül bepároltuk. A maradékhoz vizet adtunk, és az elegy pH-ját vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal 6-ra állítottuk. A kivált gumyszerű anyagot elkülönítettük, a vizes oldat pH-ját 8-ra állítottuk, és kétszer 50 ml diklór-metánnal extraháltuk. Az



extraktumokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot 10 g Mega Bound Elut típusu szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáltuk, eluálüszerként 5 % metanol/diklór-metán/0,5 % trietil-amin elegyet használtunk. 0,2 g cím szerinti vegyületet kaptunk szilárd anyag formájában; op.: 163-165°C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,34 (2H, m), 7,97 (2H, m), 6,98 (2H, m), 6,63 (2H, m), 4,89 (2H, s), 4,7 (2H, s), 4,29 (2H, q), 4,1 (2H, s), 3,7 (2H, m), 3,6 (2H, m), 1,31 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> képlet alapján:

számított: C: 63,5 %, H: 5,83 %, N: 10,6 %;

talált: C: 61,5 %, H: 5,9 %, N: 10,5 %.

#### 145. példa

N-4-[2-(4-/4-Piridil/-piperazin-2-on-1-il)-acetyl]-  
-fenoxi-acetyl-glicin-etyl-észter

0,37 g, a 36. példa szerinti vegyület, 10 ml dimetil-formamid és 0,17 g hidroxibenzotriazol elegyéhez keverés és jeges vizes hűtés közben 0,14 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etyl-karbodiimid-hidrokloridot, majd 0,14 ml trietil-amint adtunk, és az elegyet 30 percig kevertük. Az elegyhez 0,15 g glicin-etyl-észter-hidrokloridot, majd 0,28 ml trietil-amint adtunk. 10 perces, hűtés közbeni keverés után az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, 2 napig kevertük, majd bepároltuk. A maradékhoz 10 ml vizet adtunk, és az elegy pH-ját nátrium-hidrogén-karbonáttal 6-7-re állítottuk. Az elegyet bepároltuk, és a maradékot 10 g Mega Bond Elut ti-

pusu szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáltuk. Eluálószerként 2-20 térfogat %-os metanol/diklór-metán elegyeket használtunk. A terméket etanolból átkristályosítottuk. 36 mg cim szerinti vegyületet kaptunk szilárd anyag formájában; op.: 209-211°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,55 (1H, t), 8,2 (2H, szd), 7,99 (2H, m), 7,12 (2H, m), 6,86 (2H, d), 4,92 (2H, s), 4,11 (2H, q), 4,02 (2H, s), 3,9 (2H, d), 3,2 (2H, m), 3,52 (2H, m), 1,2 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 455 (M+H).

Elemzés a C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> képlet alapján:

számított: C: 60,8 %, H: 5,77 %, N: 12,3 %;

talált: C: 60,6 %, H: 5,7 %, N: 12,5 %.

146. példa

4-[2-Nitro-4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi] vajsav-etil-észter

1 g, a 25. példa szerinti vegyülethez keverés közben, szobahőmérsékleten, lassu ütemben 2,5 ml 98 %-os kénsavat adtunk. Az oldatot 5°C alatti hőmérsékletre hűtöttük, és az oldatba 0,18 ml salétromsav és 0,18 ml kénsav elegyét csepegtettük. Az oldatot 1,5 órán át 10°C alatti hőmérsékleten kevertük, majd jégre öntöttük, és az elegyet ammónia oldattal pH 10-re lugosítottuk. Az elegyet kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot vízzel mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. A maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, a terméket 5-10 %-os metanol/diklór-metán elegyekkel

eluáltuk. 0,18 g cím szerinti terméket kaptunk olaj formájában.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8m,32 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,14 (1H, m), 7,04 (1H, d), 6,77 (2H, m), 4,17-4,14 (4H, m), 3,51-3,28 (8H, m), 2,57 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,28 (3H, t), 1,87 (H<sub>2</sub>O).

Tömegspektrum: m/e 415 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>21</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 60,1 %, H: 6,3 %, N: 13,1 %;

talált: C: 60,2 %, H: 6,3 %, N: 13,2 %.

147. példa

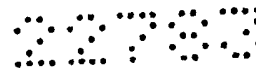
RS-2-(n-Bután-szulfonil-amino)-4-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxil]-vajsav-metil-észter

0,5 g, a 142. példa szerinti vegyület és 0,15 g trietil-amin 15 ml diklór-metánnal készített oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten 0,233 g n-bután-szulfonil-kloridot adtunk. Az oldatot 2 napig állni hagytuk, majd szilikagél oszlopon gyorskromatografáltuk. A terméket 7:93:0,7 térfogatarányu metanol/diklór-metán/ammónia (sűrűség: 0,88) eleggyel eluáltuk. Éteres eldörzsölés után 58 %-os hozammal kaptuk a cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában; op.: 124-125°C.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,3 (2H, d), 6,88 (4H, q), 6,72 (2H, m), 5,18 (1H, szd), 4,16 (1H, szq), 4,08 (2H, t), 3,8 (3H, s), 3,47 (4H, m), 3,18 (4H, m), 2,98 (2H, m), 2,28 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,45-1,27 (2H, m), 0,9 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 491 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S képlet alapján:



számított: C: 58,8 %, H: 7,0 %, N: 11,4 %;

talált: C: 58,4 %, H: 7,0 %, N: 11,1 %.

148. példa

RS-2-(n-Bután-szulfonil-amino)-4-[4-(4-/4-piridil/-  
-piperazin-1-il)-fenoxil]-vajsav

A 26. példában leirtakhoz hasonlóan, de a 147. példa szerinti vegyületből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 58 %-os hozammal, szilárd anyag formájában; op.: 251-252°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,18 (2H, d), 7,3 (1H, igen széles), 6,9 (6H, m), 3,97 (2H, t), 3,9 (1H, m), 3,45 (4H, t), 3,11 (4H, t), 2,9 (2H, t), 2,12 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,58 (2H, m), 0,81 (3H, t).

Tömegspektrum: m/e 477 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 56,9 %, H: 6,8 %, N: 11,5 %;

talált: C: 57,0 %, H: 6,8 %, N: 11,3 %.

