

ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

180421

A bejelentés napja: 1979. IX. 07. (BA—3846)

A bejelentés elsőbbsége:  
1978. IX. 09. (P 28 39 309.1 szám)  
Német Szövetségi Köztársaság

A közzététel napja: 1982. VI. 28.

Megjelent: 1984. I. 31.

Nemzetközi osztályozás:  
NSzO<sub>3</sub>  
C 07 D 211/40



Feltalálók: STOLTEFUSS Jürgen, mérnök, Haan,  
Dr. MÜLLER Lutz, vegyész, Wuppertal, Dr. PULS  
Walter, orvos, Wuppertal, Dr. SITT Rüdiger, orvos,  
Wuppertal, Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:  
Bayer AG., Leverkusen, Német Szövetségi Köztár-  
saság

## Eljárás 3, 4, 5-trihidroxipiperidin-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás a 3,4,5-trihidroxipiperidin új származékainak az előállítására; kiterjed a találmány az említett új vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, elsősorban praediabetes, gastritis, székrekedés, a gyomor-béltraktus fertőzései, meteorismus, felfúvódások, caries, atherosclerosis, magas vérnyomás és különösen diabetes, hyperlipaemia és adipositas (elhíjasodás) ellen hatásos gyógyszerkészítmények előállítására is. Az új hatóanyagokat tartalmazó készítmények alkalmazhatók továbbá az állattakarmányozásban, a hús—zsír aránynak a hús-rész irányába történő eltolására; a találmány körébe tartozik az említett vegyületeket tartalmazó takarmány-adalékok előállítása is.

Ismert, hogy a 2-hidroxi-3,4,5-trihidroxipiperidin (2 656 602 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli közrebocsátási irat), az N-helyettesített 2-hidroxi-metil-3,4,5-trihidroxipiperidin-származékok (2 758 025 és 2 824 781 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli közrebocsátási irat) és a 6-helyettesített 2-hidroxi-metil-3,4,5-trihidroxipiperidin-származékok (2 758 025 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli közrebocsátási irat) az *a*-glükózidázok inhibitorai.

A találmány értelmében előállítható új vegyületek a csatolt rajz szerinti (I) általános képletnek felelnek meg; e képletben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 1—13 szénatomos alkilcsoport,

2

R<sub>2</sub> jelentése a —CONH<sub>2</sub> vagy —CH<sub>2</sub>OH csoport vagy a —CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, —CH<sub>2</sub>NHCSNHR<sub>1</sub>, —CH<sub>2</sub>NHCONHR<sub>1</sub>, —COOR<sub>3</sub>, —CH<sub>2</sub>NHCOOR<sub>4</sub>, —CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> vagy a —CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub> általános képletű csoport —

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom vagy 1—8 szénatomos alkilcsoport, és

10 R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, adott esetben amino-, di(1—4 szénatomos)-alkilamino-, ciano-, (1—6 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy fenilcsoporttal helyettesített 1—10 szénatomos alkilcsoport, 5—7 vagy 10—14 szénatomos cikloalkilcsoport, 3—5 vagy 16—20 szénatomos alkenilcsoport, 1—14 szénatomos alkokilcsoport, adott esetben 1—4 szénatomos alkil-, 1—4 szénatomos alkokilcsoporttal, nitrocsoporttal, halogénatommal, trifluorometilcsoporttal, (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(2—4 szénatomos alkilén)-csoporttal helyettesített fenilcsoport vagy a —PO(OEt)Et képletű csoport —

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői a (II) általános képletű vegyületek. E képletben

- $R_5$  jelentése hidrogénatom vagy 1–12 szénatomos alkilsorozat és  
 $R_6$  jelentése a  $-\text{CONH}_2$  vagy  $-\text{CH}_2\text{OH}$  csoport vagy a  $-\text{CH}_2\text{NHR}_7$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCOR}_8$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCONHR}_8$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}_8$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCSNHR}_8$  vagy  $-\text{COOR}_7$  általános képletű csoport — ahol  
 $R_7$  jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos alkilsorozat és  
 $R_8$  jelentése 1–10 szénatomos alkilsorozat, allilcsoport, adott esetben metil-, metoxi-, nitrocsoporttal vagy klóratommal helyettesített fenilcsoport —

Azt találtuk, hogy a fenti meghatározásoknak megfelelő új (I) általános képletű vegyületek az alfa-glükozidázok, különösen pedig a diszacharidázok hatásos inhibitorai. Ezért ezek az új vegyületek előnyösen alkalmazhatók a gyógyászatban különféle anyagcsere-folyamatok befolyásolására, és így értékesen egészítik ki az ilyen típusú gyógyszerek választékát. A 2 656 602 sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli szabadalmi közrebozsátási iratban ismertetett 2-hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-piperidinrel szemben ezek a vegyületek értékes gyógyászati tulajdonságokat mutatnak.

A fenti meghatározásoknak megfelelő (I) általános képletű vegyületek a találmány értelmében oly módon állíthatók elő, hogy valamilyen (III) általános képletű vegyületet

a) katalitikus hidrogénezéssel valamilyen (IV) általános képletű vegyületté — a (IV) általános képletben  $R_1$  jelentése a már megadott — redukálunk, majd kívánt esetben a kapott (IV) általános képletű vegyület — a (IV) általános képletben  $R_1$  jelentése a már megadott — primer aminocsoportját alkilezzük, acilezzük, szulfonilezzük, klórhangyasavészterrel, vagy izocianáttal vagy izotiocianáttal reagáltatjuk és kívánt esetben az  $R_1$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet a szekunder nitrogénatomon alkilezzük, vagy

b) valamilyen (V) általános képletű vegyületté — az (V) általános képletben  $R_1$  jelentése a már megadott — hidrolizáljuk, majd kívánt esetben a kapott vegyületet észteresítjük és a kapott észtert adott esetben valamilyen aminnal a megfelelő amiddá alakítjuk, vagy kívánt esetben valamilyen hidrogéndonor redukálószerrel valamilyen (VI) általános képletű vegyületté — a (VI) általános képletben  $R_1$  jelentése a már megadott — redukáljuk és kívánt esetben az  $R_1$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet a szekunder nitrogénatomon alkilezzük.

A (III) általános képletű vegyületek — a (III) általános képletben  $R_1$  jelentése a már megadott — részben ismertek ( $R_1 = \text{H}, \text{H}$ . Paulsen, J. Sangster és K. Heyns, Chem. Ber. 100, 802–815 (1967)) vagy ismert módon állíthatók elő úgy, hogy valamilyen (VII) általános képletű vegyületet — a (VII) általános képletben  $R_9$  jelentése azonos  $R_1$  jelentésével — valamilyen ásványi savval kezelünk, és az így, a védőcsoportok lehasításával kapott (VIII) általános képletű vegyületet — a (VIII) általános képletben  $R_9$  jelentése a már megadott — közvetlenül oldatban vagy izolálás után valamilyen cianidral a megfelelő (IX) általános képletű vegyületté

— a (IX) általános képletben  $R_9$  jelentése a már megadott — alakítjuk.

Az ebben a reakcióban kiindulási anyagként alkalmazott (VII) és (VIII) általános képletű vegyületek — a (VII) és (VIII) általános képletben  $R_9$  jelentése a már megadott — ismertek (Chem. Ber. 100, 802–815 (1967)).

Hidrogéndonor redukálószerként például katalitikus hidrogént, alkálifém-bór-hidrideket, dialkyl-amino-borán-származékokat vagy hangyasavat alkalmazunk.

Az N-alkil-aminokká történő redukív amináláshoz előnyösen nátrium-ciano-bórhidridet, a nitrilcsoport amino-metil-csoporttá történő hidrogénezéséhez előnyösen hidrogént Raney-nikkel jelenlétében vagy nemesfém-katalizátor jelenlétében alkalmazunk. A hidrogénezést általában 1–150 bar hidrogénnyomáson és 20–150 °C hőmérsékleten folytatjuk le; oldószerként protikus, poláris oldószerek, különösen víz vagy alkoholok alkalmazhatók előnyösen.

