



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

221 315 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: 2503/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 04. 20.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/428,148 1989. 10. 27. US
8909209.2 1989. 04. 22. GB

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 295/13

C 07 D 295/08
A 61 K 31/495
C 07 D 295/15
C 07 D 401/04
A 61 P 25/22

(40) A közzététel napja: 1991. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 09. 30.

(72) Feltalálók:

Abou-Gharbia, Magid Abdel, Glen-Mills,
Pennsylvania (US)
Cliffe, Ian Anthony, Slough, Berkshire (GB)
Yardley, John Patrick, Gulph Mills, Pennsylvania
(US)

(73) Szabadalmazók:

John Wyeth and Brother Ltd., Maidenhead,
Berkshire (GB)
Wyeth, Madison, New Jersey (US)

(74) Képvisező:

Török Ferenc, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

(54) Tercier-alkil-csoportot tartalmazó piperazinszármazékok, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készímenyek és eljárás előállításukra

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R² és R³ 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy a kapcsolódó szénatommal együtt egy 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport;

X jelentése –CO–O–, –O–CO–, –NH–CO–, –NH–NH–CO–, –O–NH–CO–, –CO–NH–, –NH–CO–NH– csoport vagy –NH–CO–O– csoport;

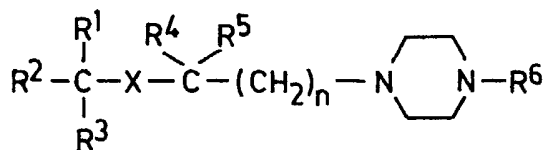
R⁴ jelentése hidrogénatom;

R⁵ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R⁶ jelentése 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy 2-pirimidinilcsoport;

n jelentése 1-től 5-ig terjedő egész szám – és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik és optikailag aktív enantiomerjeik előállítására.

A vegyületek anxiolitikus, illetve antidepresszáns hatásúak.



(1)

- A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben
- R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;
- R² és R³ 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy a kapcsolódó szénatommal együtt egy 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport;
- X jelentése –CO–O–, –O–CO–, –NH–CO–, –NH–NH–CO–, –O–NH–CO–, –CO–NH–, –NH–CO–NH– csoport vagy –NH–CO–O– csoport;
- R⁴ jelentése hidrogénatom;
- R⁵ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;
- R⁶ jelentése 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy 2-pirimidinilcsoport;
- n jelentése 1-től 5-ig terjedő egész szám
- és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és optikailag aktív enantiomerjeik előállítására.
- A 4 797 489, 4 873 331, 4 882 432, 4 921 958, 5 010 078, 5 106 849, 5 278 160, 5 380 725 és 5 254 552 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások, továbbá a 2 218 988 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás olyan adamantil és noradamantil-piperazin-amidokat, -karbamátokat, -karbonátokat és -karbamidokat ismertetnek, amelyek nagy 5HT_{1A} affinitással rendelkeznek. Ezek a vegyületek továbbá az US 4 797 489 számú szabadalmi leírásban (Abou-Gharbia és társai) ismertetett vegyületekkel együtt központi idegrendszerbeli elváltozások kezelésére alkalmasak.
- A buspiron és szerkezetileg hasonló vegyületek anxiolitikus aktivitását azok 5-HT_{1A} jelű szerotonin (5-hidroxi-triptamin; 5-HT) altípusú receptorral szembeni szelektív aktivitásának tudták be. Az US 4 202 898 számú szabadalmi leírás szubsztituált (ahol szubsztituens lehet halogénatom is) fenil-piperazin-származékok szorongás és depresszió kezelésére történő alkalmazását ismerteti. Az 5-HT_{1A} receptor agonisták összetett központi idegrendszerbeli betegségek kezelésére való alkalmazhatóságát olyan vegyületekre is kiterjesztették, mint például az umespiron, amely mind az 5-HT_{1A} és D₂ receptor helyeken komoly affinitást mutat.
- A találmány szerinti eljárásal egy olyan új vegyületsoportot lehet előállítani, amely 5-HT_{1A} receptorhoz való affinitást mutat és ennélfogva tagjai antidepresszáns és/vagy anxiolitikus hatású vegyületek. Számos találmány szerinti vegyület mind 5-HT_{1A}, mind dopamin D₂ receptor kötőhelyekhez való affinitást is mutat, így ezek a vegyületek az anxiolitikus és/vagy antidepresszáns hatás mellett az anxiolitikus hatás bizonyos elemeivel is rendelkeznek.
- A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben
- R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;
- R² és R³ 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy a kapcsolódó szénatommal együtt egy 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport;
- X jelentése –CO–O–, –O–CO–, –NH–CO–, –NH–NH–CO–, –O–NH–CO–, –CO–NH–, –NH–CO–NH– csoport vagy –NH–CO–O– csoport;
- R⁴ jelentése hidrogénatom;
- R⁵ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;
- R⁶ jelentése 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy 2-pirimidinilcsoport;
- n jelentése 1-től 5-ig terjedő egész szám
- halogénatommal szubsztituált fenilcsoporttól eltérő – és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és optikailag aktív enantiomerjeik előállítására – azzal jellemezve, hogy
- a) egy (XII) általános képletű piperazint egy (XIIIa) vagy (XIIIb) általános képletű alkilezőszerrel reagáltatunk – a képletben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak és Z jelentése kilépőcsoport –; vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése –NH–CO–NH– vagy –NH–CO–O– csoport, egy (II) általános képletű amint vagy egy (III) általános képletű alkoholt egy megfelelő izocianáttal reagáltatunk – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak –; vagy
- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése –CO–O– csoport, egy (III) általános képletű alkoholt észterezünk – a képletben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak –; vagy
- d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése –CO–NH– csoport egy (IV) általános képletű amint acilezünk – a képletben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak –, vagy
- e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése –NH–CO– csoport
- e₁) egy (VI) általános képletű amint egy (VII) általános képletű savval vagy annak acilező származékával reagáltatunk –, vagy
- e₂) egy (XIV) általános képletű nitrilt egy (VIII) általános képletű tercier alkohollal reagáltatunk savas körülmények között – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak és R⁷ jelentése egy távozócsoport –; vagy
- f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése –NH–NH–CO– csoport, egy (XVI) általános képletű vegyületet, amelyben B jelentése –NH– csoport, egy (XVII) általános képletű savval vagy acilező származékával reagáltatunk – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak –; vagy
- g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése –O–NH–CO– csoport, egy (XVI) általános képletű vegyületet, amelyben B jelentése –O– csoport, egy (XVII) általános képletű savval vagy acilező származékával reagáltatunk – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak –; vagy
- kívánt esetben egy szabad bázis formájában kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítunk –; és/vagy
- kívánt esetben egy racém (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon enantiomerjeire választunk szét.

A fentiekben említett R⁷ és R⁸ helyén szereplő „távozcsoport” kifejezés alatt a szerves kémiában jártas szakember számára közismert a nyilvánvaló módon alkalmazható csoportokat értünk, ideértve a legegyszerűbb ilyen „csoportnak” tekinthető hidrogénatomot is.

A fentiekben említett halogénatom lehet klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatom. Az egyszerűség kedvéért a molekulákban 1–6 szénatomos kis szénatomszámú alkil- vagy alkoxicsoportokat alkalmazunk. A gyógyszerészetben elfogadható sókat szokásos módon állíthatjuk elő savakkal mint hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, metánszulfonsav, salétromsav, p-toluolszulfonsav, ecetsav, citromsav, maleinsav, borostyánkősav és hasonlóak.

A találmány szerinti vegyületek rendelkezhetnek kiralitáscentrumokkal attól függően, hogy az R¹, R² és R³ és az R⁴ és R⁵ szubsztituens milyen jelentéssel bír. Ezek a pozíciókon keletkezett optikai izomereket elválasztjuk és izolálhatjuk, vagy ismert módszerekkel előállíthatjuk közvetlenül ismert vagy viszonyított konfigurációjú reagensekből.

Az 5-HT_{1A} receptorokhoz való igen szelektív kötődést olyan vegyületeken vizsgáltuk, amelyeknél R⁵ jelentése 4–8 szénatomos alkilcsoport vagy egy kivánt esetben szubsztituált fenil- vagy benzilcsoport. Ezek a vegyületek viszonylag gyenge kötődést mutatnak a D₂ és α₁ receptorokhoz. Így ezek szelektív anxiolitikus aktivitása egyértelműen bizonyítást nyert.

A találmány szerinti vegyületek számos ismert eljárással állíthatók elő kereskedelemben elérhető kiindulási anyagokból vagy olyan reagensekből, amelyeket szokásos módszerekkel előállíthatunk. Például a kivánt tercier-butil-karbamidok, -karbamátok és -karbonátok előállíthatók tercier-alkil-amin- vagy tercier-alkil-alkoholnak megfelelő piperazin-alkoholból vagy piperazin-alkil-ammal történő reakciójával. A reakciót foszgen vagy egy foszgen ekvivalens anyag, mint például triklór-metil-klór-formiát jelenlétében egy megfelelő oldószerben, mint például metilén-kloridban végezzük.

A kiindulási vegyületek előállítását az a) reakcióvázlattal szemlélteti.

A kivánt észterek előállíthatók egy megfelelően szubsztituált piperazin-alkanolnak egy savhalogéniddel végzett reakciójával, mely reakciót egy megfelelő oldószerben, mint például diklór-metánban egy savmegkötőszer, mint például trietil-amin jelenlétében végezzük. Az ezen észterek előállítását a b) reakcióvázlattal szemlélteti.

A kivánt α-szubsztituált karboxamidokat előállíthatjuk egy megfelelően szubsztituált m-benzil-piperazinil-alkil-ammal egy savhalogéniddel végzett reakciójával, mely reakciót metilén-kloridban trietil-amin jelenlétében végzünk és a kapott m-benzil-karboxamid közti-terméket debenzilezzük, majd egy megfelelő aril- vagy heteroaril-halogéniddel szubsztituáljuk. Ezt a reakciót a c) reakcióvázlattal szemlélteti.

Természetesen a fordított észterek, amidok és karbamátok ugyanezen a módon állíthatók elő a funkciós csoportokkal fordítottan ellátott reagensekből.

Például a reverz amidok (ezeknél X jelentése NH–CO– csoport) az egyik előállítási módozat szerint egy (VI) általános képletű amint egy (VII) általános képletű savval vagy annak acilező származékával reagáltatunk. Az acilező származékokra példaként említjük a savhalogénideket (például savkloridokat), azidokat, anhidrideket, imidazolideket (például karbonil-diimidazolból származó), aktivált észtereket vagy o-acil-karbamidokat, melyeket egy karbodiimidból, mint például dialkil-karbodiimidból, különösen előnyösen diciklohexil-karbodiimidból nyerünk. Az amint előnyösen egy kapcsolószer, mint például 1,1'-karbonil-diimidazolból, izobutil-klórformiát vagy difenil-foszfinil-klorid jelenlétében acilezzük savval. A hidrazidok és hidroxamátok hasonló módon állíthatók elő szubsztituált hidrazinból vagy szubsztituált hidroxil-aminból és a megfelelő karbonsavból. A találmány szerinti reverz észterek (azok a vegyületek, melyeknél X jelentése –OCO– csoport) előállíthatók a fenti savnak egy (VIII) általános képletű alkohollal történő észterezésével. Az észterezést a technika állásából ismert általános eljárások szerint végezzük.

Egy, a találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló másik eljárás szerint (XII) általános képletű piperazint egy (XIII) általános képletű csoportot eredményező alkilálószerrel reagáltatunk.

Az alkilálószer lehet például egy (XIIIa) általános képletű vegyület – ahol Z jelentése egy távozcsoport, mint például halogénatom vagy alkil- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport.

Olyan esetekben, amikor n jelentése 1, az alkilálószer lehet egy (XIIIb) általános képletű telítetlen vegyület, mely vegyületet Michael-féle addícióval reagáltatjuk. A reakciót emelt hőmérsékleten alkohol jelenlétében végezhetjük.

Azon találmány szerinti amidokat, melyeknél X jelentése –NH–CO– csoport, előállíthatjuk oly módon is, hogy egy (XIV) általános képletű nitrilt egy (VIII) általános képletű tercier alkohollal reagáltatunk savas körülmények között egy Ritter-féle reakcióban.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek X jelentése –NH–NH–CO– csoport, előállíthatjuk úgy, hogy egy (XVI) általános képletű vegyületet, ahol B jelentése –NH–, egy (XVII) általános képletű savval reagáltatunk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek X jelentése –O–NH–CO– csoport, előállíthatjuk úgy, hogy egy (XVI) általános képletű vegyületet, ahol B jelentése –O–, egy (XVII) általános képletű savval reagáltatunk.