149. példa

RS-3-Benzil-4-[4-(4-/4-piridil/-)piperazin-1-il)-  
-fenoxil]-vajsav

A 26. példában leirtakhoz hasonlóan, de RS-3-benzil-4-[4-(4-/4-piridil/-)piperazin-1-il)-fenoxil]-vajsav-etil-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában 65 %-os hozammal; op.: 205-206°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,2 (2H, d), 7,22 (5H, m), 6,9 (6H, m), 3,8 (2H, d), 3,45 (4H, m), 3,15 (4H, m), 2,72 (2H, m), 2,5-2,18 (Me<sub>2</sub>SO+3H, m).

Tömegspektrum:  $m/e$  432 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 71,6 %, H: 6,8 %, N: 9,7 %;

talált: C: 71,9 %, H: 6,8 %, N: 9,5 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) 1,14 g RS-3-benzil-butiolakton 20 ml etanollal készített oldatába keverés közben, 5°C-on 4 órán át lassu áramban hidrogén-bromid gázt vezettünk. Az oldatot 20 órán át 5°C-on tartottuk, majd 70 ml vízzel higitottuk, és a savat nátrium-karbonáttal semlegesítettük. Az elegyet etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist fázisszétválasztó papíron szűrtük, és bepároltuk. Olaj formájában 4-benzil-3-bróm-vajsav-etil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 7,24 (5H, m), 4,13 (2H, q), 3,45 (2H, m), 2,62 (2H, d), 2,44 (3H, m), 1,25 (3H, t)

Tömegspektrum:  $m/e$  285 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) A 25. példában leirtakhoz hasonlóan, de a fenti (i) lépés szerinti termékből kiindulva RS-3-benzil-4-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi]-vajsav-etil-észtert állítottunk elő 40 %-os hozammal, olaj formájában.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 8,34 (2H, d), 7,29 (5H, m), 6,9 (4H, m), 6,72 (2H, m), 5,13 (2H, q), 3,85 (2H, m), 3,5 (4H, m), 3,3 (4H, m), 2,9-2,38 (5H, m), 1,26 (3H, t).

Tömegspektrum:  $m/e$  460 (M+H)<sup>+</sup>.

150. példa

RS-3-Fenil-4-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi] vajsav

A 26. példában leirtakhoz hasonlóan, de RS-3-fenil-4-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi]-vajsv-metil-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet szilárd anyagként 39 %-os hozammal; op.: 120-125°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,18 (2H, d), 7,32 (5H, m), 7,25 (2H, d), 6,87 (6H, m), 4,04 (2H, q), 3,45 (5H, m), 3,11 (4H, t), 2,71 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 418 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 7,1 %, H: 6,5 %, N: 9,9 %;

talált: C: 7,2 %, H: 6,5 %, N: 9,8 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

A 133. példa (ii) lépésében leirtakhoz hasonlóan, de RS-4-hidroxi-3-fenil-vajsv-etil-észterből kiindulva RS-3-fenil-4-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi]-vajsv-metilésztert állítottunk elő 10 %-os hozammal, olaj formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>COOD): 8,23 (2H? d), 7,3 (5H, m), 7,17 (2H, d), 6,95 (2H, d), 6,83 (2H, d), 4,06 (2H, m), 3,77 (4H, t), 3,55 (3H, s), 3,51 (1H, m), 3,17 (4H, t), 2,83 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 432 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 151. példa

3-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-1-il)-N-benzil-benzamido]-propionsav

A 31. példában leirtakhoz hasonlóan, de 3-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-N-benzil-benzamido]-propionsav-



-metil-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet szilárd anyagként 72 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,5-2,6 (2H, m), 3,2-3,55 (6H, m), 3,75-3,85 (4H, m), 4,65 (2H, s), 6,95 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,2-7,45 (7H, m), 8,25 (2H, d).

Tömegspektrum: m/e 445 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 68,8 %, H: 6,3 %, N: 12,3 %;

talált: C: 69,2 %, H: 5,8 %, N: 12,4 %.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 30. példában leirtakhoz hasonlóan, de N-benzil-β-alanin-metil-észtert felhasználva 3-[4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-N-benzil-benzamido]-propionsav-metil-észtert állítottunk elő szilárd anyagként 34 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl<sub>3</sub>): 2,0-2,1 (2H, m), 2,6-2,7 (2H, t), 3,35-3,4 (4H, m), 3,45-3,55 (4H, m), 3,65 (3H, s), 4,65 (2H, s), 6,7 (2H, d), 6,85 (2H, d), 7,2-7,45 (7H, m), 8,2-8,35 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 459 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 152. példa

[2-Propil-4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-2-on-1-il/-acetyl)-fenoxi]-ecetsav

A 131. példa szerinti eljárással, de 2-n-propil-fenoxi-ecetsav-metil-észterből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,9 (3H, t), 1,55-1,7 (2H, m), 2,65 (2H, t), 3,45-3,55 (2H, m), 3,65-3,75 (2H,

m), 4,05 (2H, s), 4,8 (2H, s), 4,9 (2H, s), 6,85 (2H, d), 6,9 (1H, d), 7,75-7,85 (2H, m), 8,2 (2H, d).

Tömegspektrum: m/e 412 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 63,5 %, H: 6,1 %, N: 10,1 %;

talált: C: 63,5 %, H: 6,2 %, N: 9,9 %.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

(i) A 3. példa (i) lépésében leirtakhoz hasonlóan, de 2-allil-fenolból kiindulva 2-allil-fenoxi-ecetsav-metil-észtert állítottunk elő olaj formájában 97 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,45 (2H, d), 3,7 (3H, s), 4,8 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 5,9-6,1 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 207 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) 5,86 g, az (i) lépés szerinti terméket 100 ml metanolban oldottunk, és az oldathoz katalitikus mennyiségű 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk. Az elegyet atmoszferikus nyomáson 18 órán át hidrogéneztek. Az elegyet szűrtük, a szűrletet betöményítettük, és az olajos maradékot gyors oszlopkromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként 10.)O térfogatarányu etil-acetát/hexán elegyet használtunk. Olaj formájában 4,82 g 2-n-propil-fenoxi-ecetsav-metil-észtert kaptunk.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,4 (3H, t), 1,5-1,7 (2H, m), 2,6 (2H, t), 3,7 (3H, s), 4,8 (2H, s), 6,8-6,95 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 208 (M)<sup>+</sup>.