A találmány szerinti eljárásban reaktánsként alkalmazható aldehidek, ketonok, karbonsav-kloridok, szulfonsav-kloridok, szulfamoil-kloridok, izocianátok és izotiocianátok legnagyobb részét már ismeretesek. Az e csoportokba tartozó új vegyületek az ilyen típusú vegyületek előállítására általában alkalmazott, szokásos eljárásokkal állíthatók elő. Az említett típusú reaktánsok példaként a formaldehid, butiraldehid, propionaldehid, acetaldehid, 1-pentanál, 1-hexanál, acetone, 4-heptanon, ciklohexanon, ciklopentanon, benzaldehid, acetyl-klorid, propionil-klorid, vajsav-klorid, benzoil-klorid, 4-metoxi-benzoil-klorid, 3-metil-benzoil-klorid, metánszulfonsav-klorid, benzolszulfonsav-klorid, dimetil-karbamoil-klorid, etil-izocianát, fenil-izocianát, 4-klór-fenil-izocianát, metil-izocianát, 4-toluol-szulfonsav-klorid, dimetil-szulfamoil-klorid, metil-izotiocianát, butil-izocianát, hexil-izocianát, alil-izotiocianát és fenil-izotiocianát említhetők.

A találmány szerinti eljárással előállított új (I) általános képletű vegyületek jellemző példaként az alábbi felsorolásban megadott  $R_1$  és  $R_2$  helyettesítőket tartalmazó (I) általános képletű vegyületek említhetők:

$R_1$	$R_2$
— H	benzoil-amino-metil-
— $\text{CH}_3$	benzoil-amino-metil-
— $\text{C}_2\text{H}_5$	benzoil-amino-metil-
— $\text{C}_3\text{H}_7$	benzoil-amino-metil-
— $\text{C}_4\text{H}_9$	benzoil-amino-metil-
— $\text{C}_5\text{H}_{11}$	benzoil-amino-metil-
— $\text{C}_6\text{H}_{13}$	benzoil-amino-metil-
— $\text{C}_7\text{H}_{15}$	benzoil-amino-metil-
— $\text{C}_8\text{H}_{17}$	benzoil-amino-metil-
— $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	benzoil-amino-metil-
— $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	benzoil-amino-metil
— H	4-nitro-benzoil-amino-metil-
— $\text{C}_6\text{H}_9$	4-nitro-benzoil-amino-metil-
— H	p-toluil-amino-metil-
— $\text{CH}_3$	p-toluil-amino-metil-
— $\text{C}_6\text{H}_5$	p-toluil-amino-metil-
— H	4-metoxi-benzoil-amino-metil-

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-metoxi-benzoil-amino-metil-	—CH <sub>3</sub>	acetoxi-metil-
—H	4-toluolszulfamido-metil-	—H	oktiloxikarbonil-
—CH <sub>3</sub>	4-toluolszulfamido-metil-	5 —CH <sub>3</sub>	oktiloxikarbonil-
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-toluolszulfamido-metil.	—C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	oktiloxikarbonil-
—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-toluolszulfamido-metil-	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —OH	benzoil-amino-metil-
—C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	4-toluolszulfamido-metil-	—CH <sub>3</sub>	(2-ciano-etil)-amino-metil-
—C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	4-toluolszulfamido-metil-		(—CH <sub>2</sub> —NH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CN)
—C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	4-toluolszulfamido-metil-	10	
—H	benzolszulfamido-metil-		A találmány szerinti eljárással előállítható vegyü-
—CH <sub>3</sub>	benzolszulfamido-metil-		letek a gyógyászatban inhibitoroként a következő
—C <sub>6</sub> H <sub>17</sub>	benzolszulfamido-metil-		indikációs területeken alkalmazhatók: praediab-
—H	4-klór-benzolszulfamido-metil-		etes, gastritis, székrekedés, a gyomor-béltraktus fer-
—CH <sub>3</sub>	4-klór-benzolszulfamido-metil-	15	tőzései, meteorismus, felfúvódások, caries, athero-
—H	N <sup>7</sup> -metil-ureido-metil-		sclerosis, magas vérnyomás, különösen pedig adi-
	(—CH <sub>2</sub> —NH—CO—NH—CH <sub>3</sub> )		positas (elhájasodás), diabetes és hyperlipaemia.
—CH <sub>3</sub>	N <sup>7</sup> -metil-ureido-metil-		A találmány szerinti új vegyületeket a hatóanyag-
—C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	N <sup>7</sup> -metil-ureido-metil-		ként tartalmazó gyógyszerkészítmények a hatás-
—H	N <sup>7</sup> -fenil-ureido-metil-	20	spektrum kiszélesítése céljából a glükozid-hidro-
—CH <sub>3</sub>	N <sup>7</sup> -fenil-ureido-metil-		láz-inhibitorok kombinálhatók is oly módon, hogy
—C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	N <sup>7</sup> -fenil-ureido-metil-		e kombinációk tagjai egymást hatás szempontjából
—H	acetyl-amino-metil-		kölcsonösen kiegészítsék; az ilyen kombinált kés-
—CH <sub>3</sub>	acetyl-amino-metil-		zítményekben a találmány szerinti inhibitorok
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	acetyl-amino-metil-	25	vagy egymással, vagy más, már ismert ilyen hatású
—C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	acetyl-amino-metil-		inhibitorokkal kombinálhatók. Így például előnyös
—H	propionil-amino-metil-		lehet a találmány szerinti szacharáz-inhibitorok
—CH <sub>3</sub>	propionil-amino-metil-		már ismert amiláz-inhibitorokkal való kombinálása.
—H	butiril-amino-metil-		Egyes esetekben a találmány szerinti inhibitoro-
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	butiril-amino-metil-	30	kat előnyösen kombinálhatjuk más, már ismert orá-
—H	heptanoil-amino-metil-		lis antidiabetikus szerekekkel, mint a béta-citotrop
—CH <sub>3</sub>	heptanoil-amino-metil-		szulfonil-karbamid-származékokkal és/vagy a vér-
—H	n-nonanoil-amino-metil-		cukorszintre ható biguanidokkal, vagy pedig a vér-
—C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	n-nonanoil-amino-metil-		lipoid-szintjét csökkentő hatóanyagokkal, például
—H	N-metil-N-benzoil-amino-metil-	35	klófibráttal, vagyis 2-(p-klór-fenoxi)-2-metil-pro-
—CH	N-metil-N-benzoil-amino-metil-		piionsav-etilészterrel, továbbá nikotinsavval, kolesz-
—H	N <sup>7</sup> -metil-tioureido-metil-		tiraminnal vagy hasonlókkal is.
	(—CH <sub>2</sub> —NH—CS—NH—CH <sub>3</sub> )		A találmány szerinti eljárással előállítható ható-
—CH <sub>3</sub>	N <sup>7</sup> -metil-tioureido-metil-		anyagokat gyógyszerkészítményekben alkalmazhat-
—H	N <sup>7</sup> -fenil-tioureido-metil-	40	juk önmagukban, hígítás nélkül, például porok alak-
	(—CH <sub>2</sub> —NH—CS—NH—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )		jában vagy zselatinkapszulába töltve, vagy pedig
—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	N <sup>7</sup> -fenil-tioureido-metil-		vivóanyagokkal kombináltan, a szokásos gyógy-
—H	etoxikarbonil-amino-metil-		szerkészítmények alakjában.
—CH <sub>3</sub>	etoxikarbonil-amino-metil-		A gyógyszerkészítmények a találmány szerinti
—H	metánszulfonil-amino-metil-	45	inhibitorokat kisebb vagy nagyobb mennyiségi ará-
	(—CH <sub>2</sub> —NH—SO <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> )		nyokban, például 0,1%—99,5%-ban tartalmazhat-
—CH <sub>3</sub>	metánszulfonil-amino-metil-		jék, nem toxikus, gyógyászati szempontból elfogad-
—H	dimetil-aminoszulfonil-amino-metil-		ható inert vivóanyag kíséretében; vivóanyagként
	[—CH <sub>2</sub> —NH—SO <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	50	egy- vagy többféle szilárd, félszilárd vagy folyé-
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	dimetil-aminoszulfonil-amino-metil-		kony hígítószer, töltőanyag, továbbá adott esetben
—H	n-butil-amino-metil-		nem toxikus, gyógyászati szempontból elfogadható
—CH <sub>3</sub>	n-oktil-amino-metil-		inert gyógyszerészeti segédanyagok hozzáadásával.
—CH <sub>3</sub>	dimetil-amino-metil-		Az ilyen gyógyszerkészítményeket célszerűen ada-
—H	karboxil- (—COOH)		golási egységek, vagyis fizikailag különálló, meg-
—H	etoxikarbonil-	55	határozott mennyiségű inhibitorot tartalmazó egysé-
—CH <sub>3</sub>	karboxil-		gek alakjában készítjük el, amelyek hatóanyagtar-
—C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	karboxil-		tartalma a kívánt gátlóhatás eléréséhez szükséges
—CH <sub>3</sub>	etoxikarbonil-		mennyiség törtrészenek vagy többszörösenek fele-
—H	karbamoil- (—CONH <sub>2</sub> )		meg. Az ilyen adagolási egységek 1, 2, 3, 4, vagy
—CH <sub>3</sub>	karbamoil-	60	több egyszeri adagot, vagy pedig az egyszeri adag
—H	propánszulfonil-amino-metil-		felét, harmadát vagy negyedét tartalmazhatják. Az
	(—CH <sub>2</sub> —NH—SO <sub>2</sub> —C <sub>3</sub> —H <sub>7</sub> )		egyszeri adag célszerűen elegendő mennyiségű ható-
—H	hidroxil-metil-		anyagot tartalmaz ahhoz, hogy egy előre meghatá-
—CH <sub>3</sub>	hidroxil-metil-	65	rozott rend szerinti adagolás esetén a kívánt gátló-
—H	acetoxi-metil-		hatást kifejtsse, mi mellett a napi adag teljes egészét,