A fenti reakciókban alkalmazhatjuk a reakciópartnerek ismert módon aktivált származékait is.

A deszulfurálást végrehajthatjuk nikkelkatalizátor jelenlétében. A kéntartalmú vegyületet előállíthatjuk egy Willgerodt-féle reakcióban, azaz egy CH₃CO–R⁵ általános képletű aril-alkil-ketont kénnel és egy (XII) általános képletű piperazinnal reagáltatunk, majd a kapott tioamidot egy bázissal, majd egy (XVI) általános képletű izocianáttal kezeljük.

A fentiekben leírt eljárásokkal a találmány szerinti vegyületeket szolgáltatathatjuk szabad bázisként vagy savad-

díciós só formájában. Amennyiben a találmány szerinti vegyületeket savaddíciós só formájában kapjuk, akkor a szabad bázist a savaddíciós só oldatának lúgosításával kapjuk meg. Ezzel szemben, amennyiben a terméket szabad bázis formájában kapjuk meg, a savaddíciós só előnyösen gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só előállíthatjuk a szabad bázisnak egy szerves oldószerben készült oldatának egy savoldattal való kezelésével, a savaddíciós sóknak bázis formájú vegyületekből való előállítására szolgáló általános eljárások szerint.

A találmány szerinti vegyületekről bemutatjuk, hogy azok 5HT_{1A} receptorhelyhez kötő tulajdonsággal rendelkeznek, és így hasznos anxiolitikus és/vagy antidepresszáns szerek. Azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek D₂ receptorhelyhez kötő tulajdonsággal is rendelkeznek, antipszichotikus hatást is mutatnak és így használhatók idegesség, depresszió, szellemi leépülés, Huntington-féle kór, szélütés és szexuális zavarok kezelésére.

Azok a vegyületek, amelyeknél R⁵ jelentése 4–6 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben szubsztituált fenil- vagy benzilcsoport, szelektíven kötődnek az 5HT_{1A} típusú receptorokhoz, sokkal nagyobb mértékben, mint másfajta receptorokhoz, mint például α₁ és D₂ receptorokhoz.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai profilja hasonlatos a bupironéhoz, mely farmakológiai profilt a vegyületeknek [³H] 8-OH DPAT-nak (dipropil-amino-tetralin) az 5-HT_{1A} szerotonin receptorokból való kiszorítási képességével határozzuk meg a Hall és társai által kifejlesztett módszer szerint (J. Neurochem. 44, 1685–1696, 1985).

A találmány szerinti vegyületek a bupironhoz hasonlóan jelentős affinitást mutattak a szerotonin altípusú receptorhelyekhez. A bupiron anxiolitikus aktivitását jelenleg – legalábbis részben – ehhez a receptorhoz kötik (Vander Maclen és társai, Eur. J. Pharmacol. 1986, 129(–2) 123–130).

A D₂ dopamin receptorhelyhez való kötődésvizsgálatát a Field és társai által kidolgozott eljárás módosított változatával összhangban hajtottuk végre [Brain Res., 136, 578–584 (1977) és Yamamura és társai, eds., (Neurotransmitter Receptor Binding, Raven Press, N.Y. (1978)]. Eszerint homogenizált limbikus agyszövetet ³H-spiroperiodollal és a vizsgált vegyületek különféle koncentrációival inkubáltuk, majd szűrtük, mostuk és Hydrofluoro szcintillációs keverékkel (National Diagnostics terméke) összeráztuk, majd Packard 460CD szcintillációs számlálóval számláltuk. A vizsgálatok eredményeit az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat

Vegyület	5HT _{1A} -hoz való affinitás Receptor inhibíció	D ₂ -höz való affinitás Receptorinhibíció
1. példa	91 0,1 μM-nál	
2. példa	100 0,1 μM-nál	
3. példa	86 1 μM-nál	89 1 μM-nál

Vegyület	5HT _{1A} -hoz való affinitás Receptor inhibíció	D ₂ -höz való affinitás Receptorinhibíció
4. példa	98 1 μM-nál	99 1 μM-nál
5. példa	98 1 μM-nál	58 1 μM-nál
12. példa	IC ₅₀ 11,8 nM	
	98 1 μM-nál	
	86 0,1 μM-nál	
13. példa	IC ₅₀ 25,0 nM	IC ₅₀ 1740 nM
	86 1 μM-nál	32 1 μM-nál
	69 0,1 μM-nál	8 0,1 μM
14. példa	IC ₅₀ 11,4 nM	38 10 μM
	100 1 μM-nál	
	90 0,1 μM-nál	
15. példa	98 0,1 μM-nál	
16. példa	56 0,1 μM-nál	
18. példa	85 0,1 μM-nál	
19. példa	67 0,1 μM-nál	
20. példa	100 0,1 μM-nál	
22. példa	IC ₅₀ 287,0 nM	
	72 1 μM-nál	
	18 0,1 μM-nál	
23. példa	IC ₅₀ 270,0 nM	
	78 1 μM-nál	78 1 μM-nál
	27 0,1 μM-nál	27 0,1 μM
24. példa	IC ₅₀ 20,0 nM	
	97 1 μM-nál	
	73 0,1 μM-nál	
26. példa	IC ₅₀ 118,0 nM	
	96 1 μM-nál	
	48 0,1 μM-nál	

A 13. és 14. példa szerinti vegyületek nagyon gyenge D₂ receptorhoz való kötődési képessége mutatja, hogy azok a vegyületek, ahol R⁵ jelentése 4–8 szénatomos alkilcsoport vagy egy adott esetben szubsztituált fenil- vagy benzilcsoport, különlegesen erősen szelektív 5HT_{1A} receptorkötődési tulajdonsággal rendelkeznek.

Így a találmány szerinti vegyületek anxiolitikus és/vagy antidepresszáns szerek, melyek alkalmasak depresszió kezelésére és szorongás enyhítésére, és azon vegyületek, amelyeknél jelentős D₂-kötődő tulajdonság is jelentkezik, antipszichotikus szerként is alkalmazhatók pszichózisok, például paranoia és skizofrénia kezelésére, továbbá szexuális funkcionális zavarok és öregkori elbutulás másodlagos állapotaihoz kapcsolódóan is alkalmazhatók. Mint ilyenek, a vegyületeket beadhatjuk tisztán vagy gyógyászati hordozókkal együtt. A gyógyászati hordozók lehetnek szilárdak vagy folyékony halmazállapotúak.

A szilárd hordozó egy vagy több anyagot foglalhat magában, amely hathat izesítő-, kenő-, szolubilizáló-,

szuszpendálószerként, szűrőként, csúszást elősegítő, összenyomhatóságot elősegítő, kötő- vagy tablettadezintegráló szerként. Szintén lehet egy kapszulázóanyag is. Porok esetében a hordozó egy finoman eloszlatott szilárd anyag, amely a finoman eloszlatott aktív hatóanyaggal van összekeverve. Tabletták esetében az aktív hatóanyagot egy szükséges kompressziós tulajdonsággal rendelkező hordozó megfelelő mennyiségével keverjük össze, majd az óhajtott formájúra, illetve méretűre préseljük. A porok és tabletták előnyösen maximálisan 99% aktív hatóanyagot tartalmaznak. A megfelelő szilárd hordozók például a következők: kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, talkum, cukrok, laktóz, dextrin, keményítő, zselatin, cellulóz, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, polivinil-pirrolidin, alacsony olvadáspontú viasz és ioncserélő gyanta.

A folyékony hordozókat oldatok, szuszpenziók, emulziók, szirupok, elixírek és nyomás alatti kompozíciók előállítására alkalmazzuk. Az aktív hatóanyagot feloldhatjuk vagy szuszpendálhatjuk egy gyógyászatiilag megfelelő folyékony hordozóban, mint például vízben, egy szerves oldószerben vagy az előbbieket keverékében, vagy egy gyógyászatiilag elfogadható olajban vagy zsírban. A folyékony hordozó tartalmazhat gyógyászatiilag elfogadható adalékokat, mint például szolubilizáló-, emulzifikáló-, pufferáló-, tartósító-, édesítő-, ízesítő-, szuszpendáló-, sűrítő-, színező-, viszkozitásszabályzó, stabilizáló vagy ozmotikus nyomást szabályzó szereket. Az orális vagy parenterális adagolásra megfelelő folyékony hordozókra példa a víz (előnyösen a fentiek szerinti adalékokat tartalmaz, mint például cellulózszármazékokat, előnyösen nátrium-karboxi-metil-cellulózt), alkoholok (monohidroxi-alkoholok és polihidroxi-alkoholok, mint például glikolok), ezek származékai, olajok (például frakcionált kókusz- és arachinolaj). Parenterális adagolás esetén a hordozó szintén lehet egy olaj-észter, mint például az etil-oleát és az izopropil-mirisztát. Steril folyékony hordozókat alkalmazunk parenterális adagolásra alkalmas folyadék formájú kompozíciók esetében. Nyomás alatti készítmények folyékony hordozója lehet halogénezett szénhidrogén vagy más gyógyászatiilag elfogadható hajtóanyag.

A folyékony gyógyászati készítmények, amelyek steril oldatok vagy szuszpenziók, alkalmazhatók például intramuszkuláris, intraperitoneális vagy szubkután injekciók formájában. A steril oldatot beadhatjuk intravénásan is. Amikor a vegyület orális aktivitást mutat, akkor ezt beadhatjuk orálisan folyadék vagy szilárd készítmény formájában.

Előnyösen a gyógyászati készítmények egységes dozírozású formájúak, mint például tabletták vagy kapszulák. Ilyen esetben a készítményt olyan dózisokra osztjuk, amelyek az aktív hatóanyag megfelelő mennyiségét tartalmazzák. Az egységes dozírozási formák lehetnek csomagolt készítmények, mint például portasakok, fiolák, ampullák, előre töltött fecskendők, vagy folyadékot tartalmazó zacskók. Az egységes dozírozási forma lehet például egy kapszula vagy egy tableta maga, vagy lehet ezeknek megfelelő számú darabját tartalmazó csomagolási forma.

A különféle pszichózisok kezelésénél a dózist egyénileg kell megállapítania a kezelőorvosnak. A dózis függ a pszichózisos szorongás mértékétől, illetve a beteg korától, méretétől, illetve a gyógyszerre való reakciójától.

A találmány szerinti vegyületeket közelebről az alábbi példákkal szemléltetjük.

1. példa

10 N-(Tercier-butil)-N¹-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-butil]-karbamid

Tercier-butil-amin (0,4 g, 0,005 mol) 50 ml száraz metilén-kloridban készült szuszpenziójához nitrogénatmoszféra alatt trietil-amint (1,2 g, 0,01 mol) adunk. A kapott oldatot 30 percen át refluxáltatjuk, majd triklór-metil-klór-formiátot (0,57 g 0,002 mol) adunk fecskendővel, majd a kapott szuszpenziót 3 órán át refluxáltatjuk. A reakciókeveréket engedjük szobahőmérsékletre hűlni, majd a hideg oldathoz 2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-butil-amin (1,5 g, 0,005 mol) 15 ml száraz metilén-kloridban készült oldatát, majd ezt követően két ekvivalens mennyiségű trietil-amint (1,2 g, 0,01 mol) adunk. A kapott keveréket egész éjen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakciókeveréket 200 ml metilén-kloriddal hígítjuk, 5%-os vizes nátrium-bikarbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd forgó bepárlóban koncentrálnak – sárga színű olajat kapunk. A kívánt terméket szilikagélen végzett gravitációs kromatográfiával izoláljuk (szilikagéles vékonyréteg-kromatográfia etil-acetátban készült 20%-os metanololdat alkalmazásával, $R_f=0,41$). A kapott anyagot hidrogén-klorid-sóvá alakítjuk. 0,33 g cím szerinti vegyületet kapunk trihidrogén-klorid formájában. Olvadáspont: 167-169 °C.

35 Elemanalízis a $C_{20}H_{34}N_4O_2 \cdot 3HCl$ képlet alapján: számított: C%: 50,90; H%: 7,90; N%: 11,87 talált: 51,04; 8,04; 11,75.

2. példa

40 N-[4-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-piperazinil]-butil]-2,2-dimetil-propánamid

4-(2-Metoxi-fenil)-1-piperazinil-butyl-amin (1,71 g, 0,006 mol) és trietil-amin (0,8 g, 0,008 mol) 50 ml metilén-kloridban készült oldatához keverés közben pivaloil-kloridot (0,78 g, 0,006 mol) adunk, majd a keverést egész éjen át szobahőmérsékleten folytatjuk. A metilén-kloridos oldatot vízzel mossuk, vízmentes $MgSO_4$ felett szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kívánt terméket szilikagélen végzett nagynyomású folyadékkromatográfias módszerrel izoláljuk (eluensként olyan gradiens oldatot alkalmazunk, amely kezdetben hexánban készített 10%-os etil-acetát-oldat, majd végül etil-acetátban készült 10%-os metanololdat). A kapott anyagot dihidrogén-klorid-sóvá alakítva (0,95, 38%) terméket kapunk. Olvadáspont 191–196 °C.