153. példa

[ 2-Metil-4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-2-on-1-il/-  
-acetyl)-fenoxi] -ecetsav

A 131. példában leirtakhoz hasonlóan, de 2-metil-  
-fenoxi-ecetsav-metil-észterből kiindulva állítottuk elő a  
cim szerinti vegyületet szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>COOD): 2,3 (3H, s),  
3,6-3,7 (2H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 4,35 (2H, s), 4,8 (2H, s),  
4,95 (2H, s), 6,95 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,8-7,9 (2H, m),  
8,25 (2H, d).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 1 H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 59,8 %, H: 5,8 %, N: 10,0 %;

talált: C: 59,3 %, H: 5,8 %, N: 10,1 %.

154. példa

4-[ 4-(4-/4-Piridil/-piperazin-2-on-1-il)-fenoxi] -  
-vajsav-etil-észter

A 25. példában leirtakhoz hasonlóan, de 4-[ 4-(4-  
-piridil)-piperazin-2-on-1-il]-fenolból kiindulva 100 mg cim  
szerinti vegyületet állítottunk elő szintelen szilárd anyag  
formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2 (3H, t), 1,9-  
2,05 (2H, q), 2,45 (2H, t), 3,85 (2H, m), 3,95 (2H, m és 2H,  
t), 4,05 (2H, q), 4,4 (2H, s), 6,9 (2H, d), 7,15 (2H, d),  
7,25 (2H, d), 8,25 (2H, d).

Tömegspektrum: m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>.

A szükséges kiindulási anyagot a következőképpen  
állítottuk elő:

(i) 880 mg 4-(4-piridil)-piperazin-2-on 20 ml dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához keverés közben 1,0 ml 20 %-os kálium-hidrid diszperziót adtunk, és az elegyet 0,5 órán át kevertük. Az elegyhez 1,0 g réz(I)-jodidot, majd negyedóra elteltével 1,2 g 4-(benzil-oxi)-brómbenzolt adtunk, és az elegyet 2 órán át argon atmoszférában 140°C-on kevertük. A reakcióelegyet vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal hígítottuk, és háromszor 40 ml diklór-metánnal extraháltuk. Az extraktumokat egyesítettük, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, fázisszétválasztó papíron szárítottuk, majd bepároltuk. A pépes szilárd anyagként kapott 2,0 g nyers terméket szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 97:2,5:0,5 térfogatarányu diklór-metán/metanol/tömény ammónia elegyet használtunk. 1,1 g 4-(benzil-oxi)-[4-(4-piridil)-piperazin-2-on-1-il]-benzolt kaptunk szintelen szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,7-3,9 (4H, m), 4,1 (2H, s), 5,1 (2H, s), 6,85 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,25 (2H, d), 7,3-7,6 (5H, m), 8,2 (2H, d).

Tömegspektrum: m/e 360 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) 1,1 g, az (i) lépés szerint kapott termék 500 ml metanol és 100 ml tetrahydrofuran elegyével készített oldatához 300 mg 30 %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk, és az elegyet a kiindulási anyag teljes mértékű elfogyásáig szobahőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson hidrogén atmoszférában kevertük. A katalizátort kiszűrtük, és az oldószert vákuumban lepároltuk. Szintelen szilárd anyagként 4-[4-(4-piridil)-piperazin-2-on-1-il]-fenolt kaptunk. A termék vékony-

rétegekromatogramjában lényegében egyetlen folt jelent meg. Ezt az anyagot további tisztítás vagy azonosítás nélkül használtuk fel.

155. példa

4-[4-(4-/4-Piridil/-piperazin-2-on-1-il)-fenoxi]-  
-vajsav

A 26. példában leírtak szerint, de a 154. példa szerinti termékből kiindulva 95 mg cím szerinti vegyületet állítottunk elő szintelen szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,8-2,0 (2H, q), 2,35 (2H, t), 3,7-4,0 (4H, m + 2H, t), 4,3 (2H, s), 6,85 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,2 (2H, d), 8,15 (2H, d).

Tömegspektrum: m/e 356 (M+H)<sup>+</sup>.

156. példa

4-[2-Nitro-4-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-fenoxi]vajsav

A 26. példában leírtakhoz hasonlóan, de a 146. példa szerinti termékből kiindulva állítottuk elő a cím szerinti vegyületet 68 %-os hozammal, szilárd anyag formájában; op.: 219-220°C.

NMR spektrum adatai (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,2 (2H, d), 7,4 (1H, d), 7,27 (2H, m), 6,98 (2H, d), 4,08 (2H, t), 3,23 (4H, szt), 2,36 (2H, t), 1,69 (2H, m).

Tömegspektrum: m/e 387 (M+H)<sup>+</sup>.

Elemzés a C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · H<sub>2</sub>O képlet alapján:

számított: C: 56,4 %, H: 5,98 %, N: 13,9 %;

talált: C: 56,7 %, H: 5,7 %, N: 13,9 %.

157. példa

A következőkben példaként a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó, terápiás vagy profilaktikus célokra felhasználható gyógyászati készítmény összetételét ismertetjük. A készítményeket szakember számára jól ismert, hagyományos műveletekkel állíthatjuk elő.

(a) I. tablettá

Hatóanyag	1,0	mg/tabletta
Laktóz (Ph. Eur.)	93,25	"
Kroszkarmellóz-nátrium	4,0	"
Kukoricakeményítő pép (5 tömeg/térfogat %-os vizes pép)	0,75	"
Magnézium-sztearát	1,0	"

(b) II. tablettá

Hatóanyag	50	mg/tabletta
Laktóz	223,75	"
Kroszkarmellóz-nátrium	6,0	"
Kukoricakeményítő	15,0	"
Poli(vinil-pirrolidon) (5 tömeg/térfogat %-os vizes pép)	2,25	"
Magnézium-sztearát	3,0	"

(c) III. tablettá

Hatóanyag	100	mg/tabletta
Laktóz	182,75	"
Kroszkarmellóz-nátrium	12,0	"
Kukoricakeményítő-pép (5 tömeg/térfogat %-os vizes pép)	2,25	"
Magnézium-sztearát	3,0	"

(d) Kapszula

Hatóanyag	10	mg/kapszula
Laktóz Ph. Eur.	488,5	"
Magnézium-sztearát	1,5	"