felét, harmadát vagy negyedét általában a fő- és mellékétkezelések alkalmával adjuk be a nap folyamán.

A találmány szerinti gátlószerezrel együtt beadhatók más gyógyászati szerek is. Bár a találmány szerinti gátlószerez egyszeri adagját és adagolási rendjét esetenként a kezelendő személy korának, testsúlyának, állapotának, a megbetegedés fajtájának és súlyosságának a figyelembevételével az orvos gondos mérlegelése alapján állapítják meg, irányelv-ként megadható, hogy a napi adag 1 kg testsúlyra számítva 0,1 mg és körülbelül 100 mg között lehet. Bizonyos esetekben azonban kielégítő gyógyászati hatást érhetünk el a fent megadottnál kisebb adagoknál is, míg más esetekben a megadott adagoknál nagyobb adagok alkalmazása is szükségessé válhat.

A találmány szerinti szer orális alkalmazásban, szilárd vagy folyékony adagolási egységekben, például porok, tabletták, draszték, kapszulák, granulátumok, szuszpenziók, oldatok és hasonló alakjában alkalmazható.

A porokat általában a hatóanyag megfelelő mértékű aprítása és valamely ugyancsak felaprított gyógyszerészeti vivőanyaggal való összekeverése útján állítjuk elő. Bár vivőanyagként emészthető szénhidrátok, mint keményítő, tejcukor, szacharóz vagy glükóz is alkalmazhatók, mint általában az ilyenfajta készítményekben, a találmány szerinti szerek esetében kívánatos valamely nem metabolizálható szénhidrát, például valamely cellulózszármazék vivőanyagként való alkalmazása.

A gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak továbbá édesítőszerket, ízesítőadalekokat, tartósítószereket, diszpergálószereket és színezőanyagokat is.

A kapszulázott készítmények előállítása úgy történhet, hogy a fent ismertetett módon porkeveréket állítunk elő és ezt kész zselatinokba töltjük. A porkeverékhez kapszulákba történő töltés előtt csúsztatószerket, például szilikagélt, talkumot, magnézium-sztearátot, kalcium-sztearátot vagy szilárd polietilén-glikolt is adhatunk. A keverékhez adhatunk továbbá oldásközvetítő adalekokat, valamint a szétesést megkönnyítő adalekokat, például ágár-ágárt, kalcium-karbonátot, nátrium-karbonátot és hasonlókat is, hogy a kapszulák bevétele után a gátlószereznek a szervezet általi hasznosítását megkönnyítsük.

Tabletták előállítása céljából például porkeveréket állítunk elő finom vagy durvaszemcsés alakban, ehhez valamely csúsztatószer és a szétesést megkönnyítő szert adunk, majd ezt a keveréket tablettákká sajtoljuk. A porkeveréket a megfelelő módon felaprított hatóanyag és valamely hígítószer vagy más fentebb említett vivőanyag összekeverése útján állítjuk elő; adott esetben kötőanyagot, például karboximetil-cellulózt, alginátokat, zselatint vagy polivinil-pirrolidont, az oldódást késleltető szert, például paraffint vagy a hatóanyag felszívódását gyorsító szert, például valamely kvaternersót és/vagy valamely adszorbenst, például bentonitot, kaolint vagy dikalcium-foszfátot adunk hozzá. A porkeveréket valamely kötőanyag, például szirup, keményítőpép, akácia-nyák, cellulózszármazék-

vagy polimer-oldat hozzáadásával granulálhatjuk, majd az így kapott terméket egy durva szitán átnyomjuk. Eljárhatunk azonban oly módon is, hogy a porkeveréket tablettázógépbe visszük, és az így kapott, egyenlőtlen kialakítású alaktesteket a kívánt szemcsenagyságra felaprítjuk. Annak érdekében, hogy a kapott szemcsés anyag a tablettázógép szájnylását ne tömje el, a szemcsézett anyaghoz simítószert, például sztearinsavat, valamely sztearát-sót, talkumot vagy ásványi olajat is adhatunk. Az így sikamlóssá tett keveréket azután tablettákká sajtoljuk. Eljárhatunk továbbá oly módon is, hogy a hatóanyagot valamely szabadon ömlészthető inert vivőanyaggal keverjük össze és ezt a keveréket — a szemcsésítési és felaprítási művelet elhagyásával — közvetlenül tablettákká sajtoljuk. A fenti módon előállított tablettákat valamely átlátszó vagy átlátszatlan bevonattal, például sellak-, cukor-, polimer- vagy polirozott viaszbevonattal is elláthatjuk. A bevonószerez adhatunk színezőanyagokat is, például abból a célból, hogy a különböző adagolási egységeket különböző színek segítségével különböztessük meg egymástól.

Az orális beadás céljaira szolgáló folyékony kiszereleli formák, például oldatok, szirupok vagy elixirek szintén előállíthatók adagolási egységek alakjában, úgy, hogy a készítmény egy meghatározott mennyisége mindenkor meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmazzon. A szirup előállítása oly módon történhet, hogy a hatóanyagot valamely erre alkalmas ízesítőszerket tartalmazó vizes oldatban oldjuk. Az elixirek előállítására nem toxikus alkoholos vivőanyagokat alkalmazunk. A szuszpenziókat oly módon állítjuk elő, hogy a hatóanyagot valamely nem toxikus folyékony vivőanyagban diszpergáljuk. Adhatunk az ilyen folyékony készítményekhez oldásközvetítőket, illetőleg emulgeálószereket, mint etoxilezett izosztearil-alkoholokat és/vagy polioxietilén-szorbit-észtereket, továbbá tartósítószereket, ízjavító adalekokat, például mentaolajat vagy szacharint és hasonlókat is.

Az adagolási előírásokat a kapszulákon is megadhatjuk.

Az adagolás szabályozása céljából előállíthatunk a hatóanyagot időben elnyújtva felszabadító készítményeket is, például a hatóanyagot valamely polimer-anyagba, viaszba vagy hasonlóba történő bevétele útján.

A fent ismertetett gyógyszerkészítményeken kívül előállíthatunk a találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó élelmiszereket is. Ebből a célból a hatóanyag bevihető például cukorba, kenyérbe, burgonyatermékekbe, gyümölcslevesbe, sörbe, csokoládéba vagy más cukrászati készítményekbe, konzervekbe, például gyümölcsízbe; ilyen esetekben legalább egyfajta találmány szerinti inhibitor gyógyászatiilag hatásos mennyiségét visszük be az említett élelmiszerek vagy élvezeti szerek megfelelő mennyiségébe.

A találmány szerinti hatóanyagok felhasználásával előállított élelmiszerek és tápszerek alkalmasak lehetnek az anyagcserezavarokban szenvedő betegek, valamint egészséges személyek diétájában való felhasználásra is; egészséges emberek az anyagcse-

rezavarok megelőzésére alkalmazhatják az ilyen készítményeket.