55 Elemanalízis a $C_{20}H_{33}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ képlet alapján: számított: C% 55,94; H% 8,22; N% 9,79; talált: 56,03; 8,24; 9,89.

3. példa

2,2-Dimetil-propánsav-2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil-észter

Pivaloil-kloridot (15,0, 0,124 mol) és trietil-amint (13,1 g, 0,13 mol) 1 bróm-etanolal (15,5 g, 0,124 mol) 5 keverünk diklór-metánban szobahőmérsékleten. A kívánt terméket, a 2-bróm-etil-pivalátot a következő lépésekhez használjuk fel.

N-(2-Metoxi-fenil)-piperazin (3,64 g, 0,019 mol) és trietil-amint (6 g, 0,06 mol) 80 ml DMF (dimetil-furán) 10 készült kevert oldatához 2-bróm-etil-pivalátot (4 g, 0,019 mol) adunk. A reakcióelegyet egész éjen át szobahőmérsékleten keverjük. A DMF-t csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot 100 ml metilén-kloridban oldjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, majd szárítjuk (vízmentes Na_2SO_4) és bepároljuk. A kívánt terméket preparatív HPLC-módszerrel (nagy nyomású folyadékkromatográfiás módszer) választjuk el, majd dihidrogén-klorid-sóvá alakítjuk. Olvadáspont 193-195 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ képlet alapján: számított: C% 54,96; H% 7,63; N% 7,12; Cl 18,07; talált: 54,94; 7,52; 6,97; 17,69.

4. példa

2,2-Dimetil-propánsav-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propil-észter

3[4-(2-Metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propanol (4,76 g, 0,019 mol) és trietil-amint (6 g, 0,06 mol) 100 ml metilén-kloridban készült kevert oldatához pivaloil-kloridot (2,28 g, 0,019 mol) adunk, majd a keverést egész éjen át szobahőmérsékleten folytatjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk (vízmentes Na_2SO_4), majd bepároljuk. A cím szerinti vegyületet preparatív HPLC-s módszerrel izoláljuk, majd dihidrogén-klorid-sóvá alakítjuk. Olvadáspont: 202-204 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ képlet alapján: számított: C% 56,01; H% 7,86; N% 6,87; talált: 56,13; 8,09; 6,73.

5. példa

2,2-Dimetil-propánsav-3-[4-(2-klór-fenil)-1-piperazinil]-propil-észter

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3-[4-(2-klór-fenil)-piperazin]-propanolt (4,89 g, 0,019 mol) alkalmazunk 3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-propanol helyett. A cím szerinti vegyületet hidrogén-klorid-sóvá alakítjuk. Olvadáspont: 186-188 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ képlet alapján: számított: C% 57,06; H% 7,46; N% 7,46; talált: 57,73; 7,06; 7,13.

6. példa

2,2-Dimetil-propánsav-3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-propil-észter

Pivaloil-kloridot (15,0 g, 0,124 mol) és trietil-amint (13,1 g, 0,13 mol) 3-bróm-propanollal (17,3 g, 0,124 mol) keverjük diklór-metánban szobahőmérsékleten. A kívánt terméket a 3-bróm-propil-pivalátot a következő lépésekben használjuk fel.

N-(2-Pirimidinil)-piperazin-dihidrogén-klorid (4,25 g, 0,0179 mol) és trietil-amint (6,06 g, 0,06 mol) DMF-ben készült kevert oldatához 3-bróm-propil-pivalátot (4,0 g, 0,0179 mol) adunk, majd az oldatot egész éjen át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert elpárologtatjuk, majd a maradékot diklór-metánban oldjuk. A diklór-metános extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk (vízmentes Na_2SO_4), majd bepároljuk. 9,0 g cím szerinti vegyületet kapunk nyerstermék formájában. HPLC-s tisztítás után és éteres sósavval végzett dihidrogén-klorid-sóvá alakítást követően kapjuk a terméket. Olvadáspont 178-180 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C% 48,36; H% 7,55; N% 14,10; talált: 48,00; 7,08; 13,70.

7. példa

(R)-N-[1-Metil-2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-2,2-dimetil-propánamid

t-Butoxi-karbonil-D-alanin (9,45 g, 0,05 mol) és 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin (9,6 g, 0,05 mol) 125 ml diklór-metánban készült oldatához dietil-amino-foszfónát (8,34 ml, 0,055 mol) 50 ml diklór-metánban készült oldatát adjuk 30 perc alatt, majd trietil-amint (7,37 ml, 0,55 mol) 50 ml diklór-metánban készült oldatát adjuk 15 perc alatt. 2,5 óra eltelté után az oldatot vízzel (2 × 100 ml és K_2CO_3 -oldattal) (2 × 100 ml 10%-os vizes oldat) mossuk, majd vízmentes K_2CO_3 fölött szárítjuk, majd olajjára pároljuk be. A nyers 1-(t-butoxi-karbonil-D-alanil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin 200 ml etil-acetátban készült 4,5 mól/literes HCl oldatban kezeljük egy órán át szobahőmérsékleten, majd 400 ml vízmentes dietil-éterrel hígítjuk, szűrjük, mossuk és vákuumban szárítjuk. A kapott 1-(D-alanil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-dihidrogén-kloridot 200 ml vízmentes THF-ben keverjük, 225 ml THF-ben készült 1 mól/literes BH_3 -oldattal kezeljük, majd 3,5 órán át refluxáltatjuk. Jéggel történő hűtést követően a reakcióelegyhez 140 ml 2 mól/literes vizes HCl-oldatot adunk, majd 18 órán át refluxáltatjuk. A THF-t Rotovapor készülékkel eltávolítjuk, majd a vizes oldatot 6 mól/literes nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítjuk és az amint dietil-éterbe extraháljuk. Az éteres oldatot vízmentes K_2CO_3 fölött szárítjuk, szűrjük és etil-acetátban készült 4,5 mól/literes HCl-oldattal savanyítjuk. A sót leszűrjük, dietil-éterrel mossuk, 2 mól/literes nátrium-hidroxid-oldatban szabad bázis formává alakítjuk, majd dietil-éterbe extraháljuk. Szárítást és a fentiek szerinti bepárlást követően (11,8 g 94,7% a BoC-D-alanin alapján) (R)-1-metil-2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil-amint kapunk olaj formájában. A kapott anyag kis mennyiségét trihidroklorid-szeszkvihadráttá alakítjuk. Olvadáspont 219-221 °C, $[\alpha]_D^{25} = -26,4$ (c=0,99 MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,32 (d, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,9-7,0 (m, 4H); IR nem tartalmazott karbonilsúcsokat.

Elemanalízis a $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C% 43,59; H% 7,58; N% 10,89;
talált: 43,47; 7,08; 10,57;

(R)-[1-Metil-2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil-amin (2,49 g, 0,01 mol) és trimetil-ecetsav (2,04 g, 0,02 mol) 25 ml diklór-metánban készült oldatát jégben hűtjük, majd dietil-cianofoszfónatnak (3,26 g, 3,1 ml, 0,02 mol) 10 ml diklór-metánban készült oldatát adjuk 15 perc alatt, majd N-metil-morfolin (2,02 g, 2,2 ml, 0,02 mol) 10 ml diklór-metánban készült oldatát adjuk 15 perc alatt. A reakció előrehaladtát vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A reakció 2 óra eltelte után válik alapvetően teljessé. Egész éjen át végzett keverést követően az oldatot 2 mól/literes nátrium-hidroxid-oldattal (2 × 50 ml) és vízzel (2 × 50 ml) mossuk, majd szárítjuk (vízmentes K₂CO₃). A terméket szilikagélen (300 g) végzett oszlopkromatografálással izoláljuk, eluensként etil-acetátot alkalmazva. A terméket tartalmazó frakciót (R_f=0,54, etil-acetát) bepárolva 3,35 g (98%) olajszerű anyagot kapunk, amelyet 150 ml vízmentes dietil-éterben oldunk, majd etil-acetátban készült 4,5 mól/literes HCl-oldat adagolásával csapadékot alakítunk ki. Olvadáspont 185-188 °C. A kapott anyag egy kis mennyiségét metanolból és dietil-éterből átkristályosítva nem változik az olvadáspont.

IR 1650 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO d₆) δ: 1,1 (d, 12H); 3,7 (s, 3H); 7,0 (m, 4H); [α]_D²⁵ = -11,67, c=1,03 MeOH

Elemanalízis a C₁₉H₃₁N₃O₂.HCl képlet alapján:
számított: C% 56,15; H% 8,18; N% 10,34; Cl% 17,45;
talált: 55,76; 7,98; 9,98; 17,16.

8. példa

N-2-[4-[(2-Metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-2,2-dimetil-propánamid

2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-piperazin]-etil-amin diklór-metánban (80 ml) készült oldatához trimetil-acetil-kloridot (1,6 ml, 1,6 g, 0,013 mol) és trietil-amint (2,0 ml, 2,8 g, 0,027 mol) adunk egymást követően. Az oldatot 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot vízzel, majd sós vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd a diklór-metán elpárologtatása után 4,25 g nyerstelemeket kapunk. Kromatográfiás tisztítást követően („flash” kromatográfiás módszer) (szilikagél, hexán, EtOAc, MeOH) 1,19 g anyagot kapunk szabad bázis formájában. További 2,29 g enyhén szennyezett terméket is kapunk. A nyerstelem egy kis adagjának etil-alkoholban készült oldatát hidrogén-kloriddal kezelve a cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-sójból 1,13 g-ot kapunk. Olvadáspont 243-244 °C.

Elemanalízis a C₁₈H₂₉N₃O₂.2HCl képlet alapján:
számított: C% 55,10; H% 7,96; N% 10,71;
talált: 54,78; 8,05; 10,56.

9. példa

N-(Tercier-butil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil-acetamid

t-Butil-klór-acetamid (3,51 g, 0,0235 mol) DMF-ben (150-200 ml) készült oldatához egymást követően 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin-hidrogén-kloridot (5,35 g, 0,0234 mol) és trietil-amint (6,85 ml, 4,97 g, 0,0491 mol)

adunk. Az oldatot 4 órán át 90 °C-on keverjük. A DMF-t csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot megoszlási egyensúlyba visszük diklór-metán és víz között. A vizes fázist diklór-metánnal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat kevés vízzel egyszer mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert elpárologtatva 6,24 g nyerstelemeket kapunk, amit kromatográfiásan tisztítva (szilikagél, EtOAc, hexán) 4,8 g szabad bázis formájú anyagot kapunk. Etil-alkoholban végzett sósavas kezeléssel (3,97 g, 43%) cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-sót kapunk. Olvadáspont 105 °C.

Elemanalízis a C₁₇H₂₇N₃O₂.2HCl.H₂O képlet alapján:

számított: C% 51,51; H% 7,88; N% 10,670;
talált: 51,59; 8,16; 10,39.

10. példa

N-(Tercier-butil)-4-(2-pirimidinil)-1-piperazin-propánamid

t-Butil-amin-hidrogén-kloridnak [t-butil-amin (2,7 ml, 1,9 g, 0,026 mol) dietil-éteres oldatának hidrogén-kloriddal történő kezelésével állítjuk elő] 3-bróm-propánsav-klorid (4,47 g, 0,0261 mol diklór-metánban (145 ml) készült oldatában készült szuszpenziójához N,N-diizopropil-etil-amint (9,1 ml, 6,8 g, 0,052 mol) adunk szobahőmérsékleten 10-15 perc alatt. Az oldatot 2,5-3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Néhány milliliter N,N-diizopropil-etil-amint adagolunk az oldathoz addig, míg az homogénné válik. Az oldatot hígított sósavoldattal kétszer, majd vízzel egyszer mossuk, MgSO₄-tal szárítjuk és bepároljuk. 3,34 g N-terc-butil-3-bróm-propánamidot és N-terc-butil-akrilamidot kapunk (megközelítőleg 36 tömeg%/64 tömeg% arányban). A reakcióelegyet etanolban (200 ml) felvesszük, majd az amidok oldatához 1-(2-pirimidinil)-piperazin-hidrogén-kloridot (6,82 g, 0,0288 mol) és nátrium-acetátot (4,72 g, 0,0575 mol) adunk. A keveréket 8 napon át refluxáltatjuk. Az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot megoszlási egyensúlyba visszük diklór-metán és vizes nátrium-karbonát-oldat között. A diklór-metános fázist vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. A diklór-metán elpárologtatásával 5,61 g nyerstelemeket kapunk, amit nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel tisztítva 4,13 g szabad bázist kapunk. Etanolban végzett sósavas kezelést követően 4,48 g (46%) cím szerinti vegyületet kapunk. Olvadáspont 220-222 °C.