(e) Injekciós készítmény

Hatóanyag (savaddíciós só)	1,0	mg/ml
Nátrium-klorid	9,0	mg/ml
Tisztított víz	ad 1,0	ml

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati-lag alkalmazható sóik - a képletben

$M^2 -NR^3-$  általános képletű csoportot jelent, amelyben

$R^3$  hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

$M^2 -NR^4-D-TR^5-$  általános képletű csoportot jelent, amelyben

(i)  $T$  nitrogénatomot jelent,  $D$  jelentése  $-CH_2CO-$  csoport,  $CH_2SO_2-$  csoport, vagy adott esetben karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-metil-csoporttal szubsztituált 2-3 szénatomos alkiléncsoport, és  $R^4$  és  $R^5$  együtt 2-3 szénatomos alkiléncsoportot vagy  $CH_2CO$  csoportot jelentenek, vagy külön-külön hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelentenek; vagy

(ii)  $T$   $CH$  csoportot jelent,  $D$   $-CH_2CO-$  csoportot,  $-CH_2CH_2NH-$  csoportot, adott esetben karboxil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilén-csoportot vagy 2-3 szénatomos alkilén-oxi-csoportot jelent, és  $R^4$  és  $R^5$  együtt 1-3 szénatomos alkiléncsoportot alkot; vagy

(iii)  $R^4$  és  $-D-TR^5-$  együtt 5-6 szénatomos alkiléncsoportot képez;

$X^1$  jelentése vegyértékkötés vagy 1-4 szénatomos alkilén-, 2-4 szénatomos alkenilén-, 2-4 szénatomos alkinilén-, 1-2 szénatomos alkilén-fenilén-, fenilén-oxi-, fenilén-oxi-metilén-, fenilén-karbonil-, fenilén- $CONH-$ , (1-3 szénatomos alkilén)-karbonil-, benzil- vagy p-hidroxi-benzil-csoporttal szub-



sztituált (1-2 szénatomos alkilén)-karbonil-, metilidén-pirrolidin-1-il-acetil-, (1-2 szénatomos alkilén)-karbonil-oxi-, (1-2 szénatomos alkilén)-CONH-, (1-2 szénatomos alkilén)-CONH-(1-2 szénatomos alkilén)-CO-, (1-2 szénatomos alkilén)-CONH-(1-2 szénatomos alkilén)-CONH-, benzil-(1-2 szénatomos alkilén)-CONH-, 1-4 szénatomos alkilén-oxi-, (1-2 szénatomos alkilén)-oxi-(1-2 szénatomos alkilén)-, (1-2 szénatomos alkilén)-oxi-(1-2 szénatomos alkilén)-karbonil- vagy (1-3 szénatomos alkilén)-CH(OH)-csoport, vagy ha  $M^2$  -NR<sup>4</sup>-D-TR<sup>5</sup>- csoportot jelent, karbonil-, karbonil-(1-3 szénatomos alkilén)-, -CONH-, (1-2 szénatomos alkilén)-NHCO- vagy -CONH-(1-3 szénatomos alkilén)-csoport, vagy ha T CH csoportot jelent, oxi-, oxi-(1-3 szénatomos alkilén)-, oxi-(1-2 szénatomos alkilén)-karbonil- vagy oxi-(1-2 szénatomos alkilén)-fenilén-csoport; vagy

$X^1$  és  $M^2$  együtt (a), (b) vagy (c) képletű csoportot alkothat;  $Z^1$  és  $Z^{1a}$  egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot vagy hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 2-4 szénatomos alkenil-oxi-, nitro-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, (2-4 szénatomos alkanoil)-amino-, ciano-, (1-4 szénatomos alkil)-szulfonil-amino-, fenil-(1-2 szénatomos alkil)-szulfonil-amino-, p-toluol-szulfonil-amino- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot vagy az  $X^2$ -A<sup>1</sup>- csoport jelentésénél megadott csoportokat jelentik;

$X^2$  vegyértékkötést vagy 1-4 szénatomos alkilén-, 2-4 szénatomos alkenilén-, oxi-(1-4 szénatomos alkilén)-, oxi-(5-6 szénatomos alkilén)-, oxi-(2-4 szénatomos alkenilén)-, tio-(1-3 szénatomos alkilén)-,  $-SO_2$ -(1-3 szénatomos alkilén)-, amino-(1-3 szénatomos alkilén)-,  $-SO_2NH$ -(1-3 szénatomos alkilén)-,  $NR^{21}CO$ -(1-2 szénatomos alkilén)- (ahol  $R^{21}$  hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy benzilcsoportot jelent) vagy  $CONR^{21}$ -(1-2 szénatomos alkilén)-csoportot jelent, és a felsorolt csoportokban szereplő bármely alkiléncsoporthoz adott esetben szubsztituensként 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-(1-2 szénatomos alkil)- $NHCO$ -, karboxi-(1-2 szénatomos alkil)-, fenil-(1-2 szénatomos alkil)-, fenilszulfonil-(1-2 szénatomos alkil)-, piri-dil-, fenil-, amino- vagy  $NR^{12}XR^6$  általános képletű csoport kapcsolódhat, ahol az utóbbi képletben  $X$   $SO_2$ ,  $CO$  vagy  $CO_2$  csoportot jelent,  $R^{12}$  hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és  $R^6$  1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, (6-10 szénatomos aril)-(1-4 szénatomos alkil)-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-, morfolino-(1-4 szénatomos alkil)-, piperidino-(1-4 szénatomos alkil)- vagy N-(1-4 szénatomos alkil)-piperidino-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot jelent;

$A^1$  karboxilcsoportot vagy annak metabolikusan labilis észterét vagy amidját jelenti; és