A találmány szerint előállítható inhibitorok az állatok takarmányozásában is felhasználhatók, abból a célból, hogy az állat nemkívánatos zsírgyapodását a kívánatos, zsírban szegény húsban (sovány húsban) való gyapodás érdekében visszacsorítsuk. Ez különös jelentőséggel bírhat a mezőgazdaságban a haszonállatok táplálása, például a sertéshizlalás terén, de jelentősége lehet másfajta haszonállatok és dísz-állatok táplálásában is. A találmány szerinti inhibitorok alkalmazásával jelentős mértékben elősegíthetjük továbbá az állatok takarmányozásának racionalizálását, mind időben, mind pedig mennyiségi vagy minőségi szempontból. Minthogy ezek az inhibitorok az emésztés bizonyos mértékű késleltetését okozzák, ezzel meghosszabbítják a tápanyagnak az emésztőcsatornában való tartózkodási idejét, ami által a takarmány-szükséglet csökkentése is elérhető. Emellett a találmány szerinti inhibitorok alkalmazásával sok esetben számottevő megtakarítás érhető el az értékes fehérje-takarmányokban.

Így tehát a találmány szerint előállítható hatóanyagok gyakorlatilag az állat-takarmányozás minden területén alkalmazhatók az állat zsírban való gyapodásának csökkentésére és a fehérjetakarmány-felhasználás részleges megtakarítására.

A találmány szerinti hatóanyagok hatékonysága messzemenően független az állatok fajtájától és nemétől. Különösen értékeseknek bizonyultak ezek a hatóanyagok az olyan állatok takarmányozásában, amelyek vagy általában, vagy bizonyos életszakaszokban hajlamosak az erősebb zsírképzésre.

A találmány szerinti inhibitoroknak a zsírképződés mérséklésére és a fehérjetakarmányok szükséges mennyiségének csökkentésére történő alkalmazása például a következő haszonállatok illetőleg kedvtelésből tartott állatok esetében lehet előnyös: melegvérű állatok, mint szarvasmarhák, sertések, lovak, birkák, kecskék, kutyák, macskák, nyulak, prémes állatok, például nyérc és csinosilla, kedvtelésből tartott állatok, mint tengerimalacok, hörsöngök, laboratóriumi és állatkerti állatok, például patkányok, egerek, majmok stb.; szárnyasok, mint broiler-csirkek, tyúkok, libák, kacsák, pulykák, galambok, papagájok és kanárimadarak; hidegvérű állatok, mint halak, például pontyok; hüllők, mint kígyók stb.

Az állatok táplálása során a kívánt hatás eléréséhez szükséges hatóanyag-mennyiség a hatóanyagok előnyös tulajdonságai folytán széles határok között változtatható. A napi adag 1 kg takarmányra számítva körülbelül 0,1 mg és 1,0 g között, különösen 1 mg és 100 mg között lehet. A találmány szerinti hatóanyagokkal való kezelés időtartama néhány órától vagy naptól több évig is terjedhet. Az alkalmazandó hatóanyag-mennyiség, valamint az adagolás célszerű időtartama szorosan összefügg az állattáplálás céljával is. Függ továbbá az állat fajtájától, nemétől, korától, egészségi állapotától és takarmányozási módjától; az adott esetben legcélszerűbb adagolási módot a szakember a körülmények figyelembevételével könnyen megállapíthatja.

A találmány szerinti hatóanyagokat a szokásos

módokon adhatjuk be az állatoknak. A beadás módja általában az állat fajtájától, viselkedési módjától és általános állapotától függ. Így adhatjuk a hatóanyagot naponta egy vagy több adagban, szabályszerű vagy szabálytalan időközökben, orális úton. Az orális beadási mód célszerűségi okokból, különösen az állatok táplálék- és/vagy italfelvételi ritmusának figyelembevételével, rendszerint előnyösebb, mint az esetleg tekintetbe jövő más beadási módok.

A találmány szerinti hatóanyagok beadása tiszta hatóanyag alakjában, vagy előre elkészített készítmények alakjában történhet; a készítményeken például premixek, továbbá tetszőleges fajtájú nem toxikus, inert vivóanyagokkal készített keverékek, valamint az állatok szokásos táplálékának illetőleg az alkalmazott takarmánykeverékek egy részébe bekevert hatóanyagok értendők. Alkalmazhatók a találmány szerinti hatóanyagok az állatok ivóvizébe bekevert alakban is.

A találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó készítmények tartalmazhatnak egyéb tápanyagokat vagy hatóanyagokat, ásványi sókat, nyomeleket, vitaminokat, fehérjéket, energiahordozókat (például keményítőt, cukrot, zsírokat), színezőanyagokat és/vagy ízesítőanyagokat, továbbá egyéb takarmányadalékokat, mint az állatok növekedését elősegítő szereket is. A találmány szerinti hatóanyagokat az állatoknak a táplálékfelvétel előtt, a táplálékfelvétellel egyidejűleg, vagy azt követően is beadhatjuk.

A találmány szerinti hatóanyagoknak az állat-takarmányozásban való alkalmazása esetén legelőnyösebb a hatóanyagot a takarmánnyal és/vagy az ivóvízzel együtt történő beadása; ennek során a beadandó hatóanyag-mennyiséget a takarmány és/vagy ivóvíz teljes mennyiségébe vagy annak csupán egy részébe keverhetjük be.

A hatóanyagoknak a takarmányba és/vagy ivóvízbe történő bekeverése történhet oly módon, hogy a tiszta hatóanyagot keverjük be, előnyösen finom an elosztott állapotban a takarmányba, illetőleg az ivóvízbe, de történhet a hatóanyagot a takarmányhoz illetőleg ivóvízhez való adása valamely emészthető, nem toxikus vivóanyag felhasználásával előre elkészített készítmény, adott esetben premix vagy takarmány-koncentrátum alakjában is.

A takarmány és/vagy az ivóvíz a találmány szerinti hatóanyagokat például 0,001% és 5,0% közötti, különösen 0,02 súly% és 2,0 súly% közötti koncentrációban tartalmazhatja. A hatóanyagot a takarmányban és/vagy ivóvízben való optimális koncentrációja elsősorban az állat által elfogyasztott takarmány és/vagy ivóvíz mennyiségétől függ; a szakember a kívánatos koncentrációt az említett körülmények figyelembevételével könnyen megállapíthatja.

A találmány szerinti hatóanyagok alkalmazása szempontjából a takarmány fajtája és összetétele nem bír jelentőséggel. Alkalmazható a találmány szerinti hatóanyagokkal bármely szokásos, kereskedelmi forgalomban levő vagy különleges összetételű takarmány, amely az állat kiegyenlített táplálására, az energiahordozók és fehérjeanyagok valamint vitaminok és ásványi anyagok szükséges egyensúlyának betartásával kielégíti az állat táplálkozási

igényeit. Állhat például a takarmány növényi anyagokból, mint olajpogácsa-darából, gabonadarából, gabona-melléktermékekből, továbbá szénából, erjesztett anyagokból, répából és más takarmány-növényekből, továbbá állati anyagokból, például hús- és haltermékekből, csontlisztből, zsírokból, vitaminokból, például A-, D-, E-, K- és B-vitamin-komplexből, különleges fehérje-forrásokból, mint élesztőből; tartalmazhat bizonyos aminosavakat és ásványi anyagokat, mint nyomelemeket, például foszfort, vasat, cinket, mangánt, rezet, kobaltot, jódot stb.

A premixek a találmány szerinti hatóanyagot előnyösen körülbelül 0,1% és 50%, különösen 0,5% és 5,0% (súly szerint) közötti mennyiségben tartalmazhatják, tetszőleges emészthető vivóanyagok és/vagy ásványi sók, például takarmány-mészkarbonát kíséretében; az ilyen premixek előállítása a szokásos keverési eljárásokkal történhet.

A keveréktakarmányok előnyösen 0,001–5,0 súly%, különösen 0,02–2,0 súly% mennyiségben tartalmazhatják valamely találmány szerinti hatóanyagot, a keverék-takarmányok szokásos egyéb alkotórészei, például gabonadara, gabona-melléktermékek, olajpogácsa-dara, állati fehérjék, ásványi anyagok, nyomelemek és vitaminok kíséretében. Az ilyen keveréktakarmányok előállítása ugyancsak a szokásos keverési módszerekkel történhet.

A premixekben és keveréktakarmányokban a találmány szerinti hatóanyagokat adott esetben a hatóanyagot felület-bevonás útján védő anyagokkal, például nem toxikus viaszokkal vagy zselatinnal védhetjük a levegő, fény és/vagy nedvesség behatásával szemben.