Elemanalízis a C₁₅H₂₅N₅O.2HCl 1/2H₂O képlet alapján:

számított: C% 48,25; H% 7,55; N% 18,76;
talált: 48,42; 7,45; 18,62.

11. példa

2,2-Dimetil-propánsav-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil-észter

A 3. példánál leírtak szerint járunk el azzal az eljárással, hogy az N-(2-metoxi-fenil)-piperazin helyett N-(2-pirimidinil)-piperazint alkalmazunk. A kapott cím szerinti vegyületet éteres hidrogén-kloriddal alakítjuk hidrogén-klorid-sóvá. Olvadáspont 185-187 °C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{24}N_4O_2 \cdot 2HCl$ képlet alapján:
számított: C% 49,32; H% 7,12; N% 15,34;
talált: 38,24; 3,69; 37,87.

12. példa

Tercier-butil-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propanoát

2-Klór-1-metil-piridinium-jodid (3,28 g, 12,8 mmol) toluolban (20 ml) készült kevert szuszpenzióját nitrogénatmoszféra alatt atropasavval (1,86 g, 12,2 mol) kezeljük, majd ezt követően terc-butanollal (0,92 ml, 11,8 mmol), majd trietil-aminnal (3,6 ml, 25,8 mmol) kezeljük, 2 órán át refluxáltatjuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel (100 ml) és dietil-éterrel (100 ml) kezeljük. A rétegeket elválasztjuk és a vízes rétegeket dietil-éterrel (50 ml) extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel (100 ml) mossuk, szárítjuk ($MgSO_4$), majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; hexán: etil-acetát = 20:1). 1,32 g terc-butyl-2-fenil-propanoátot kapunk olaj formájában.

Terc-butyl-2-fenil-propanoát (1,28 g, 6,3 mmol) és 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin (1,22 g; 6,4 mmol) etanolban (10 ml) készült oldatát 3 napon át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk és a kapott sárga olajat kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; hexán: etil-acetát = 5:1). 1,96 g szabad bázis formájú terméket kapunk szintelen kristályok formájában. Olvadáspont: 99-101 °C.

A szabad bázisnak forró metanollal (20 ml) készült szuszpenzióját éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk. A kapott oldatot szobahőmérsékletre hűtjük és a keveréket vákuumban bepároljuk. A kristályokat dietil-éterrel eldörzsöljük. 1,56 g terméket kapunk dihidrogén-klorid-só formájában. Olvadáspont 190-193 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_2O_3 \cdot 2HCl$ képlet alapján:
számított: C% 61,4; H% 7,3; N% 6,0;
talált: 61,3; 7,5; 6,0.

13. példa

N-Tercier-butyl-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-2-fenil-propánamid

1-(2-Metoxi-fenil)-piperazin (22,6 g, 0,118 mol) és atropasav (17,4 g, 0,118 mol) etanolban (300 ml) készült oldatát 18 órán át refluxáltatjuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük és vákuumban bepároljuk. A szilárd anyagot acetonnal eldörzsöljük (3 × 100 ml) és így kapjuk a 3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-2-fenil-propánsav első adagját (13,8 g) fehér kristályok formájában. A szűrletet vákuumban bepároljuk és a kapott olajat lassan kristályosítjuk egy hónapon át. A szilárd anyagot acetonnal (200 ml) eldörzsölve kapjuk a termék második adagját ugyanolyan hemihidrát formában (9,01 g) fehér kristályokként. Olvadáspont 160-163 °C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$ képlet alapján:

számított: C 68,8; H% 7,2; N% 8,0;
talált: 68,4; 7,2; 7,9.

3-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]-2-fenil-propánsav (5,05 g, 14,7 mmol) diklór-metánban (30 ml) készült ke-

vert szuszpenzióját 1,1-karbonil-diimidazzal (2,67 g, 16,5 mmol) kezeljük, majd 35 perc eltelte után a kapott oldatot terc-butyl-aminnal (1,9 ml, 18,2 mmol) kezeljük. 18 óra eltelte után a keveréket vákuumban bepároljuk és a folyadékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, dietil-éter). 2,80 g, 48% terméket kapunk fehér kristályok formájában. A szilárd anyagnak metanol-izopropanol elegyben (2 ml+6 ml) készült szuszpenzióját éteres hidrogén-kloriddal savanyítva kapunk egy oldatot, amelyet vákuumban bepárolva szilárd anyagot nyerünk. A kapott anyagot dietil-éterben eldörzsölve 3,30 g dihidrogén-klorid-sót kapunk. Olvadáspont 230-231 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{33}N_3O_2 \cdot 2HCl$ képlet alapján:
számított: C% 61,5; H% 7,5; N% 9,0;
talált: 61,4; 7,5; 8,9.

14. példa

N-Tercier-butyl-2-[[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-metil]-3-fenil-propánamid

2-(Fenil-metil)-propánsav (Mannich és társai, *Chem. Ber.*, 1922, 55, 3486) (2,00 g, 12,35 mmol) és 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin (2,37 g, 12,35 mmol) propanolban (25 ml) készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 18 órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot acetonban és dietil-éterben eldörzsölve 0,80 g 2-[[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-3-fenil-propánsavat kapunk szintelen por formájában. Olvadáspont 155-158 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{26}N_2O_3$ képlet alapján:
számított: C% 71,2; H% 7,3; N% 7,9;
talált: 71,6; 7,4; 7,6.

Az előző részben előállított termék (1,60 g, 4,5 mmol) diklór-metánban készült oldatát 1,1'-karbonil-diimadozzal (0,73 g, 4,5 mmol) kezeljük, egy órán át keverjük, majd tercier-butyl-aminnal (0,66 g, 9,0 mmol) kezeljük, majd 18 órán át keverjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, diizopropil → dietil-éter gradiens oldat).

A terméket forró izopropanolban oldjuk, és éteres sósavval kezeljük. 0,43 g cím szerinti vegyületet kapunk hidrogén-klorid-só formájában. Olvadáspont 127,5-130 °C.

Elemanalízis a $C_{25}H_{35}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$ képlet alapján:

számított: C% 65,4; H% 8,2; N% 9,2;
talált: 65,1; 8,0; 8,9.

15. példa

N-[2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-1-metil-ciklohexán-karboxamid

2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil-amin (1,49 g, 0,00633 mol) diklór-metánban (40 ml) készült oldatához 1-metil-ciklohexil-karbonsav-kloridot (1,00 g, 0,00622 mol) és trietil-amint (1,0 ml, 0,73 g, 0,0072 mol) adunk, majd a keveréket szobahőmérsékleten egész éjen át keverjük. Az oldatot vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepárolva 2,28 g nyersanyagot kapunk, amit HPLC-módszerrel tisztítunk. 1,54 g tiszta szabad bázist kapunk. Sósavas etanollal végzett kezeléssel a cím szerinti vegyület dihidrogén-

klorid-sójának 1,36 g-ját (51%) kapjuk. Olvadáspont 180–197 °C.

Elemanalízis A $C_{21}H_{33}N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 1/2 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% 57,13; H% 8,22; N% 9,52;
talált: 57,40; 7,93; 9,39.

16. példa

N-(1-Metil-ciklohexil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)]-1-piperazinil-propánamid

1-Metil-ciklohexil-amin-hidrogén-kloridnak (4,59 g, 0,0307 mol) diklór-metánban (150 ml) készült szuszpenziójához 3-bróm-propionil-kloridot (5,26 g, 0,0307 mol) adunk. Ezt követően az elegyhez diizopropil-etil-amint (20,7 ml, 15,4 g, 0,119 mol) adunk lassan. A keveréket szobahőmérsékleten egész éjen át keverjük. A szerves fázist szűrjük, vizes sósavoldattal mossuk és vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepárlást követően 5,03 g anyagot kapunk, ami N-1-metil-ciklohexil-2-bróm-propánamid és N-1-metil-ciklohexil-akrilamid 1:3 arányú keveréke. Ezt a keveréket (3,0 g, 0,016 mol) etanolban (142 ml) felvesszük. Az oldathoz 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin-hidrokloridot (4,34 g, 0,0190 mol) és nátrium-acetátot (1,58 g, 0,0193 mol) adunk. A keveréket 2 napon át refluxáltatjuk. Az etanolt elpárologtatjuk. A maradékot megoszlási egyensúlyba visszük víz és diklór-metán között. A diklór-metános fázist magnézium-szulfáton szárítjuk. A diklór-metán elpárologtatásával 6,77 g nyers-terméket kapunk. HPLC-módszerrel végzett tisztítást követően 2,38 g tiszta szabad bázis formájú anyagot kapunk, amelyet sósavas etanollal végzett kezeléssel a cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-sójává alakítjuk. 2,53 g (37% az amidkeverékre számolva) kapunk. Olvadáspont 198–203 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{33}N_3O_2 \cdot 2HCl$ képlet alapján:
számított: C% 58,33; H% 8,16; N% 9,72
talált: 58,00; 8,39; 9,63.

17. példa

N-(1-Metil-ciklohexil)-3-[4-(2-pirimidinil)]-1-piperazinil-propánamid

A cím szerinti vegyületet 1-(2-pirimidinil)-piperazindihidrogén-kloridból (2,77 g, 0,0117 mol), nátrium-acetátból (1,92 g, 0,0234 mol) és N-1-(metil-ciklohexil)-3-bróm-propánamid és N-1-metil-ciklohexil-akrilamid (1,8 g, 0,0098 mol) keverékéből állítjuk elő a 16. példánál leírtak szerint. 1,36 g cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-sóját kapjuk (32% az amidkeverékre számítva). Olvadáspont 204–209 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{29}N_5O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3/2 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% 50,1; H% 7,94; N% 16,24;
talált: 49,84; 7,97; 16,19.

18. példa

N-[2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-N'-(1-metil-ciklohexil)-karbamid

Oxalil-klorid (35 ml, 51 g, 0,40 mol) diklór-metánban (214 ml) készült oldatához szobahőmérsékleten szilárd

1-metil-1-ciklohexán-karbonsavat (20,05 g, 0,1410 mol) adunk. Az oldószer és az oxalil-klorid feleslegét elpárologtatjuk. A maradékot diklór-metánnal bepároljuk kétszer. 1-Metil-1-ciklohexán-karbonsav-kloridnak (20,00 g, 0,1425 mol) dietil-éterben (110 ml) készült oldatát telített vizes ammóniaoldatnak (31 ml) 300 ml dietil-éterben készült oldatához adjuk szobahőmérsékleten. A keveréket 3-4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A vizes fázist 6 mól/literes sósavoldattal 1-2 pH-értékűre savanyítjuk, majd sós vizet adunk hozzá. A dietil-éteres réteget elválasztjuk és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk egyszer, majd magnézium-szulfáton szárítjuk és bepárlással a dietil-étert eltávolítjuk. 16,40 g kívánt karboxamidot kapunk. Br_2 (3,7 ml, 11 g, 0,072 mol) 20%-os vizes kálium-hidroxid-oldatban (197 ml) készült keverékéhez 0 °C-on szilárd 1-metil-1-ciklohexán-karboxamidot (10,00 g, 0,07082 mol) adunk. Az oldatot 2–3 órán át 0 °C-on keverjük, majd dietil-éterrel extraháljuk kétszer. Magnézium-szulfáton végzett szárítás és a dietil-éter elpárologtatását követően 5,84 g 1-metil-1-ciklohexil-izocianátot kapunk olaj formájában, amely lassan kristályosodik.

2-[4-(2-Metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil-amin (2,02 g, 0,00858 mol) diklór-metánban (50 ml) készült oldatához 1-metil-ciklohexil-izocianátot (1,20 g, 0,00862 mol) adunk, majd a keveréket egész éjen át szobahőmérsékleten keverjük. A keveréket egyszer mossuk vízzel, majd magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. 3,53 g nyers-terméket kapunk, amelyet HPLC-módszerrel tisztítva 2,04 g szabad bázis formájú anyagot kapunk. Ennek sósavas etanollal történő kezelésével a cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-sóját kapjuk (1,06 g, 26%). Olvadáspont 155–161 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{34}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 3/2 H_2O$ képlet alapján:
számított: C% 53,16; H% 8,29; N% 11,81
talált: 53,26; 8,24; 11,75.