$R^{13}$  hidrogénatomot, halogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoportot jelent,

azzal a feltétellel, hogy ha  $X^1$  vegyértékkötést jelent, akkor  $X^2$  jelentése vegyértékkötéstől eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $M^2$  jelentése NH, metil-imino-, 5-oxo-imidazolidin-1,3-diil-, 2-oxo-piperazin-1,4-diil-, 2,6-dioxo-piperazin-1,4-diil-, 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazin-2,5-diil-, piperazin-1,4-diil-, 2-karboxi-piperazin-1,4-diil-, 3-karboxi-piperazin-1,4-diil-, 2-(metoxi-karbonil)-piperazin-1,4-diil-, 3-(metoxi-karbonil)-piperazin-1,4-diil-, 2-(metoxi-metil)-piperazin-1,4-diil-, 3-(metoxi-metil)-piperazin-1,4-diil-, N-2-(N'-metil-amino)-etil-(N-metil)-amino-, pirrolidin-3,1-diil-, 3-oxo-pirrolidin-4,1-diil-, 2-karboxi-pirrolidin-4,1-diil-, 2-(metoxi-karbonil)-pirrolidin-4,1-diil-, 2-(etoxi-karbonil)-pirrolidin-4,1-diil-, piperidin-3,1-diil-, piperidin-4,1-diil-, piperazin-2,4-diil-, morfolin-2,4-diil- vagy 1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4,1-diil-csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $M^2$  piperazin-1,4-diil-, piperidin-4,1-diil- vagy 2-oxo-piperazin-1,4-diil-csoportot jelent.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $X^1$  jelentése vegyértékkötés, metilén-, etilén-, propilén-, 1-metil-etilén-, etenilén-, etinilén-, metilén-fenilén-, fenilén-oxi-, fenilén-oxi-metilén-, fenilén-karbonil-, fenilén-CONH-, metilén-karbonil-, etilén-karbonil-, 1-metil-etilén-karboxil-, etilidén-karbonil-, 2-propilidén-karbonil-, metilén-pirrolidin-1-il-acetil-, metilén-karbonil-oxi-, metilén-CONH-, metilén-CONH-metilén-CONH-, benzil-metilén-CONH-,

metilén-oxi-, etilén-oxi-, propilén-oxi-, butilén-oxi-, metilén-oxi-metilén-, metilén-oxi-metilén-karbonil- vagy metilén-CO(OH)- csoport, vagy ha  $M^2$  -NR<sup>4</sup>-D-TR<sup>5</sup>- csoportot jelent, karbonil-, karbonil-metilén-, karbonil-etilén-, -CONH-, metilén-NHCO- vagy -CONH-metilén-csoport, vagy ha T CH csoportot jelent, oxi-, oxi-metilén-, metilén-NHCO-, oxi-metilén-karbonil- vagy oxi-metilén-fenilén-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $X^1$  jelentése vegyértékkötés, metilén-karbonil-, etilén-karbonil-, etilidén-karbonil-, karbonil-, karbonil-etilén-, metilén-oxi- vagy etilén-oxi-csoport, vagy ha  $M^2$  -NR<sup>4</sup>-D-TR<sup>5</sup>- csoportot és T CH csoportot jelent, oxics csoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $Z^1$  és  $Z^{1a}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, fluor- vagy brómatom vagy hidroxil-, metil-, etil-, propil-, terc-butyl-, allil-, metoxi-, metil-tio-, allil-oxi-, nitro-, ciano-, metoxi-karbonil-, karboxi-metoxi-, metoxi-karbonil-metoxi-, etoxi-karbonil-metoxi- vagy terc-butoxi-karbonil-metoxi-csoport.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $Z^1$  és  $Z^{1a}$  a hozzájuk kapcsolódó fenilén-csoporttal együtt 1,4-fenilén-, 2-metoxi-1,4-fenilén-, 3-metoxi-1,4-fenilén-, 2,6-diklór-1,4-fenilén-, 2,6-di-terc-butyl-1,4-fenilén-, 2-(karboxi-metoxi)-1,4-fenilén-, 2-(metoxi-karbonil-metoxi)-1,4-fenilén-, 2-(etoxi-karbonil-metoxi)-1,4-fenilén-, 3-metil-1,4-fenilén-, 2-allil-1,4-fenilén-, 2-propil-1,4-fenilén-, 2-nitro-1,4-fenilén-, 2-metil-1,4-fenilén-, 3-(met-

oxi-karbonil-metoxi)-1,4-fenilén-, 3-(etoxi-karbonil-metoxi)-1,4-fenilén- vagy 2-(terc-butoxi-karbonil-metoxi)-1,4-fenilén-csoportot alkot.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $X^2$  jelentése vegyértékkötés vagy metilén-, etilén-, etenilén-, oxi-metilén-, 2-oxi-etilén-, 3-oxi-propilén-, 2-oxo-prop-2-ilén-, 4-oxi-butilén-, 5-oxi-pentilén-, tio-metilén-, amino-metilén-, karboxamido-metilén-, 2-karboxamido-etilén-, 2-fenil-etilidén-, oxi-(metoxi-karbonil)-metilén-, 1-(2-karboxi-etil)-etilén-, 1-(benzil-oxi-karbonil)-etilén-, 1-(butil-szulfonil-amino)-etilén-, 1-(metil-szulfonil-amino)-etilén-, 1-(benzil-szulfonil-amino)-etilén-, 1-(p-toluol-szulfonil-amino)-etilén-, 2-(butil-szulfonil-amino)-etilén-, 2-(p-toluol-szulfonil-amino)-etilén-, 3-oxi-(1-butil-szulfonil-amino/-propilén)-, 2-karboxamido-(2-fenil)-etilén- vagy 2-karboxamido-propilén-csoport.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $X^1$  vegyértékkötést jelent.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $X^2$  oxi-(2-4 szénatomos alkilén)- vagy oxi-(5-6 szénatomos alkilén)-csoportot jelent, ahol az alkiléncsoportokhoz adott esetben szubsztituensként a következő csoportok kapcsolódhatnak: 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-(1-2 szénatomos alkil)-NHCO-, karboxi-(1-2 szénatomos alkil)-, fenil-(1-2 szénatomos alkil)-, fenil-szulfonil-(1-2 szénatomos alkil)-, piridil-, fenil-, amino- vagy  $NR^{12}XR^6$  képletű

csoport, amelyben X jelentése  $\text{SO}_2$ , CO vagy  $\text{CO}_2$ ,  $\text{R}^{12}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és  $\text{R}^6$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, (6-10 szénatomos aril)-(1-4 szénatomos alkil)-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-, morfolino-(1-4 szénatomos alkil)-, piperidino-(1-4 szénatomos alkil)- vagy N-(1-4 szénatomos alkil)-piperidino-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

11. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $\text{X}^2$  oxi-metilén-csoportot jelent.