Szárnycs állatok számára való kész keveréktakarmány a találmány szerinti hatóanyag felhasználásával például a következő összetételben állítható elő: 200 g búza, 340 g kukorica, 360,3 g szójadara, 60 g marhafaggyú, 15 g dikalcium-foszfát, 10 g kalcium-karbonát, 4 g jódozott konyhasó, 7,5 g vitaminásványisókeverék és 3,2 g hatóanyag-premix; ezeknek az anyagoknak a gondos összekeverése útján 1 kg keveréktakarmányt kapunk.

Az említett vitaminásványisókeverék a következő anyagokból áll: 6000 NE A-vitamin, 1000 NE D<sub>3</sub>-vitamin, 10 mg E-vitamin, 1 mg K<sub>3</sub>-vitamin, 3 mg riboflavin, 2 mg piridoxin, 20 mg B<sub>12</sub>-vitamin, 5 mg kalcium-pantotenát, 30 mg nikotinsav, 200 mg kolin-klorid, 200 mg mangán-szulfát. H<sub>2</sub>O, 140 mg cinkszulfát. 7H<sub>2</sub>O, 100 mg vas (II)-szulfát. 7H<sub>2</sub>O és 20 mg réz (II)-szulfát. 5H<sub>2</sub>O.

A hatóanyag-premix a kívánt mennyiségű, például 1600 mg találmány szerinti hatóanyag mellett 1 g DL-metionint, továbbá 3,2 g premixhez szükséges mennyiségű szójalisztet tartalmaz.

Sertések számára alkalmas keveréktakarmány valamely (I) általános képletű hatóanyag felhasználásával például az alábbi összetételben állítható elő: 630 g takarmánygabona-dara (amely 200 g kukoricadarából, 150 g árpadarából, 150 g zabdarából és 130 g búzadarából áll), 80 g halliszt, 60 g szójadara, 58,8 g tápiókaliszt, 38 g sörlesztő, 50 g vitaminásványisókeverék sertések számára (például a szárnycs állatok számára fentebb megadott

összetételben), 30 g lenmagpogácsa-liszt, 30 g kukorica-csirikztakarmány, 10 g szójaolaj, 10 g melasz és 2 g hatóanyag-premix (például a szárnyastakarmány esetében fentebb megadott összetételben); a fenti anyagok gondos összekeverése útján 1 kg keveréktakarmányt kapunk.

A fent megadott takarmánykeverékek különösen csirkék illetőleg sertések felnevelésére és hizlalására alkalmasak; ugyanilyen vagy hasonló összetételű keveréktakarmányok felhasználhatók azonban másfajta állatok felnevelésére és hizlalására is.

A találmány szerinti inhibitor hatóanyagok külön-külön vagy egymással tetszőleges arányban összekeverve is alkalmazhatók.

#### Szacharáz-gátlási próba in vitro

Az in vitro szacharáz-gátlási próba lehetővé teszi valamely anyag enzimgátló aktivitásának meghatározását, a szolubilizált intesztinális diszacharid-komplex inhibitor jelenlétében mutatott aktivitásának a vizsgálandó inhibitor távollétében mutatott aktivitással (az úgynevezett 100%-értékkel) való összehasonlítása útján. A gátlási próba specifikusságát meghatározó szubsztrátumként glükóztól gyakorlatilag mentes szacharózt (glükóztartalom 100 ppm alatt) alkalmaznak; az enzimaktivitás meghatározása a felszabadított glükóz mennyiségének spektrofotometriás meghatározásán alapul; glükóz-dehidrogenázt és nikotinamid-adenin-dinucleotidot alkalmaznak kofaktorként.

Szacharáz-inhibitor-egységen (SIE) az az inhibitor-aktivitás értendő, amely meghatározott próbamennyiségben az adott szacharolitikus aktivitást egy egységgel (szacharáz-egység — SE) csökkenti; a szacharáz-egységen az az enzim-aktivitás értendő meghatározás szerint, amely adott kísérleti körülmények között percenként egy mikromól szacharózt hasít és ezzel egy mikromól glükózt (amelyet a vizsgálatban meghatároznak) és egy mikromól fruktózt (amelyet a vizsgálatban nem határoznak meg) szabadít fel.

Az intesztinális diszacharidáz-komplexet sertésekonybél-nyálkahártyából nyerik, tripszinnel történő emésztés, 66%-os etanolból —20 °C hőmérsékleten történő lecsapás, a csapadék 100 millimólos, 7,0 pH-értékű foszfát-pufferoldatban való oldása és ugyanilyen pufferoldattal szemben történő dialízis útján.

10 mikroliter vizsgálandó oldathoz, amelyet úgy állítunk be, hogy a vizsgálandó anyag extinkciója legalább 10%-kal, de legfeljebb 25%-kal a 100%-érték extinkciója alatt legyen, az intesztinális diszacharidáz-komplex 0,1 mólos 6,25 pH-értékű maleinát-pufferoldattal készült hígításának 100 mikroliternyi mennyiségét adják és az elegyet 37 °C hőmérsékleten 10 percig előinkubáltatják. A diszacharidáz-komplex említett hígítását 0,1 SE/ml aktivitásra állítják be.

Ezután 100 mikroliter 0,4 mólos szacharóz („SERVA 35579”) oldat (0,1 mólos, 6,25 pH-értékű maleinát-pufferoldatban) hozzáadása útján megkezdik a szacharolitikus reakciót, majd 37 °C hőmérsékleten 20 percig történő inkubálás után megszikítják a reakciót 1 ml glükóz-dehidrogenázreagens

(1 üvegcse glükóz-dehidrogenáz-mutarotáz liofilizált elegy „MERCCK 14053”) és 331,7 mg béta-nikotinamid-adenin-dinukleotid (szabad sav, „BOEHRINGER”, I tisztasági fok) 250 ml 0,5 mólos, 7,6 pH-értékű trisz-pufferrel készített oldatának hozzáadása útján. A felszabadított glükóz mennyiségének meghatározása céljából az elegyet 37 °C hőmérsékleten 30 percig inkubáltatják, majd 340 nm-nél fotometrálják egy enzimet szacharóz nélkül tartalmazó reagens-vakpróbával szemben.

Az inhibitorok gátló-aktivitásának kiszámítását megnehezíti az a körülmény, hogy már a vizsgálati rendszer csekély mértékű változásai, például a 100%-értéknek vizsgálatonként kissé változó nagysága is el nem hanyagolható befolyással van a vizsgálat eredményére. Ezt a nehézséget oly módon lehet kiküszöbölni, hogy minden egyes vizsgálatnál egy párhuzamos standard-vizsgálatot is végzünk; standardként egy  $C_{25}H_{45}O_{16}N$  képletű szacharóz-inhibitor alkalmazható, amelynek specifikus gátlási aktivitása 77 700 SIE/g és amely 10–20 ng mennyiségekben való alkalmazás esetén a fent megadott nagyságrendű gátlási értékeket ad. A 100-értéknek 340 nm-nél mutatott extinkciója és a standard által gátolt próba-minta extinkciója közötti különbség ismeretében, a bevitt inhibitor-mennyiség figyelembevételével, a 100%-érték és a vizsgálandó oldat által gátolt próba-minta közötti extinkció-különbségből ismert módon ki lehet számítani a grammonkénti szacharóz-inhibitor-egységekben (SIE/g) kifejezett specifikus gátlási aktivitást.

Az in vitro szacharóz-inhibitor vizsgálat eredményei

Példa száma	Aktivitás (SIE/g)
2.	85 470
3.	62 160
4.	27 195
5.	62 160
6.	38 850
7.	58 275
8.	31 080
9.	279 720
11.	38 850
12.	2 354 310
13.	139 860
17.	77 700
18.	132 090
19.	1 631 700—3 108 000
20.	139 860
21.	54 390
22.	23 310
23.	365 190
27.	466 200
28.	77 700
29.	31 080
30.	1 235 430
31.	590 520
32.	489 510
33.	1 313 130
34.	893 550
35.	481 740
36.	1 149 960

Példa száma	Aktivitás (SIE/g)
37.	1 344 210
5 38.	155 400
39.	1 390 830
40.	310 800— 466 200
41.	380 730
42.	916 860
10 43.	497 280
44.	714 840
45.	388 500
46.	1 600 620
48.	1 655 010
15 52.	310 800
53.	194 250
54.	341 880
55.	1 149 960
56.	209 790
20 57.	1 437 450
58.	1 118 880
59.	1 460 760
60.	777 000
61.	132 090
25 65.	264 181

#### 1. példa

A kiindulási anyag előállítása

30 2,6-Imino-2-hidroxi-metil-2,6-didezoxi-L-ido-(L-gulo)-hexonsav-nitril

46,6 g 6-amino-6-dezoxi-L-szorbofuranóz-hidroklorid-monohidrát 200 ml 0,5 n sósavoldattal készített oldatához 14,7 g nátrium-cianidot adunk és az elegyet 3 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet vákuumban, 25 °C hőmérsékleten híg sziruppá pároljuk be, 200 ml 1:1 arányú metanol-etanol elegyet adunk hozzá és a levált sót kiszűrjük. A szűrletet vákuumban, 25 °C hőmérsékleten bepároljuk, a maradékként kapott kristályos szilárd anyagot etanollal elkeverjük, leszívátjuk, majd a szűrőn etanollal és dietil-éterrel mossuk. Ily módon 34,5 g (az elméleti hozam 92%-a) színtelen kristályos terméket kapunk, amely bomlás közben 156 °C-on olvad.