19. példa

N-2-[4-[(2-Pirimidinil)-1-piperazinil]-etil]-1-metil-ciklohexil-karboxamid

A cím szerinti vegyületet 2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil-aminból (1,50 g, 0,00724 mol), 1-metil-ciklohexil-karbonsav-kloridból (1,16 g, 0,00722 mol) és trietil-aminból (1,1 ml, 0,80 g, 0,0079 mol) állítjuk elő az előzőekben megadottak szerint. 1,86 g (62%) terméket kapunk. Olvadáspont 212–220 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{29}N_5O_2 \cdot HCl$ képlet alapján:
számított: C% 53,47; H% 7,73; N% 17,32;
talált: 53,1; 7,77; 17,15.

20. példa

(R)-N-[1-Metil-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-1-metil-ciklohexán-karboxamid

t-Butoxi-karbonil-D-alanin (9,45 g, 0,05 mol) és 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin (9,6 g, 0,05 mol) 125 ml diklór-metánban készült hűtött oldatához dietil-cianofoszfónát (8,34 ml, 0,055 mol) 50 ml diklór-metánban készült oldatát adjuk 30 perc alatt, majd trietil-amin (7,37 ml, 0,055 mol) 50 ml diklór-metánban készült ol-

datát adagoljuk az elegyhez 15 perc alatt. 2,5 óra után az oldatot vízzel (2×100 ml) kálium-karbonáttal (2×100 ml 10%-os vizes oldat) mossuk, vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, majd bepároljuk. Olajszerű terméket kapunk.

A nyers 1-(t-butoxi-karbonil-D-alanil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazint 200 ml 4,5 mól/liter sósavas etil-acetát-oldatban keverjük 1 órán át szobahőmérsékleten, 400 ml vízmentes dietil-éterrel hígítjuk, szűrjük, mossuk, majd *vákuumban* szárítjuk. Az 1-(D-alanil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-dihidrogén-kloridot 200 ml vízmentes tetrahydrofuranban keverjük, 225 ml 1 mól/literes BH₃ tetrahydrofuranban készített oldatával kezeljük, majd 3,5 órán át refluxáltatjuk. Jégben történő hűtést követően 140 ml 2 mól/literes vizes sósavoldat adagolásával a reakciót leállítjuk, majd az elegyet 18 órán át refluxáltatjuk. A tetrahydrofuran Rotovapor készülékben eltávolítjuk, majd a vizes oldatot 6 mól/literes nátrium-hidroxid-oldat adagolásával lúgosítjuk, majd az amint dietil-éterbe extraháljuk. A dietil-éteres oldatot vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, szűrjük, majd 4,5 mól/literes etil-acetátos sósavoldattal savanyítjuk. A sót szűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd 2 mól/literes nátrium-hidroxid-oldatban szabad bázissá alakítjuk, majd dietil-éterbe extraháljuk. A fentiekben leírt módon szárítjuk és bepároljuk az oldatot. 11,8 g (94,7% a BOC-D-alaninra számolva) (R)-1-metil-2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-etil-amint kapjuk. A kapott anyag kis mennyiségét trihidroklorid-szeszkvihidráttá alakítjuk. Olvadáspont 219–221 °C; $[\alpha]_D^{25} = -26,4$, $c = 0,99$ MeOH.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,32 (d, 3H); 3,8 (s, 3H), 6,9–7,0 (m, 4H). Az IR nem tartalmazott karbonilszűcsöket.

Elemanalízis a C₁₄H₂₃N₃O·3HCl·1,5H₂O képlet alapján:

számított: C% 43,59; H% 7,58; N% 10,89;
talált: 43,47; 7,08; 10,57.

(R)-[1-Metil-2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil-amin (2,49 g, 0,01 mol) és 1-metil-ciklohexán-karbonsav (2,84 g, 0,02 mol) 25 ml diklór-metánban készült oldatát jégben hűtjük, majd dietil-ciano-foszfónát (3,26 g, 3,1 ml, 0,02 mol) 10 ml diklór-metánban készült oldatával kezeljük 15 percen át, majd N-metil-morfolin (2,02 g, 2,2 ml, 0,02 mol) 10 ml diklór-metánban készült oldatával kezeljük 15 percen át. Egész éjszakán át végzett keverést követően az oldatot 2 mól/literes nátrium-hidroxid-oldattal mossuk (2×50 ml), vízzel (2×50 ml) mossuk, majd szárítjuk (vízmentes kálium-karbonát). A terméket szilikagélen (300 g) végzett száraz oszlopkromatográfiás módszerrel izoláljuk, majd etil-acetátal előhívjuk. A terméket (R_f=0,59, etil-acetát) feloldjuk 150 ml dietil-éterben és 4,5 mól/literes sósavas etanollal kicsapatjuk. Metanol/dietil-éterből való átkristályosítás után a cím szerinti vegyület dihidrokloridját kapjuk. Olvadáspont 180–185 °C, $[\alpha]_D^{25} = -9,32$, $c = 1,09$, MeOH.

Elemanalízis a C₂₂H₃₅N₃O₂·2HCl képlet alapján:
számított: C% 59,18; H% 8,35; N% 9,41;
talált: 58,90; 8,21; 9,04.

21. példa

(R)-N-[1-Metil-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil]-ciklohexán-karboxamid

A 20. példában leírtakkal analóg módon eljárva t-bu-
5 toxi-karbonil-D-alanint és 1-benzil-piperazint felhasználva (R)-1-metil-2-[4-fenil-metil-1-piperazinil]-etil-amint kapunk olajként. Az anyag egy kis részét trihidrogén-klorid-dihidráttá alakítjuk. A kapott anyag olvadáspontja 246–248 °C.

10 Elemanalízis a C₁₄H₂₃N₃·3HCl·2H₂O képlet alapján:
számított: C% 44,39; H% 7,92; N% 11,09
talált: 44,43; 6,89; 10,71.

A 20. példában leírtakhoz hasonló módon eljárva (R)-1-metil-2-[4-fenil-metil-1-piperazinil]-etil-amint, illetve 1-metil-ciklohexán-karbonsavat alkalmazva (R)-1-metil-N-[1-metil-2-[[4-fenil-metil-1-piperazinil]-etil]-ciklohexán-karboxamidot kapunk, melyet metanolból és dietil-éterből végzett kristályosítással tisztítunk. Olvadáspont 168–170 °C, $[\alpha]_D^{25} = -8,85$
20 ($c = 1,02$, MeOH).

Elemanalízis a C₂₂H₃₅N₃O·2HCl·1/2H₂O képlet alapján:
számított: C% 57,75; H% 8,81; N% 9,18;
talált: 57,73; 8,76; 9,19.

25 Az előző részben kapott terméket (6,91 g, 0,0151 mol) és 10%-os szénre felvitt palládiumkatalizátor (1 g) 95%-os etanolban (200 ml) egy Parr-féle hidrogénező készülékben összerázzuk, majd addig hidrogénezük, míg vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel vizsgálva nem találunk kiindulási anyagot (20 óra). A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrletet szárazra pároljuk. A szilárd anyagot 2-klór-pirimidinnel (1,81 g, 0,0158 mol) vízmentes kálium-karbonát-porral (20,7 g, 0,15 mol) és trietil-aminnal (1 ml) keverjük 65–70 °C-on dimetil-formamid (100 ml) oldószerben egész éjén át. Az oldószert Rotovapor készülékben eltávolítjuk, majd a maradékot megoszlási egyensúlyba visszük víz és diklór-metán között. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A cím szerinti vegyületet hexánból átkristályosítjuk. Kitermelés: 2,58 g (49,4%), olvadáspont 96–98 °C, $[\alpha]_D^{25} = -22,9$ ($c = 1,00$, MeOH).

45 Elemanalízis a C₁₉H₃₁N₃O képlet alapján:
számított: C% 66,05; H% 9,04; N% 20,2;
talált: 65,86; 9,43; 19,92.

22. példa

N-(Tercier-butil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propánamid

50 N-terc-Butil-akrilamid (1,799 g, 14,2 mmol) és 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin (2,111 g, 11,0 mmol) propánolban (20 ml) készült oldatát 8 napon át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd *vákuumban* bepároljuk és kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; etanol:etil-acetát 1:20). A cím szerinti vegyület bázisalakját kapjuk sárga olaj formájában (2,52 g, 72%).

A kapott olajat propán-2-ol-ban (10 ml) feloldjuk, majd az oldatot éteres hidrogén-klorid-oldattal savanyítjuk. A keveréket *vákuumban* bepároljuk, majd a kivált
60 anyagot dietil-éterrel mossuk. 2,36 g anyagot kapunk,

ami a termék dihidrogén-klorid-kvadrohidrátja. Olvadáspont 245-248 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{18}H_{29}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$ képlet alapján:

számított: C% 54,5; H% 8,0; N% 10,6;
talált: 54,9; 8,1; 10,5.

23. példa

2,2-Dimetil-propánsav-2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-etil-észter

2,2-Dimetil-propánsav-klorid (0,28 g, 2,34 mmol) diklór-metánban (10 ml) készült oldatát 2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-etanol-dihidrogén-klorid (0,90 g, 2,34 mmol) és trietil-amin (0,73 g, 7,2 mmol) diklór-metánban (15,0 ml) készült oldatához csepegtetjük. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten egy hétvégén át keverjük, majd az alkalmazott savklorid (0,14 g, 1,17 mmol) és trietil-amin (0,30 g, 1,17 mmol) további mennyiségét adjuk a keverékhez. A reakcióelegyet egész éjén át keverjük, szűrjük, csökkentett nyomáson töményítjük, majd szilikagélen kromatografáljuk. Eluensként hexán:etil-acetát=2:1 arányú elegyet alkalmazva egy olajat kapunk, amelyet acetonitrilben oldunk, majd éteres hidrogén-kloriddal savanyítunk. 0,91 g színtelen kristályos anyagot kapunk, amely a cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-sója. Olvadáspontja 237,9–240,9 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_2O_3 \cdot 2HCl$ képlet alapján:
számított: C% 61,4; H% 7,3; N% 6,0;
talált: 61,1; 7,4; 6,3.

24. példa

O-[2-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-N-(tercier-butil)-karbamát

Tributil-ón-metoxidot (0,05 ml, 0,20 mmol) adunk 2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-etanol (1,50 g, 4,8 mmol) és t-butil-izocianát (0,52 g, 5,3 mmol) toluolban (15,0 ml) készült oldatához. A reakcióelegyet 2 napon át szobahőmérsékleten keverjük, majd ezt követően szilikagélen kromatografáljuk eluensként hexán/etil-acetát oldatot alkalmazva (2:1→1:2 arányú elegyek). 1,93 g színtelen, alacsony olvadáspontú szilárd anyagot kapunk, amely állás közben szilárdul meg. A nyersteget etil-acetátban oldjuk, majd éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk. 1,63 g színtelen port kapunk, amely a cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-sója. Olvadáspont 184,3–188,3 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{33}N_3O_3 \cdot 2HCl$ képlet alapján:
számított: C% 59,4; H% 7,5; N% 8,7;
talált: 59,8; 7,5; 8,7;

25. példa

N-(terc-Butil)-2-(2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propánamid

Kálium-terc-butoxid (5,15 g, 46,0 mmol) meleg terc-butanolban (21 ml) készült oldatát adjuk 1-[2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo]-etil-4-(2-metoxi-fenil)-piperazindihidrogén-klorid (5,00 mg, 12,11 mmol) és tozil-metil-izocianid (2,60 g, 13,31 mmol) száraz dimetoxi-etánban (100 ml) készült hűtött (jég-metanol) szuszpen-

ziójához. A reakcióelegy hőmérsékletét lassan, 2 órán át tartóan hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni. Ecet-savat (0,80 g, 13,33 mmol), majd ezt követően etil-acetátot (200 ml) adunk a reakcióelegyhez. A keletkezett csapadékot kiszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson körülbelül 50 ml-nyi térfogatra töményítjük. A koncentrátumot vízben oldjuk, majd etil-acetáttal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat sós vízzel, majd vízzel mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát) és töményítjük. Barna színű olajat kapunk. A nyersteget szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk gradiens eluensként alkalmazva (hexán:etil-acetát=3:2→etil-acetát). 3,30 g barna olajat kapunk. Az olaj egy kis mennyiségét (1,0 g) diizopropil-éterben oldjuk, majd éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk. A kapott fehéres színű kristályokat dietil-éter metanolban készült oldatából átkristályosítjuk. 0,75 g színtelen, kristályos anyagot kapunk, amely 2-(2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propán-nitril dihidrogén-klorid-kvadrohidrátja. Olvadáspont 189-192 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{25}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$ képlet alapján:

számított: C% 58,9; H% 6,5; N% 9,8;
talált: 58,7; 6,5; 9,5.