12. A 11. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $\text{X}^1$  metilén-karbonil-csoportot jelent.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $\text{R}^{13}$  hidrogénatomot jelent.

14. Az 1. igénypont szerinti következő vegyületek:  
 4-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav,  
 2,2'-[4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenilén-1,2-dioxi]-diacetsav,  
 4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenoxi}-vajsav,  
 4-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-2-on-1-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav,  
 [2-propil-4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-2-on-1-il/-acetyl)-fenoxi-ecetsav,  
 [2-metil-4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-2-on-1-il/-acetyl)-fenoxi-ecetsav, és  
 4-[4-(4-piridil)-piperazin-2-on-1-il]-fenoxi-vajsav,  
 és a felsorolt vegyületek metabolikusan labilis észterei és amidjai, és gyógyászatiilag alkalmazható sóik.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek metabolikusan labilis észterei vagy amidjai, ahol az észterek 1-6 szénatomos alkanollokkal, indanollal, adamantollal, (1-6 szénatomos alkanoil)-oxi-(1-6 szénatomos alkanol)-okkal, glikolamidokkal, (S-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metil-alkohollal és (1-4 alkoxi)-karbonil-(1-4 szénatomos alkanol)-okkal képezett észterek, és az amidok ammóniával, (1-4 szénatomos alkil)-aminokkal, di-(1-4 szénatomos alkil)-aminokkal, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-aminokkal, fenil-(1-2 szénatomos alkil)-aminokkal és aminosavakkal képezett amidok.

16. A következő vegyületek:

4-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-1-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav-metil-észter,  
 2,2'-[4-(2-/4-(4-piridil)-piperazin-1-il/-acetyl)-fenilén-1,2-dioxi]-diacetsav-dimetil-észter,  
 4-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-fenoxi}-vajsav-etil-észter,  
 4-[2-(4-/4-piridil/-piperazin-2-on-1-il)-acetyl]-fenoxi-ecetsav-metil-észter, és  
 4-[4-(4-piridil)-piperazin-2-on-1-il]-fenoxi-vajsav-etil-észter,  
 és azok gyógyászatilag alkalmazható sói.

17. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, vagy metabolikusan labilis észterek vagy amidjaik, vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sóinak előállítására, azzal jellemelve, hogy

(a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $M^2 NR^3$  vagy  $-NR^4-D-NR^5-$  általános képletű csoportot jelent, egy (II) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben  $U^1$  kilépő atomot vagy csoportot jelent - reagáltatjuk; vagy

(b)  $A^1$  helyén karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (IV) általános képletű észtert - a képletben  $R^{20}$  karboxil védőcsoportot jelent - elbontunk; vagy

(c) egy (VII) általános képletű vegyületet - a képletben  $U^3$  kilépő atomot vagy csoportot jelent - egy (VIII) általános képletű vegyülettel vagy annak savaddíciós sójával reagáltatunk; vagy

(d) az  $X^1$  csoportban CONH csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (IX) általános képletű karbonsavat - a képletben  $X^{1a}$  egy karbonsav-csoport maradványát jelenti - egy megfelelő (X) általános képletű aminnal reagáltatunk - a képletben  $X^{1b}$  egy aminocsoport maradványát jelenti; vagy

(e)  $X^1$  helyén 2-4 szénatomos alkeniléncsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XI) általános képletű vegyületet - a képletben  $X^{1c}$  egy megfelelő aldehid-tartalmú csoportot jelent - egy megfelelő (XII) általános



képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletben  $X^{1d}$  triaril-foszfoniál-alkilén-csoportot, így trifenil-foszfoniál-metilén-csoportot jelent; vagy

(f) az  $X^1$  csoportban oxo (éter) kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XIII) általános képletű vegyületet egy megfelelő (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletekben  $X^{1e}$  és  $X^{1f}$  egyike egy alkohol-csoport maradékát jelenti, a másik pedig egy alkohol-csoport vagy egy kilépő atomot vagy csoportot tartalmazó csoport maradékát jelenti -; vagy

(g)  $X^2$  helyén  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHXR}^6)$  általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XV) általános képletű vegyületet - a képletben  $X^{2a}$   $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)$  csoportot jelent - vagy annak savaddíciós sóját egy (XVI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk - a képletben  $U^4$  kilépő atomot vagy csoportot jelent -; vagy

(h)  $X^2$  helyén oxo-alkilén- vagy oxo-alkenilén-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XVIII) általános képletű vegyületet egy megfelelő (XIX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletekben  $X^{2c}$  hidroxilcsoportot vagy annak reakcióképes származékát jelenti, és  $X^{2d}$  hidroxo-alkilén- vagy hidroxo-alkenilén-csoportot vagy azok reakcióképes származékát jelenti -; vagy

(i)  $X^2$  helyén  $-\text{CONH}$ alkilén csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XX) általános képletű vegyületet egy megfelelő (XXI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletekben  $X^{2e}$  karboxilcsoportot vagy

annak reakcióképes származékát,  $X^{2f}$  pedig amino-alkilén-csoportot vagy annak savaddíciós sóját jelenti; vagy

(j)  $X^1$  helyén CONH vagy -CONHalkilén csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (II) általános képletű vegyületet egy (XXII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletben  $X^{1g}$  vegyértékkötést vagy alkiléncsoportot jelent -; vagy

(k)  $X^1$  helyén (1-2 szénatomos alkilén)-karbonil-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XXVI) általános képletű vegyületet - a képletben  $X^{1k}$  (1-2 szénatomos alkilén)-karboxi-csoportot vagy annak reakcióképes származékát jelenti - egy (XXVII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy

(l)  $X^1$  helyén (1-3 szénatomos alkilén)-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XXVIII) általános képletű vegyületet - a képletben  $X^{1l}$  (1-3 szénatomos alkilén)-karboxil-csoportot vagy annak reakcióképes származékát jelenti - Lewis sav jelenlétében egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy

(m)  $X^2$  helyén  $NR^{21}CO$ (1-2 szénatomos alkilén)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XXIX) általános képletű vegyületet egy (XXX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletben  $X^{2h}$  karboxi-(1-2 szénatomos alkilén)-csoportot vagy annak reakcióképes származékát jelenti -;

majd szükséges és/vagy kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag alkalmazható sójává

és/vagy metabolikusan labilis észterévé vagy amidjává alakítunk.