$F_r$ -érték az (1) futtatószerben: 0,194

$F_r$ -érték az (2) futtatószerben: 0,119

$F_r$ -érték az (3) futtatószerben: 0,6

50 (1) futtatószer: kloroform, metanol és 25%-os ammónium-hidroxid-oldat 6:4:1 tf.

arányú elegye

(2) futtatószer: kloroform, etil-acetát, metanol és 25%-os ammónium-hidroxid-oldat 40:40:30:1 tf. arányú elegye

55 (3) futtatószer: etil-acetát, metanol, víz és 25%-os ammónium-hidroxid-oldat 120:70:10:2 arányú elegye

#### 2. példa

60 2-Aminometil-2-hidroxi-metil-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (X) képletű vegyület

15 g 2,6-imino-2-hidroxi-metil-2,6-didezoxi-L-ido-(L-gulo)-hexonsav-nitrilt 200 ml vízben oldunk, 65 az oldathoz Raney-nikkel katalizátort adunk és

3,5 bar nyomáson hidrogénezzük. A reakció befejeztével a katalizátort kiszűrjük és a szűrletként kapott oldatot vákuumban, 25 °C hőmérsékleten bepároljuk. A bepárlási maradékot 300 ml metanollal 40 °C hőmérsékleten elkeverjük, majd szűrési segédanyag hozzáadása után leszűrjük. A kapott világossárga szűrletet bepároljuk; maradékként sárgás hab alakjában kapunk 11,4 g (X) képletű 2-aminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint (az elméleti hozam 75%-a).

R<sub>f</sub>-érték (Merck „Kieselgel 60 F 254”, kész vékonyréteg-kromatográfiai lemezeken; metanol, kloroform és 25%-os ammónium-hidroxioldat 90:60:60 arányú elegyében): 0,34

### 3. példa

2-Benzoilaminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XI) képletű vegyület

2,0 g 2-Aminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint 20 ml 1 : 1 arányú metanol—víz elegyben oldunk, 1,45 ml trietil-amint adunk hozzá és az elegyet -10 °C hőmérsékletre hűtjük. 1,635 g benzoil-klorid hozzáadása után az elegyet 30 percig -10 °C hőmérsékleten, majd 20 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot azután vákuumban bepároljuk és a bepárlási maradékot 40 ml 2:1 metanol—víz elegyben oldjuk. Az oldatot egy 40 cm hosszú és 3 cm széles oszlopra vesszük, amely H<sup>+</sup>-alakban levő kationcserélő gyanítával van töltve. Az oszlopot először 1 liter 2 : 1 arányú metanol—víz eleggyel mossuk, majd 2 : 1 metanol—víz eleggyel készített 0,1%-os ammónium-hidroxioldattal eluáljuk. Az egyes frakciókat vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel vizsgáljuk, hogy tartalmazzák-e a kívánt vegyületet. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A maradékot kevés metanolban oldjuk és az oldatot állni hagyjuk, miközben hamarosan megkezdődik a termék kikristályosodása. Az elegyet kevés izopropanollal hígítjuk, a kristályos terméket leszívjuk, izopropanol és dietil-éterrel mossuk. Ily módon 0,8 g (XI) képletű 2-benzoilaminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk, amely 154—156 °C-on olvad.

R<sub>f</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,374

### 4. példa

2-(4-Nitro-benzoilamino-metil)-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidin

5,4 g 2-aminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint 50 ml 1 : 1 arányú metanol—víz elegyben oldunk, 3,92 ml trietil-amint adunk hozzá és -5 °C hőmérsékleten 5,44 g 4-nitro-benzoil-kloridot adunk az elegyhez. Az elegyet azután 24 óra hosszat keverjük, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot éter és víz kétfázisú elegyével felvesszük és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist éterrel egyszer extraháljuk, majd bepároljuk. A maradékot kevés vízben oldjuk és egy 120 cm hosszú és 4 cm széles oszlopra vesszük, amely álló fázisként cellulózt és mozgó fázisként 99%-os acetont tartalmaz. Az oszlopot először 99%-os,

majd 95%-os, végül 90%-os acetonnal eluáljuk. Az egyes frakciókat vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel vizsgáljuk, hogy tartalmazzák-e a kívánt vegyületet. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Ily módon 2,6 g 2-(4-nitro-benzoilamino-metil)-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk.

R<sub>f</sub>-érték (Merck „Kieselgel 60” kész vékonyréteg-kromatográfiai lemezeken; futtatószer: kloroform, etil-acetát, metanol és 25%-os ammónium-hidroxioldat 80 : 80 : 80 : 2 arányú elegye): 0,19

R<sub>f</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,383

### 5. példa

A 4. példában leírttal egyező módon, a megfelelő kiindulási anyagokból 2-(4-metoxi-benzoilaminometil)-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint állítunk elő.

R<sub>f</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,407.

### 6. példa

A 4. példában leírttal egyező módon, a megfelelő kiindulási anyagokból 2-(4-klór-benzoilaminometil)-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint állítunk elő.

R<sub>f</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,402

### 7. példa

2-(4-Toluolszulfamido-metil)-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XII) képletű vegyület.

3,7 g 2-aminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint 40 ml 1 : 1 arányú metanol—víz elegyben oldunk és 0 °C hőmérsékleten 4,2 g 4-toluolszulfokloridot adunk az oldathoz. Az elegyet 30 percig 0 °C, majd 1 óra hosszat 20 °C és végül 30 percig 50 °C hőmérsékleten keverjük, azután 30 ml vízzel hígítjuk és dietil-éterrel kétszer extraháljuk. A vizes fázishoz 3 ml 25%-os ammónium-hidroxioldatot adunk, bepároljuk, a maradékot kevés vízben oldjuk és az oldatot egy 100 cm hosszú és 3 cm széles oszlopra vesszük, amely álló fázisként cellulózt, mozgó fázisként pedig n-butanolt tartalmaz. Az oszlopot először tiszta n-butanollal, majd 97,5%-os n-butanollal, végül pedig 95%-os n-butanollal eluáljuk. Az egyes frakciókat vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel vizsgáljuk, hogy tartalmazzák-e a kívánt vegyületet. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Ily módon 1,6 g (XII) képletű 2-(4-toluolszulfamido-metil)-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk sárgás hab alakjában.

R<sub>f</sub>-érték (Merck „Kieselgel 60” kész vékonyréteg-kromatográfiai lemezen; futtatószer: kloroform, etil-acetát, metanol és 25%-os ammónium-hidroxioldat 80 : 80 : 80 : 2 arányú elegye): 0,28

R<sub>f</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,43

### 8. példa

2-Acetilaminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XIII) képletű vegyület

6,5 g nyers 2-aminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint 65 ml 1 : 1 arányú metanol—



víz elegyben oldunk és az oldathoz 0 °C hőmérsékleten 5,1 ml ecetsavanhidridet adunk. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig, majd szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük, azután vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot kevés vízben oldjuk, az oldatot a képződött ecetsav eltávolítása céljából egy OH<sup>-</sup>-alakban levő anioncserélőn keresztül leszűrjük és vízzel utána mosunk. A szűrletet bepároljuk, a maradékot kevés vízben oldjuk és egy álló fázisként cellulózt, mozgó fázisként pedig butanolt tartalmazó, 120 cm hosszú és 3 cm széles oszlopra visszük. Az oszlopot először butanollal, majd 95%-os butanollal, végül pedig 90%-os butanollal eluáljuk és az egyes frakciókat vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel vizsgáljuk, hogy tartalmazzák-e a kívánt vegyületet. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A maradékot forró metanolban oldjuk, az oldatot leszűrjük és a szűrletet 30 ml térfogatra bepároljuk. A kívánt termék kristályos alakban kiválik; a kristályosodás teljessé tétele céljából az elegyet éjjelen át állni hagyjuk. Másnap a kivált kristályos terméket leszívattással szűrjük és metanollal mossuk. Ily módon 2,7 g (XIII) képletű 2-acetilaminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk, bomlás közben 196 °C-on olvadó szintelen kristályok alakjában.