5 50 25 30 35 40 45

terc-Butanol (1,20 g, 16,2 mmol) adunk 2-(2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propán-nitril-dihidrogén-klorid (1,90 g, 5,41 mmol) metánszulfonsavban (10,0 ml) készült jéggel hűtött oldatához, majd a reakcióelegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet jégre öntjük, majd 2 mól/literes nátrium-hidroxid és szilárd nátrium-hidroxid keverékével lúgosítjuk. A vizes fázist etil-acetáttal mossuk (3×30 ml), majd az egyesített szerves fázisokat sós vízzel (30 ml), majd vízzel (30 ml) mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd töményítjük. Barna színű olajat kapunk. A nyersteget szilikagélen kromatografáljuk gradiens eluensként alkalmazva (etil-acetát:hexán=1:2→4:1, majd végül etil-acetát). 2,06 g barna színű olajat kapunk, amely állás közben megszilárdul. A nyersteget dietil-éterben oldjuk, és éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk. A kapott port diizopropil-éterben eldörzsöljük és diizopropil-éter és etanol keverékéből átkristályosítjuk. 0,30 g anyagot kapunk, amely a cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-hidrátja. Olvadáspont 129,0–132,5 °C.

Elemanalízis a $C_{25}H_{35}N_3O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C% 58,1; H% 7,6; N% 8,1;
talált: 58,5; 7,9; 7,7.

26. példa

N-(terc-Butil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-2-fenil-propion-hidrazid

55 60

terc-Butil-hidrazin-hidrogén-klorid (0,63 g, 5,0 mmol) száraz tetrahydrofuranban (20 ml) készült szuszpenzióját trietil-aminnal (0,7 ml, 0,5 g, 5,0 mmol) kezeljük. A szuszpenzióhoz 3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-2-fenil-propionsavat (1,70 g, 5,0 mmol) és N,N-diciklohexil-karbodiimidet (1,03 g, 5,0 mmol) adunk, majd a keveréket 18 órán át szobahőmérséklet-

ten keverjük. A keveréket *vákuumban* töményítjük, majd a maradékot forró etil-acetáttal (50 ml) extraháljuk. A csapadékot kiszűrjük és mossuk, majd a szűrletet *vákuumban* töményítjük. A terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluensként etil-acetát:toluol=1:4/etil-acetátot alkalmazva. A cím szerinti vegyületet szabad bázis formában kapjuk meg (0,79 g), amely anyagot etil-acetátban (40 ml) oldva egy oldatot kapunk. Ezt az oldatot éteres hidrogén-kloriddal (5 ml) savanyítjuk, majd a kapott csapadékot acetonitrilben eldörzsöljük. 0,56 g anyagot kapunk, amely a cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-dihidrátja. Olvadáspont 208–210 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$ képlet alapján:

számított: C% 53,6; H% 7,9; N% 10,49;
talált: 53,7; 7,6; 10,2.

27. példa

O-(terc-Butil)-3-[1-[4-(2-metoxi)-fenil]-piperazinil]-2-fenil-propion-hidroxamát

O-(terc-Butil)-hidroxil-amin-hidrogén-klorid (628 mg, 5,0 mmol) száraz tetrahydrofuranban (20 ml) készült kevert szuszpenzióját trietil-aminnal (1,4 ml, 1,02 g, 10 mmol), majd ezt követően 3-[1-[4-(2-metoxi)-fenil]-piperazinil]-2-fenil-propionsavval (1,70 g, 5,0 mmol) kezeljük. Diciklohexil-karbodiimid (1,03 g, 5,0 mmol) száraz tetrahydrofuranban (5 ml) készült oldatát adagoljuk és a keveréket 2 órán át keverjük, majd 81 órán át állni hagyjuk. A szuszpenziót *vákuumban* töményítjük, majd forró etil-acetáttal extraháljuk (2×40 ml). Az extraktumokat *vákuumban* töményítjük és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk eluensként etil-acetát:toluol=1:4/etil-acetátot alkalmazva. A cím szerinti vegyületet szabad bázis formájában kapjuk meg (1,39 g). A terméket metanolban (70 ml) oldjuk, majd az oldatot éteres hidrogén-kloriddal (5 ml) savanyítjuk, *vákuumban* töményítjük, majd a terméket acetonitrilben eldörzsöljük. 512 mg anyagot kapunk, amely a cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-sója. Olvadáspont 188 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{24}H_{33}N_3O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ képlet alapján:

számított: C% 57,4; H% 7,4; N% 8,4;
talált: 57,6; 7,4; 8,35.

28. példa

(R)- és (S)-N-(Tercier-butil)-3-[4-(2-metoxi)-fenil]-piperazin-1-il]-2-fenil-propionamid

Di-p-toluoil-L-borkósav-monohidrát (4,67 g, 11,55 mmol) acetonitrilben (20 ml) készült oldatát egy részletben adjuk a 13. példa szerinti vegyület szabad bázis formájának (4,57 g, 11,55 mmol) acetonitrilben (80 ml) készült oldatához. Az oldatot *vákuumban* töményítjük, a kapott fehér kristályos maradékot forrásban lévő acetonitrilben (100 ml) újra oldjuk. Az oldatot egész éjen át állni hagyjuk. Az oldatot szűrjük és a visszamaradó kristályokat összegyűjtjük. Így kapjuk az első enantiomert di-p-toluoil-L-tartarát formájában (4,63 g). Az első adag kristály összegyűjtése alatt a

szűrletben kristályosodást lehet megfigyelni Ezeknek a kristályoknak az elkülönített összegyűjtésével egy második adag kristályhoz jutunk, amely a másik enantiomer di-p-toluoil-L-tartarátja (2,86 g). A maradék szűrletet *vákuumban* töményítve egy habot kapunk (1,48 g). Az első enantiomer di-p-toluoil-L-tartarátját egyesítjük a habbal, majd a keveréket forró acetonitrilből (100 ml) kétszer átkristályosítjuk. Így kapjuk meg a cím szerinti vegyület (R) enantiomerjét di-p-toluoil-L-tartarát formájában (3,64 g). Olvadáspont 130–145 °C (bomlik).
Elemanalízis a $C_{24}H_{33}N_3O_2 \cdot C_{20}H_{18}O_8 \cdot 0,25H_2O$ képlet alapján:

számított: C% 67,2; H% 6,6; N% 5,3;
talált: 67,0; 6,8; 5,3.

15 A második enantiomer di-p-toluoil-L-tartarátját egyesítjük az első enantiomer di-p-toluoil-L-tartarátjának kétszeri átkristályosításánál kapott anyalúgokkal, majd a keveréket kloroformban (50 ml) oldjuk. Az oldatot 1 mól/literes vizes nátrium-hidroxid-oldattal (60 ml) mossuk, majd a vizes fázist kloroformmal (50 ml) extraháljuk. Az egyesített kloroformos fázisokat szárítjuk (nátrium-szulfát), és *vákuumban* koncentrálnak. 2,50 g fehér, szilárd anyagot kapunk. A kapott szilárd anyagot acetonitrilben (25 ml) oldjuk, majd di-p-toluoil-L-borkósav (2,56 g, 6,32 mmol) acetonitrilben (5 ml) készült oldatát adjuk hozzá. Az oldatot *vákuumban* töményítjük, majd a kapott szilárd maradékot acetonitrillel (20 ml) kezeljük és hevítjük. A hevítés alatt kristályosodást figyelünk meg és a keveréket egész éjen át állni hagyjuk. A terméket összegyűjtve kapjuk meg a cím szerinti vegyület (S)-enantiomerjét di-p-toluoil-L-tartarát formájában (4,08 g). Olvadáspont 140–145 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{33}N_3O_2 \cdot C_{20}H_{18}O_5 \cdot 0,25H_2O$ képlet alapján:

35 számított: C% 67,2; H% 6,6; N% 5,3;
talált: 67,1; 6,6; 5,3.

A cím szerinti vegyület (R)-enantiomerjének di-p-toluoil-L-tartarátját kloroformban (50 ml) oldjuk, majd az oldatot 1 mól/literes vizes nátrium-hidroxid-oldattal (60 ml) mossuk. A vizes fázist kloroformban (50 ml) extraháljuk, majd az egyesített kloroformos fázisokat szárítjuk (nátrium-szulfát), majd az anyagot *vákuumban* töményítjük. A cím szerinti vegyület (R)-enantiomerjét kapjuk szabad bázis formában $[[\alpha]_D^{25} = -7,4$ °C (c=0,65, $CHCl_3$)].

45 A szabad bázist etil-acetátban (90 ml) oldjuk, majd az oldatot éteres hidrogén-klorid-oldattal (50 ml) savanyítjuk. A keveréket *vákuumban* töményítjük, majd a maradékot forró acetonitrilben (100 ml) eldörzsöljük. A cím szerinti vegyület (R)-enantiomerjének dihidrogén-klorid-sóját kapjuk. (1,79 g, 76%-os összetétel). Olvadáspont 200–215 °C (bomlik). $[[\alpha]_D^{25} = +42$ °C (c=1,1, MeOH:H₂O=1:7)].

Elemanalízis a $C_{24}H_{33}N_3O_2 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

55 számított: C% 61,5; H% 7,5; N% 9,0;
talált: 61,8; 7,5; 9,0.

A cím szerinti vegyület (S)-enantiomerjének di-p-toluoil-L-tartarátját ugyanúgy kezeljük, mint a cím szerinti vegyület (R)-enantiomerjének di-p-toluoil-L-tartarátját. Így a cím szerinti vegyület (S)-enantiomernek

szabad bázis formáját kapjuk $[[\alpha]_D^{25} = +8 \text{ } ^\circ\text{C}$ ($c=0,55$, CHCl_3)). A szabad bázist dihidrogén-klorid-sójjá a fentiekkel megegyező módon alakítjuk át, és így a cím szerinti vegyület (S)-enantiomerjének dihidrogén-klorid-sóját kapjuk (2,03 g, 86%-os össztermelés). Olvadáspont $200\text{--}215 \text{ } ^\circ\text{C}$ (bomlik), $[[\alpha]_D^{25} = -44 \text{ } ^\circ\text{C}$ ($c=1,1$, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}=1:7$)).

Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$ képlet alapján:
számított: C% 61,5; H% 7,5; N% 9,0;
talált: 61,3; 7,3; 8,9.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R^1 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R^2 és R^3 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy a kapcsolódó szénatommal együtt egy 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport;

X jelentése $-\text{CO}-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ csoport vagy $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom;

R^5 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy 2-pirimidinilcsoport;

n jelentése 1-től 5-ig terjedő egész szám

– és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik és optikailag aktív enantiomerjeik előállítására – *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (XII) általános képletű piperazint egy (XIIIa) vagy (XIIIb) általános képletű alkilezőszerrel reagáltatunk – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak és Z jelentése kilépőcsoport –; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ vagy $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ csoport, egy (II) általános képletű amint vagy egy (III) általános képletű alkoholt egy megfelelő (VIII') általános képletű izocianáttal reagáltatunk – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak és R^8 jelentése egy távozócsoport –; vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése $-\text{CO}-\text{O}-$ csoport, egy (III) általános képletű alkoholt észterezünk – a képletben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak –; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése $-\text{CO}-\text{NH}-$ csoport egy (IV) általános képletű amint acilezünk – a képletben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak –, vagy

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése $-\text{NH}-\text{CO}-$ csoport

e_1) egy (VI) általános képletű amint egy (VII) általános képletű savval vagy annak acilező származékával reagáltatunk –, vagy

e_2) egy (XIV) általános képletű nitrilt egy (VIII) általános képletű terciér alkohollal reagáltatunk savas körülmények között – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak és R^7 jelentése egy távozócsoport –; vagy

f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése $-\text{NH}-\text{NH}-\text{CO}-$ csoport, egy (XVI) általános képletű vegyületet, amelyben B jelentése $-\text{NH}-$ csoport, egy (XVII) általános képletű savval vagy acilező származékával reagáltatunk – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak –; vagy

g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése $-\text{O}-\text{NH}-\text{CO}-$ csoport, egy (XVI) általános képletű vegyületet, amelyben B jelentése $-\text{O}-$ csoport, egy (XVII) általános képletű savval vagy acilező származékával reagáltatunk – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak –; vagy

kívánt esetben egy szabad bázis formájában kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag elfogadható sóvá alakítunk –; és/vagy

kívánt esetben egy racém (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon enantiomerjeire választunk szét.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R^2 és R^3 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy együttesen egy 2–6 szénatomos polimetilén-csoportot jelentenek;

R^5 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, fenil-, benzil-, p-metoxi-fenil- vagy o-metoxi-fenil-csoport; és

R^6 alkoxirészben 1–6 szénatomos 2-alkoxi-fenil- vagy 2-pirimidinilcsoport

– és gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagot alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R^6 jelentése 2-pirimidinilcsoport;

R^1 , R^2 és R^3 jelentése metilcsoport;