18. Gyógyászati készítmény, azzal jellemelve, hogy valamely, az 1. igénypontban meghatározott (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza, gyógyászatilag alkalmazható hígítóanyaggal vagy hordozóanyaggal együtt.

19. (XVIII) általános képletű vegyületek - a képletben  $X^{2c}$  hidroxilcsoportot vagy annak reakcióképes származékát jelenti, és  $R^{13}$ ,  $M^2$ ,  $X^1$ ,  $Z^1$  és  $Z^{1a}$  jelentése az 1. igénypontban megadott -, a 4-(4-metoxi-anilino)-piridin és 4-(4-hidroxi-anilino)-piridin kizárásával.

20. (II) általános képletű vegyületek - a képletben  $M^2$  2-oxo-piperazin-1,4-diil-csoportot jelent, és  $R^{13}$  jelentése az 1. igénypontban megadott.

21. (VIII) általános képletű vegyületek - a képletben  $M^2$  2-oxo-piperazin-1,4-diil-csoportot jelent, és  $X^1$ ,  $Z^1$ ,  $Z^{1a}$ ,  $X^2$  és  $A^1$  jelentése az 1. igénypontban megadott.

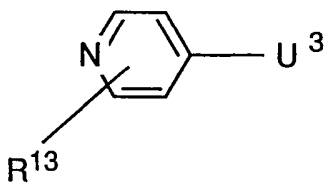
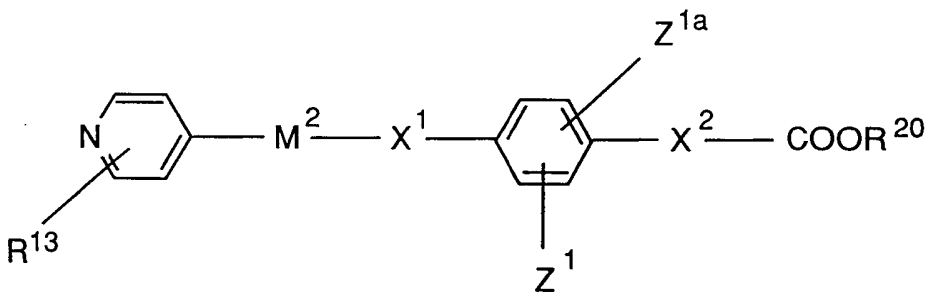
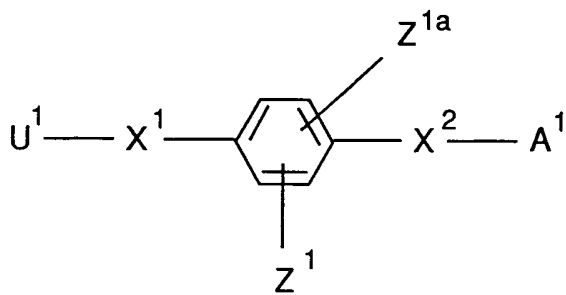
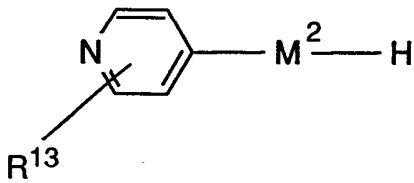
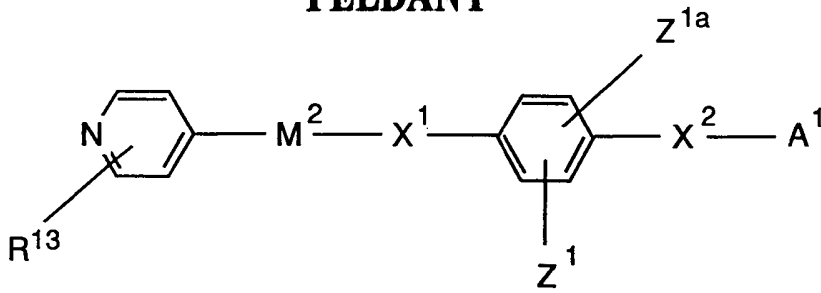
A bejelentő helyett

a meghatalmazott:

Dr. János György  
 Tel: 1-800-1143 Fax: 215-4506

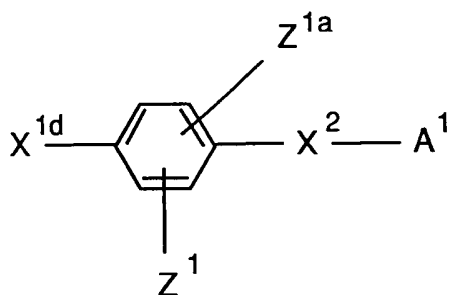
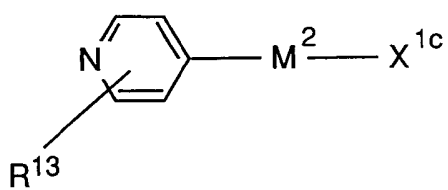
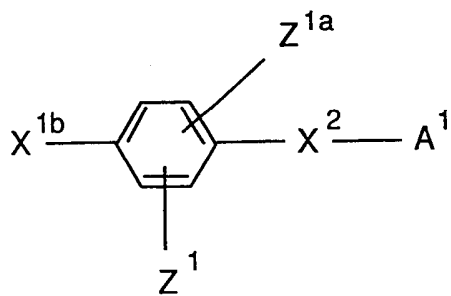
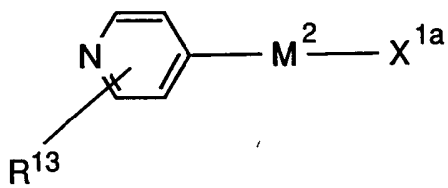
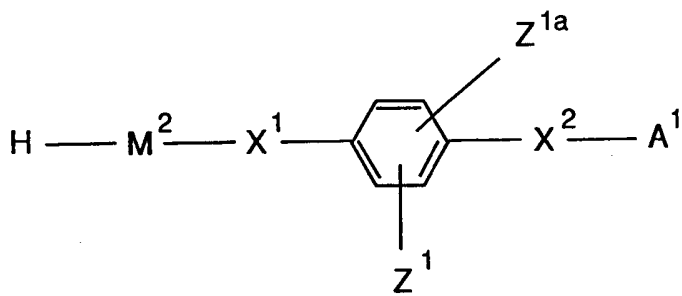
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