## 9. példa

1-Metil-2-benzoilaminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XIV) képletű vegyület

3,95 g 2-benzoilaminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint 40 ml abszolút metanolban oldunk és az oldathoz előbb 3,24 ml ecetsavat, majd 7,8 ml vizes 35%-os formaldehid oldatot adunk. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük és 1,36 g nátrium-ciano-bór-hidridet adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lassan felmelegedni, majd éjjelen át keverjük. Másnap az oldatot bepároljuk, a maradékot 40 ml 2 : 1 arányú metanol—víz elegyben oldjuk és az oldatot egy 40 cm hosszú és 3 cm széles, H<sup>+</sup>-alakban levő kationcserélő gyantával töltött oszlopra visszük. Az oszlopot körülbelül 1 liter 2 : 1 arányú metanol—víz eleggyel, majd 2 : 1 arányú metanol—víz eleggyel készített 0,5%-os ammónium-hidroxid-oldattal eluáljuk. Az egyes frakciókat vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel vizsgáljuk, hogy tartalmazzák-e a kívánt vegyületet. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A bepárlási maradékot abszolút metanolban oldjuk, az oldathoz szűrési segédanyagot adunk, leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Ily módon 2,8 g (XIV) képletű 1-metil-2-benzoilaminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk sárgás színű hab alakjában.

R<sub>f</sub>-érték (Merck „Kieselgel 60” kész vékonyréteg-kromatográfiai lemezen; futtatószer: kloroform, etil-acetát, metanol és 25%-os ammónium-hidroxid-oldat 80 : 80 : 80 : 2 arányú elegye): 0,2

R<sub>f</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,565

R<sub>f</sub>-érték a (2) futtatószerben: 0,159

## 10. példa

Az előző példában leírttal egyező módon, a megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával 1-etil-2-benzoilaminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint állítunk elő.

R<sub>f</sub>-érték („Kieselgel 60” kész vékonyréteg-kromatográfiai lemezen; futtatószer: kloroform, etil-acetát, metanol és 25%-os ammónium-hidroxid-oldat 80 : 80 : 80 : 2 arányú elegye): 0,42

R<sub>f</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,636

## 11. példa

2-Aminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidin-dihidroklorid, (XV) képletű vegyület

15 g 2,6-imino-2-hidroxi-2,6-didezoxi-L-ido-(L-gulo)-hexonsav-nitrilt — amelyet az 1. példában leírt módon állítottunk elő — 200 ml vízben, Raney-nikkel jelenlétében, 3,5 bar nyomáson katalitikusan hidrogénezünk. A reakció befejeztével a katalizátort kiszűrjük, a szűrlethez 80 ml n-sósavoldatot adunk és az elegyet bepároljuk. A maradékhoz metanolt adunk, aminek hatására a termék kristályos alakban kiválik. A kristályos terméket leszívattással leszűrjük és metanollal mossuk. Ily módon 12,4 g (XV) képletű 2-aminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidin-dihidrokloridot kapunk, amely bomlás közben 245 °C-on olvad.

## 12. példa

2-(N'-Fenil-ureidometil)-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XVI) képletű vegyület

7,95 g (30 mmól) 2-aminometil-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidin-dihidrokloridot — amelyet a 11. példában leírt módon állítottunk elő — 60 ml (60 mmól) n-kálium-hidroxid-oldat és 60 ml metanol elegyében oldunk, majd az oldatot — 10 °C hőmérsékletre hűtjük és ezen a hőmérsékleten 4,9 ml (42 mmól) fenil-izocianátot adunk csepenként hozzá. Az elegyet 20 °C hőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük, majd további 2 ml fenil-izocianátot adunk hozzá és 20 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet 50 ml vízzel hígítjuk, majd éterrel kétszer extraháljuk. A vizes fázist elkülönítjük, bepároljuk, a bepárlási maradékot kevés metanolban oldjuk és egy 120 cm hosszú, 4 cm széles, álló fázisként cellulózt, mozgó fázisként pedig acetont tartalmazó oszlopra visszük. Az oszlopot előbb acetonnal, majd 95%-os acetonnal, végül 90%-os acetonnal eluáljuk. Az egyes frakciókat vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel vizsgáljuk, hogy tartalmazzák-e a kívánt vegyületet. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Maradékként 5,8 g (XVI) képletű 2-(N'-fenil-ureidometil)-2-hidroxi-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk szintelen hab alakjában.

R<sub>f</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,294

Tömegspektrum: a legfontosabb csúcsértékek a felső tömeg-tartományban: m/e = 280; m/e = 186; m/e = 162

65

## 13. példa

2-(N'-Allil-tioureidometil)-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XVII) képletű vegyület 2,65 g (10 mmól) 2-aminometil-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin-dihidrokloridot — amelyet a 11. példában leírt módon állítottunk elő — 20 ml n nátrium-hidroxid-oldat és 40 ml metanol elegyében oldunk és az oldathoz jéggel való hűtés közben egyenként hozzáadjuk 2,0 ml allil-mustárolaj 20 ml etil-acetáttal készített oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük, majd bepároljuk. A bepárlási maradékot kevés metanollal elkeverjük, majd a nem oldódó sót kiszűrjük és a szűrletet egy 120 cm hosszú és 40 cm széles álló fázisként állulózott, mozgó fázisként pedig acetont tartalmazó oszlopra visszük. Az oszlopot acetonnal, majd ezt követően növekvő víztartalmú vizes acetonnal eluáljuk. Az egyes frakciókat vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel vizsgáljuk, hogy tartalmaz-e a kívánt terméket. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Maradékként 1,5 g 2-(N'-allil-tioureido-metil)-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk, csaknem színtelen amorf szilárd termék alakjában. Tömegspektrum: a legfontosabb csúcsértékek a felső tömegtartományban: m/e = 260; m/e = 234; m/e = 203; m/e = 162

R<sub>f</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,343

R<sub>f</sub>-érték a (3) futtatószerben: 0,483

## 14. példa

N-Hidroxietyl-2-benzoilaminometil-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XVIII) képletű vegyület

4,44 g 2-benzoilaminometil-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidint — amelyet a 3. példában leírt módon állítottunk elő — 65 ml vízben oldunk, az oldathoz 1 csepp ecetsavat adunk, majd körülbelül 5 °C hőmérsékleten 6 ml etilén-oxidot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 24 óra hosszat keverjük, majd a reakció befejezése után az elegyet bepároljuk, a maradékot körülbelül 40 ml 2 : 1 arányú metanol-víz elegyben oldjuk és az oldatot egy 20 cm hosszú és 3 cm széles, H<sup>+</sup>-alakban levő Amberlite IR 120 gyantával töltött oszlopra visszük. Az oszlopot 0,1%-os ammónium-hidroxid-oldattal eluáljuk, az egyes eluátum-frakciókat vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel vizsgáljuk, hogy tartalmaz-e a kívánt terméket. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Maradékként 2,4 g (XVIII) képletű N-hidroxietyl-2-benzoilaminometil-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk szilárd hab alakjában. Tömegspektrum: a legfontosabb csúcsértékek a felső tömegtartományban: m/e = 309; m/e = 291; m/e = 206; m/e = 188

R<sub>f</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,50

## 15. példa

N-Nonil-2-benzoilaminometil-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XIX) képletű vegyület

2,96 g 2-benzoilaminometil-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidint — amelyet a 3. példában leírt módon állítottunk elő — 40 ml metanol, 2 ml víz és 2,7 ml ecetsav elegyében oldunk és az oldathoz 5,7 ml nonán-aldehidet adunk. Az elegyet jégfürdőben 5 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 1,135 g nátrium-ciano-bórhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet hűtés közben 30 percig, majd ezt követően szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük, azután bepároljuk, a maradékot 30 ml 6 : 1 arányú metanol-víz elegyben oldjuk és az oldatot egy 30 cm hosszú és 3 cm széles, H<sup>+</sup>-alakban levő Amberlite IR 120 gyantával töltött oszlopra visszük. Az oszlopot metanol és víz 6 : 1 arányú elegyével készített 0,2% ammónium-hidroxid-oldattal eluáljuk, az egyes frakciókat vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel vizsgáljuk, hogy tartalmaz-e a kívánt terméket. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Maradékként 2,6 g (XIX) képletű N-nonil-2-benzoilaminometil-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk csaknem színtelen olajszerű termék alakjában.