R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom;

X jelentése $-\text{CO}-\text{O}-$ vagy $-\text{NHCO}-\text{O}-$ csoport és n jelentése 2,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

4. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R^6 jelentése 2-metoxi-fenil- vagy 2-pirimidinilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R^2 és R^3 egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R² és R³ jelentése a kapcsolódó szénatommal ciklohexilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

7. Az 1., 5. vagy 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R⁴ jelentése hidrogénatom és R⁵ jelentése 1–6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

8. Az 1., 5., 6. vagy 7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R⁶ jelentése 2-metoxi-fenil- vagy 2-pirimidinilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R⁵ jelentése 4–6 szénatomos alkil-, fenil-, benzil- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

10. A 9. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél

X jelentése –NH–CO– vagy –O–CO– csoport;

n jelentése 1 és R² és R³ egymástól függetlenül

1–6 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás

N-(tercier-butil-N¹-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-butil]-karamid,

N-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-butil]-2,2-dimetil-propánamid,

2,2-dimetil-propánsav-2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil-észter,

2,2-dimetil-propánsav-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propil-észter,

2,2-dimetil-propánsav-3-[4-(2-klór-fenil)-1-piperazinil]-etil-észter,

2,2-dimetil-propánsav-3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil-észter,

(R)-N-[1-metil-2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-2,2-dimetil-propánamid,

N-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-2,2-dimetil-propánamid,

N-(tercier-butil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil-acetamid,

N-(tercier-butil)-4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil-propánamid,

2,2-dimetil-propánsav-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil-észter,

tercier-butil-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-2-fenil-propanoát,

N-tercier-butil-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-2-fenil-propánamid,

N-tercier-butil-2-[[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-metil]-3-fenil-propánamid,

N-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-1-metil-ciklohexán-karboxamid,

5 N-(1-metil-ciklohexil-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propánamid,

N-(1-metil-ciklohexil-3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-propánamid,

N-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil-etil]-etil]-N'-(1-metil-ciklohexil)-karamid,

10 N-[2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil]-1-metil-ciklohexil-karamid,

(R)-N-[1-metil-2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-1-metil-ciklohexán-karboxamid,

15 (R)-N-[1-metil-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil]-1-metil-ciklohexán-karboxamid,

N-(tercier-butil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propánamid,

2,2-dimetil-propánsav-2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-1-1-fenil-etil-észter,

20 O-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-etil]-N-(tercier-butil)-karamid,

N-(tercier-butil)-2-(2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propánamid,

25 N-(tercier-butil)-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-2-fenil-propion-hidrazid,

O-(tercier-butil)-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-2-fenil-propion-hidroxamát,

(R)-N-(tercier-butil)-3-[4-[(2-metoxi)-fenil]-piperazinil]-2-fenil-propionamid,

30 (S)-N-(tercier-butil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-2-fenil-propionamid,

vagy a fenti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

35 (Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

12. Eljárás gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyagként alkalmazott (I) általános képletű vegyületet, annak gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszerkészítmények előállításánál

40 szokásosan alkalmazott hordozó- és/vagy vivőanyaggal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként az 1–11. igénypontok bármelyike szerint előállított vegyületeket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1989. 10. 27.)

14. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – a kép-

50 letben

R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R² és R³ 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy a kapcsolódó szénatommal együtt egy 3–8 szénatomos ciklopropilcsoport;

X jelentése –O–CO– vagy –NH–CO–;

55 R⁴ jelentése hidrogénatom;

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport;

R⁶ jelentése 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

n jelentése 1; –

60

és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és optikailag aktív enantiomerjeik előállítására – *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (XII) általános képletű piperazint egy (XIIIa) vagy (XIIIb) általános képletű alkilezőszerrel reagáltunk – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak és Z jelentése kilépőcsoport –; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése –NH–CO– csoport

b₁) egy (VI) általános képletű amint egy (VII) általános képletű savval vagy annak acilező származékával reagáltunk –, vagy

b₂) egy (XIV) általános képletű nitrilt egy (VIII) általános képletű tercier alkohollal reagáltunk savas körülmények között – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak –; vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése –O–CO– csoport, egy (VII) általános képletű savat vagy acilező származékát egy (VIII) általános képletű alkohollal észterezünk – a képletekben alkalmazott jelölések a tárgyi körben megadottak –; vagy

kívánt esetben egy szabad bázis formájában kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítunk –; és/vagy

kívánt esetben egy racém (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon enantiomerjeire választunk szét.

(Elsőbbsége: 1989. 04. 22.)

15. Az (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy a képletben

R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R² és R³ 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy a kapcsolódó szénatommal együtt 3–8 szénatomos ciklopropilcsoport;

X jelentése –CO–O–, –O–CO–, –NH–CO–, –NH–NH–CO–, –O–NH–CO–, –CO–NH–, –NH–CO–NH– csoport vagy –NH–CO–O– csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom;

R⁵ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R⁶ jelentése halogénatommal vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy 2-pirimidinilcsoport;

n jelentése 1-től 5-ig terjedő egész szám;

azzal a megkötéssel, hogy amikor X jelentése –CO–O–, akkor R⁶ jelentése halogénatommal szubsztituált fenilcsoporttól eltérő; és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és optikailag aktív enantiomerjeik.

16. A 15. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy

R² és R³ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy együttesen egy 2–6 szénatomos polimetilén csoportot jelentenek;

R⁵ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, fenil-, benzil-, p-metoxi-fenil- vagy o-metoxi-fenilcsoport; és

R⁶ alkoxirészben 1–6 szénatomos 2-alkoxi-fenil- vagy 2-pirimidinilcsoport

– és gyógyászatilag elfogadható sóik.

17. A 16. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy
5 R⁶ jelentése 2-pirimidinilcsoport;
R¹, R² és R³ jelentése metilcsoport;
R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom;
X jelentése –CO–O– vagy –NHCO–O– csoport és
10 n jelentése 2.

18. A 16. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy R⁶ jelentése 2-metoxi-fenil- vagy 2-pirimidinilcsoport.

19. A 15. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy R² és R³ egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent.

20. A 15. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy R² és R³ jelentése a kapcsolódó szénatommal ciklohexilcsoport.

21. A 15., 19. vagy 20. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy R⁴ jelentése hidrogénatom és R⁵ jelentése 1–6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport.

22. A 15., 19. vagy 20. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy R⁶ jelentése 2-metoxi-fenil- vagy 2-pirimidinilcsoport.

23. A 15. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy R⁵ jelentése 4–6 szénatomos alkil-, fenil-, benzil- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

24. A 23. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy
35 X jelentése –NH–CO– vagy –O–CO– csoport;
n jelentése 1 és R² és R³ egymástól függetlenül
1–6 szénatomos alkilcsoport.

25. A 15. igénypont szerinti vegyületek közül a következők:

40 N-(tercier-butil)-N¹-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-butil]-karbamid,

N-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-butil]-2,2-dimetil-propánamid,

2,2-dimetil-propánsav-2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil-észter,

45 2,2-dimetil-propánsav-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propil-észter,

2,2-dimetil-propánsav-3-[4-(2-klór-fenil)-1-piperazinil]-etil-észter,

2,2-dimetil-propánsav-3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil-észter

50 (R)-N-[1-metil-2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-2,2-dimetil-propánamid,

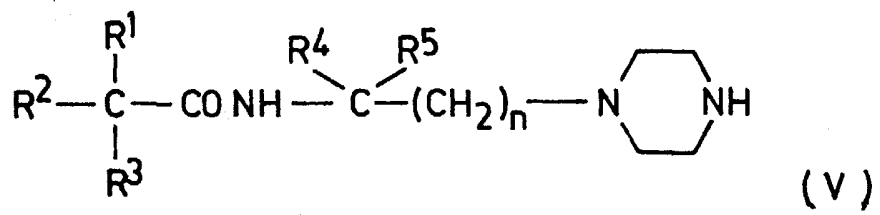
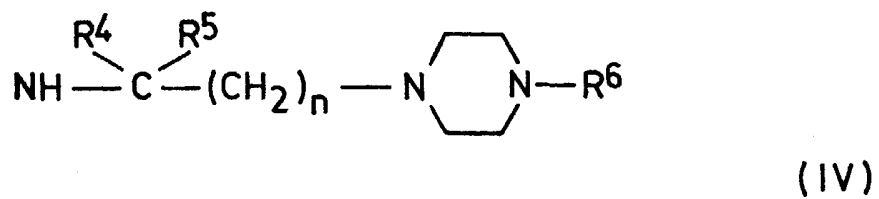
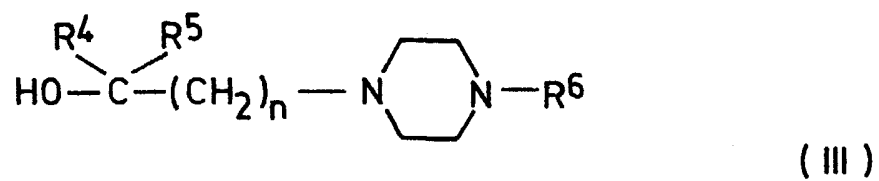
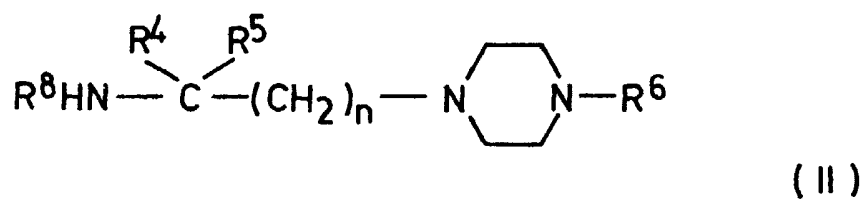
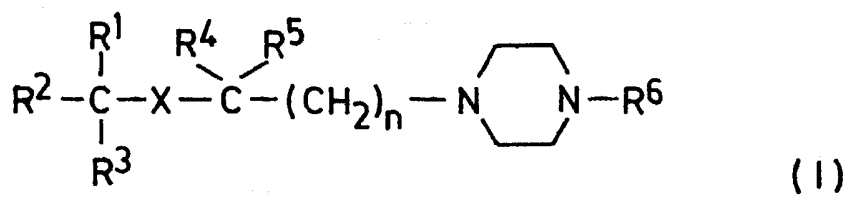
N-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-2,2-dimetil-propánamid,

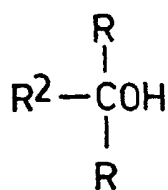
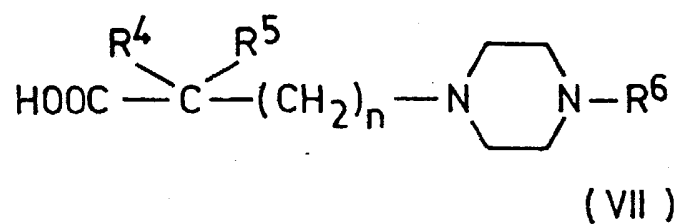
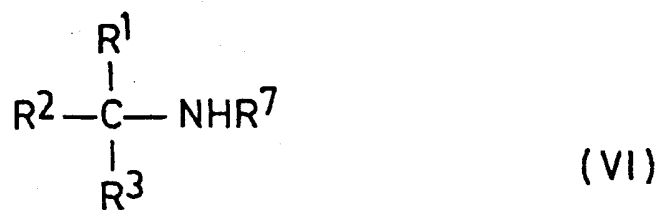
55 N-(tercier-butil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil-acetamid,

N-(tercier-butil)-4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil-propánamid,

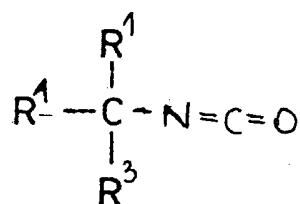
60 2,2-dimetil-propánsav-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil-észter,

- tercier-butil-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propanoát,
 N-tercier-butil-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-2-fenil-propánamid,
 N-tercier-butil-2-[[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-metil]-3-fenil-propánamid, 5
 N-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-1-metil-ciklohexán-karboxamid,
 N-(1-metil-ciklohexil-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propánamid,
 N-(1-metil-ciklohexil-3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-propánamid, 10
 N-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-N'-(1-metil-ciklohexil)-karbamid,
 N-[2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil]-1-metil-ciklohexil-karbamid, 15
 (R)-N-[1-metil-2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-etil]-1-metil-ciklohexán-karboxamid,
 (R)-N-[1-metil-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil]-1-metil-ciklohexán-karboxamid, 20
 N-(tercier-butil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]-propánamid,
 2,2-dimetil-propánsav-2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-etil-észter,
 O-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-N-(tercier-butil)-karbamát, 25
 N-(terc-butil)-2-(2-metoxi-fenil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-1-il]-propánamid,
 N-(terc-butil)-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-2-fenil-propion-hidroxiámát, 30
 O-(terc-butil)-3-[1-(4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil)-2-fenil-propion-hidroxiámát,
 (R)-N-(tercier-butil)-3-[4-[(2-metoxi)-fenil]-piperazin-1-il]-2-fenil-propionamid,
 (S)-N-(tercier-butil)-3-[4-(2-metoxi)-fenil]-piperazin-1-il]-2-fenil-propionamid,
 vagy a fenti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.
 26. Gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza a gyógyszerkészítmények előállításánál szokásosan alkalmazott hordozó- és/vagy vivőanyagokkal együtt.
 27. A 26. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként a 15–25. igénypontok bármelyike szerinti vegyületeket tartalmazza.
 28. A 15. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy a képletben R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport; R² és R³ 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy a kapcsolódó szénatommal együtt egy 3–8 szénatomos ciklopropilcsoport; X jelentése –CO–O– vagy –NH–CO–; R⁴ jelentése hidrogénatom; R⁵ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport; R⁶ jelentése 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport; n jelentése 1; és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és optikailag aktív enantiomerjeik.