6/1



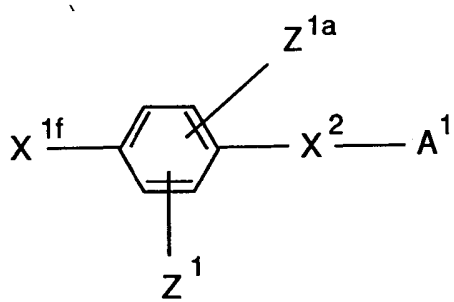
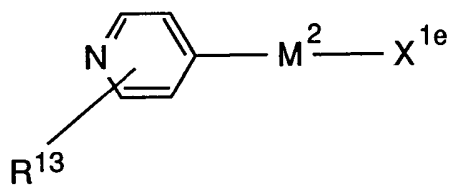
# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

6/2

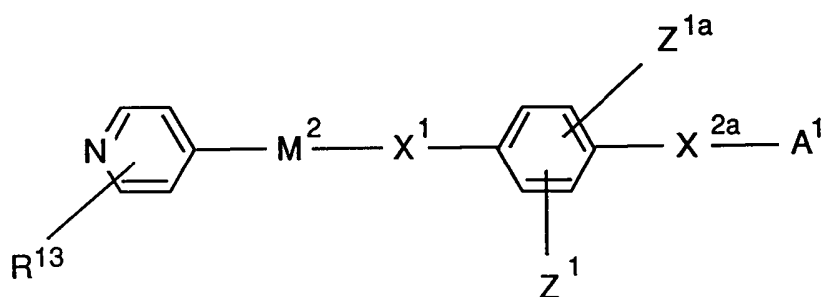


6/3

(XIII)



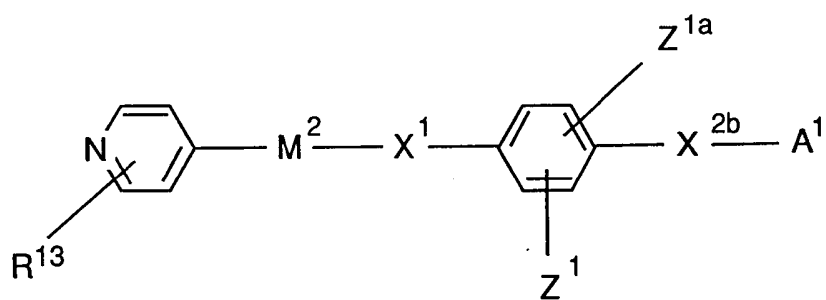
(XIV)



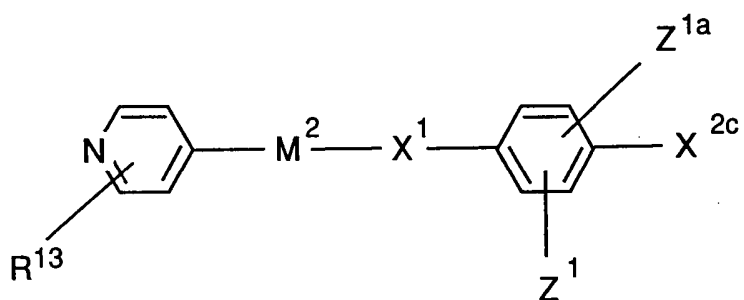
(XV)

 $R^6 - X - U^4$ 

(XVI)



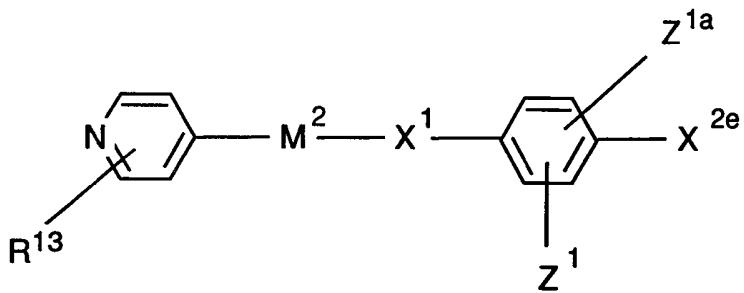
(XVII)



(XVIII)

$X^{2d}-A^1$ 

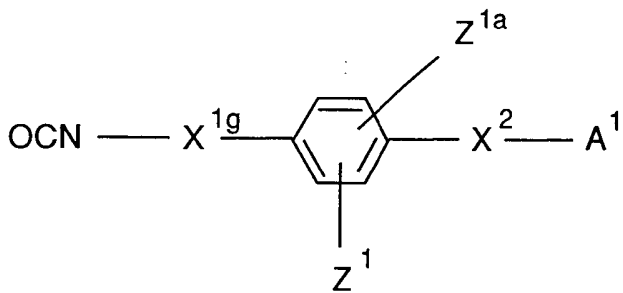
(XIX)



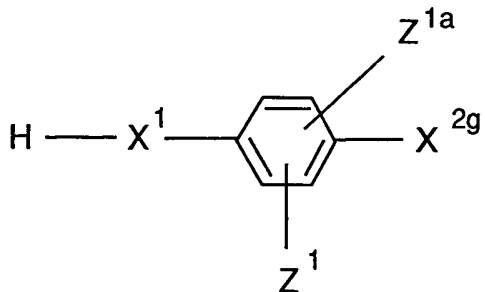
(XX)

 $X^{2f}-A^1$ 

(XXI)



(XXII)



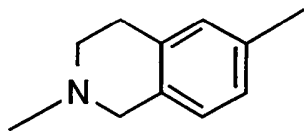
(XXIII)



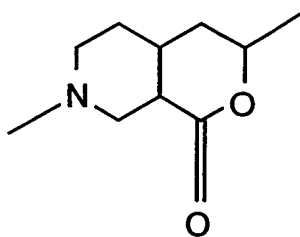


# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

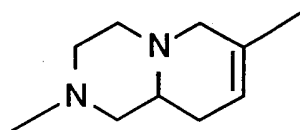
6/6



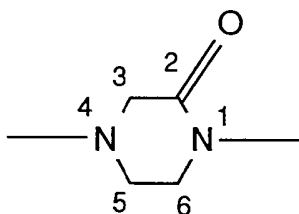
(a)



(b)



(c)



(d)

1. séma