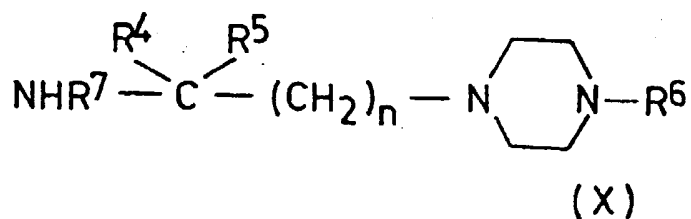
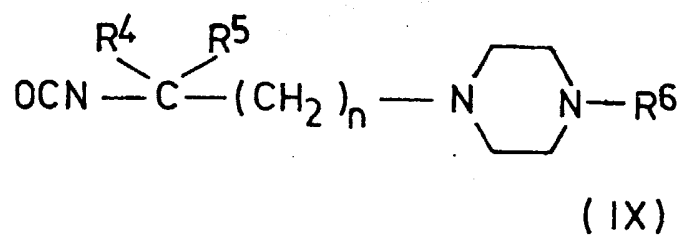


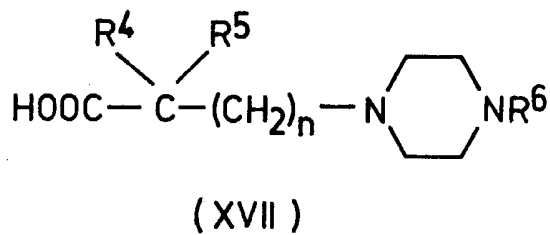
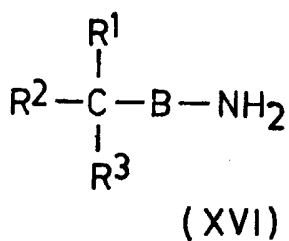
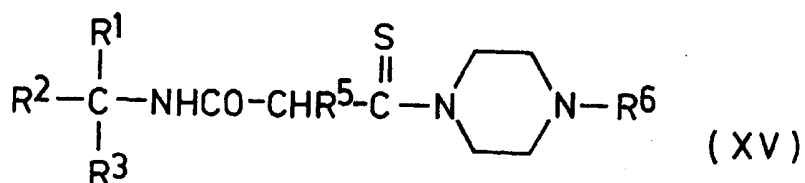
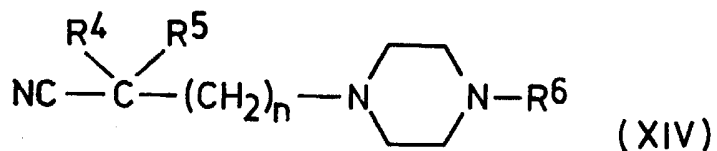
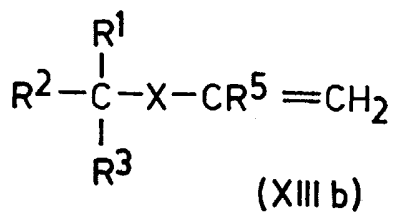
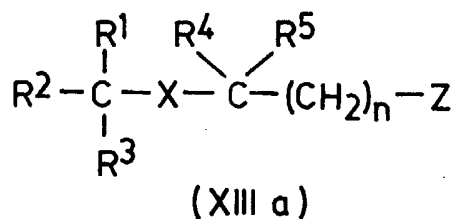
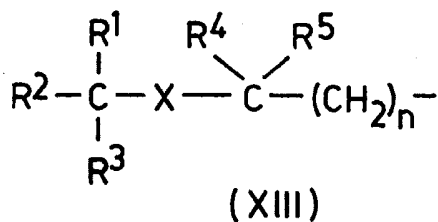
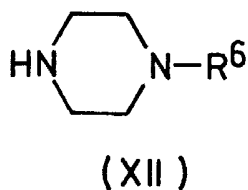
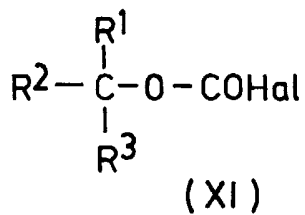


(VIII)

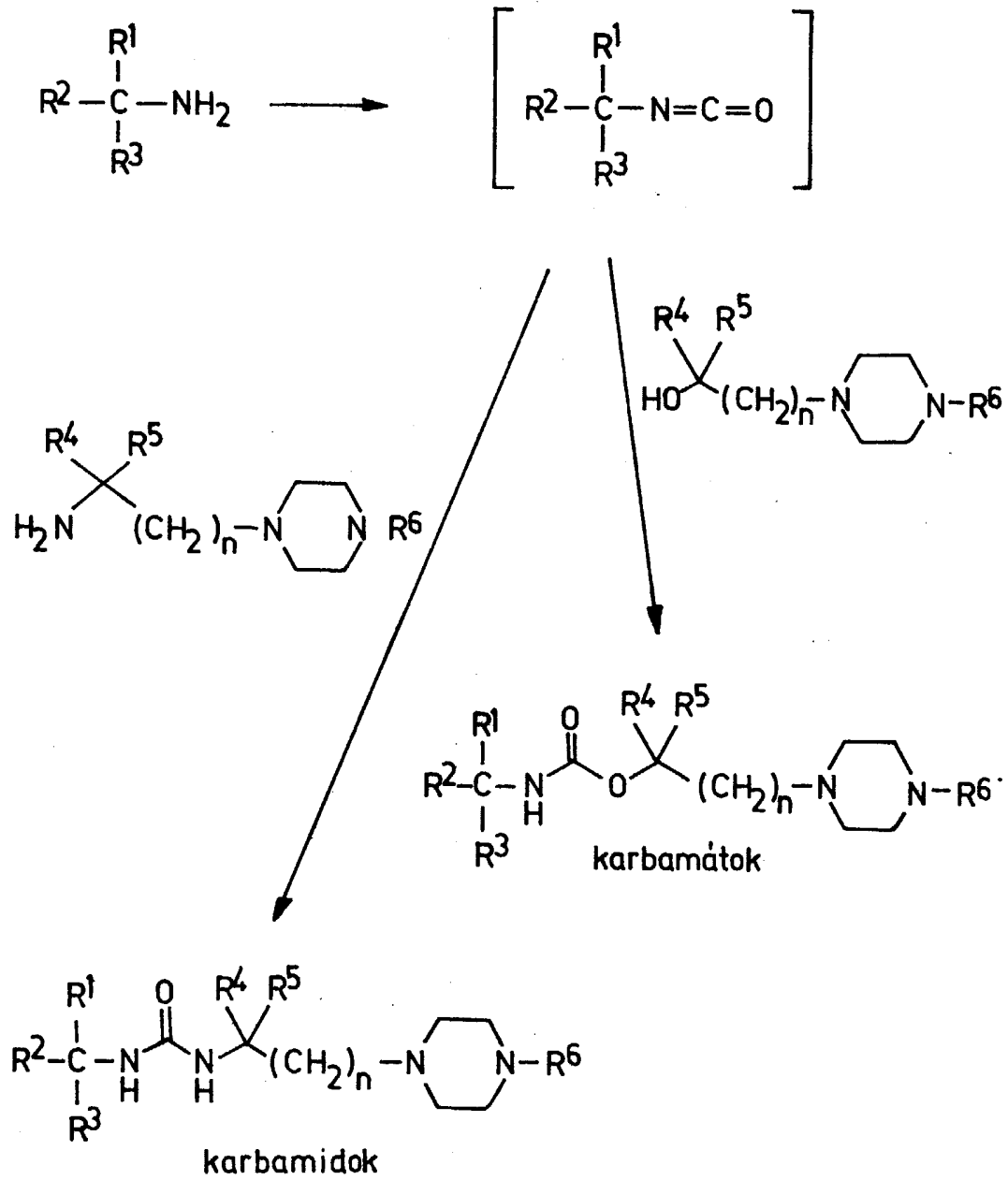


(VIII')

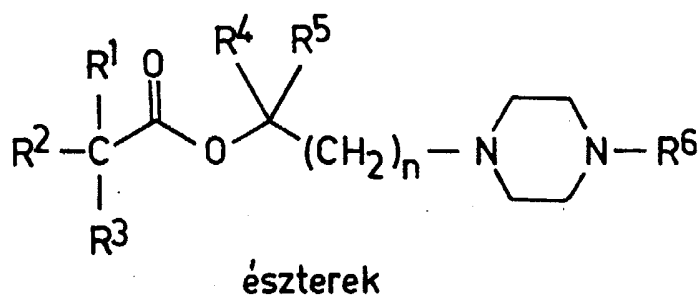
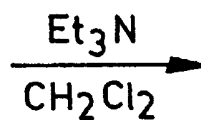
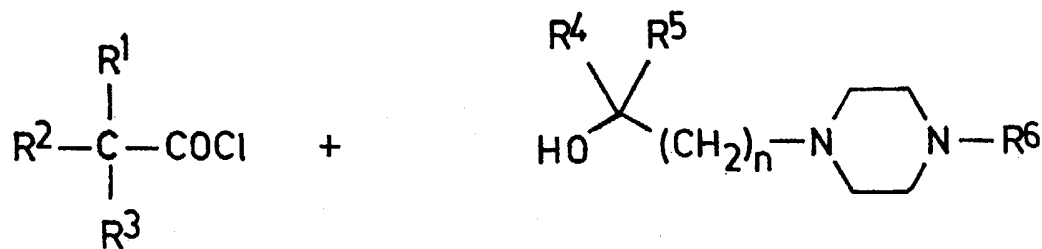




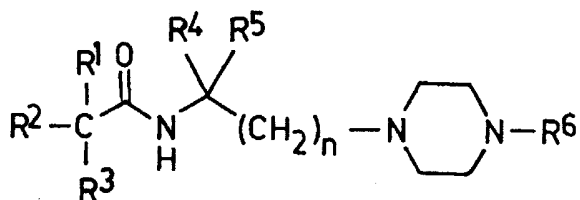
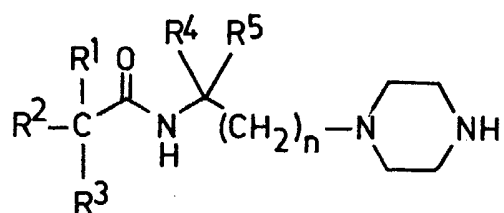
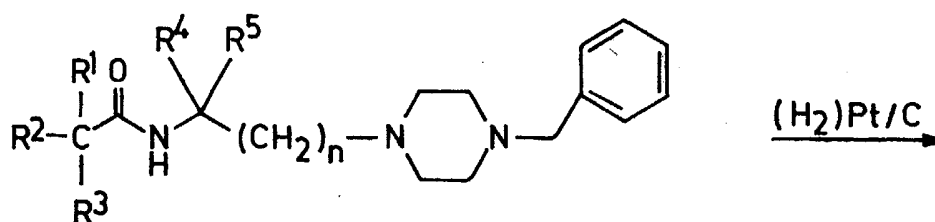
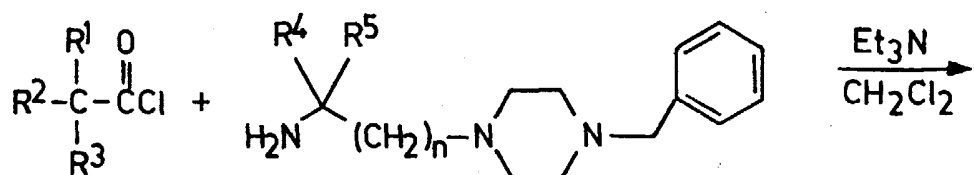
a) reakcióvázlat



b) reakcióvázlat



c) reakcióvázlat



karboxamidok