Tömegspektrum: a legfontosabb csúcsértékek a felső tömegtartományban: m/e = 391; m/e = 373; m/e = 288; m/e = 228

R<sub>f</sub>-érték a (2) futtatószerben: 0,516

## 16. példa

2-(2-Nitro-benzolszulfamido-metil)-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XX) képletű vegyület

3,5 g 2-aminometil-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin-dihidrokloridot — amelyet a 11. példában leírt módon állítottunk elő — 150 ml dimetil-formamidban 14 g kálium-karbonáttal 30 percig keverünk. Az elegyet azután 0 °C hőmérsékletre hűtjük és 6,6 g 2-nitro-benzolszulfonsav-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 24 óra hosszat keverjük, majd leszívattással szűrjük és a terméket dimetil-formamiddal mossuk. A szűrletet bepároljuk, a bepárlási maradékot víz és etil-acetát közötti megosztásnak vetjük alá, majd a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist egy Amberlite IR 120 gyantával (H<sup>+</sup>-alakban) töltött oszlopra visszük és az előző példákban leírt módon tisztítjuk. Ily módon 2,6 g (XX) képletű 2-(2-nitro-benzolszulfamido-metil)-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk sárgás hab alakjában.

Tömegspektrum: a legfontosabb csúcsértékek a felső tömegtartományban: m/e = 346; m/e = 186; m/e = 162

R<sub>f</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,34

## 17. példa

N-Metil-2-dimetilaminometil-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XXI) képletű vegyület

2,65 g 2-aminometil-2-hidroxiemetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin-dihidrokloridot — amelyet a 11. példában leírt módon állítottunk elő — 30 ml metanol, 16 ml 35%-os formaldehidoldat és 3,6 ml ecetsav elegyében oldunk, majd az oldatot 0–5 °C hőmérsékletre hűtjük le és 3,3 g nátrium-ciano-bórhidridet adunk hozzá. Az elegyet szobahőmér-

sékleten 20 óra hosszat keverjük, majd bepároljuk. A bepárlási maradékot metanol és víz 6 : 1 arányú elegyében oldjuk és az oldatot egy 30 cm hosszú és 3 cm széles oszlopra visszük, amely H<sup>+</sup>-alakban levő Amberlite IR 120 gyantát tartalmaz. Az oszlopot körülbelül 2 liter 6 : 1 arányú metanol— víz eleggyel, majd ugyanilyen oldószerelleggyel készített 0,2%-os ammónium-hidroxid-oldattal eluáljuk. Az egyes frakciókat vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel vizsgáljuk, hogy tartalmazzák-e a kívánt terméket. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Maradékként (XXI) képletű N-metil-2-dimetilaminometil-2-hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk, amelyet kevés acetontól kristályosítunk. Ily módon 1,4 g terméket kapunk, 76 °C-on olvadó szintelen kristályos alakjában.

## 18. példa

2-(Ciklododecylamino-metil)-2-hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XXII) képletű vegyület

2,65 g 2-aminometil-2-hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin-dihidrokloridot — amelyet a 11. példában leírt módon állítottunk elő — 21 ml vízben oldunk, majd az oldathoz 60 ml metanolt, 1,5 ml ecetsavat és 6 g ciklododekanont adunk. Oldódás után az oldathoz 1,35 g nátrium-ciano-bór-hidridet adunk, az elegyet 18 óra hosszat keverjük, majd a kívánt terméket leszívattással szűrjük és vízzel mossuk. Ily módon 2,4 g szintelen komplexet kapunk, amelyet a bázis felszabadítása céljából egy H<sup>+</sup>-alakban levő Amberlite IR 120 gyantát tartalmazó ioncserélő-oszlopra viszünk. Az oszlopot körülbelül 3 liter vízzel mossuk és a kívánt vegyületet 2%-os vizes ammónium-hidroxid-oldattal felszabadítjuk. A frakciókat vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel vizsgáljuk és a kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük, majd bepároljuk. A bepárlási maradék izopropanollal eldörzsölve kikristályosodik. Ily módon 1,8 g (XXII) képletű 2-(ciklododecyl-amino-metil)-2-hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk, 171–172 °C-on olvadó szintelen kristályos termék alakjában.

## 19. példa

2-(Hexiloxikarbonil-amino-metil)-2-hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XXIII) képletű vegyület

5,3 g 2-aminometil-2-hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin-dihidrokloridot — amelyet a 11. példában leírt módon állítottunk elő — 20 ml vízben oldunk, majd ehhez az oldathoz 30 ml metanolt és 8,4 ml trietil-amint adunk. Az így kapott oldatot 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük és ezen a hőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 7,8 ml klór-hangyasav-hexilészter 30 ml etil-acetáttal készített oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd bepároljuk. A bepárlási maradékot víz és etil-acetát között megosztjuk, majd a fázisokat szétválasztjuk és az etil-acetátos fázist vízzel mossuk. Ezt a mosófolyadékot egyesítjük a fentiek szerint elválasztott vizes fázissal és az így kapott vizes oldatot 80 g OH<sup>-</sup>-alakban levő Amberlite IR A 400 gyantával 1 óra hosszat keverjük, majd leszívattással szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A bepárlási maradékot kevés metanolban oldjuk és ezt az oldatot egy 120 cm hosszú és 4 cm széles oszlopra visszük, amely álló fázisként cellulózt, mozgó fázisként pedig acetont tartalmaz. Az oszlopot acetonnal mossuk, majd a kívánt terméket 95%-os acetonnal eluáljuk az oszlopról. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk; maradékként 2,4 g (XXIII) képletű 2-(hexiloxikarbonil-amino-metil)-2-hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-piperidint kapunk, csaknem szintelen sárga habszerű termék alakjában.

R<sub>1</sub>-érték az (1) futtatószerben: 0,542

30 R<sub>1</sub>-érték a (2) futtatószerben: 0,143

A fenti példákban leírt módszerrel az alábbi táblázatban felsorolt további hasonló (I) általános képletű vegyületeket állítottunk elő; a táblázatban az egyes termékek fizikai állandói mellett megadtuk azt a példát is, amely szerint — a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokból — az illető vegyület előállítása történt.

A táblázatban szereplő vegyületeket az (I) általános képletben R<sub>1</sub> illetve R<sub>2</sub> helyén álló szubsztituenseik megadásával határoztuk meg; a táblázat fejezetében álló (A), (B) és (C) jelentése:

(A): A vegyület előállítása a megadott számú példában leírthoz hasonló módon történt

(B): A vegyület tömegspektrumának legfontosabb csúcsértékei

(C): R<sub>1</sub>-érték a megadott számú futtatószerben

Példa sorsz.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(A)	(B) m/e	(C)
20.	—H	heptanoil-amino-metil-	3.	273 162	0,453 (1)
21.	—n—C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	benzoil-amino-metil-	15.	419 316 286	0,524 (2)
22.	—n—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	benzoil-amino-metil-	15.	321 218	0,421 (2)
23.	—CH <sub>3</sub>	n-heptanoil-amino-metil-	9.	287 269 176	0,607 (1)
24.	—n—C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	n-heptanoil-amino-metil-	15.	399 288	0,879 (1)

Példa sorsz.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(A)	(B) m/e	(C)
25.	—n—C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	benzoil-amino-metil-	15.	363 260 230	0,484 (2)
26.	—n—C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	benzoil-amino-metil-	15.	307 204	0,389 (2)
27.	—H	nonanoil-amino-metil-	3.	314 301	0,495 (1)
28.	—H	(4-dietilamino-1-metil-butil)-amino-metil-	18.	162 333 258 243 162	0,415
29.	—H	p-nitro-benzolszulfonil-amino-metil-	16.	346 202 162	0,34 (1)
30.	—H	N'-p-klór-fenil-ureido-metil- (p-Cl—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )—NH—CO—NH—CH <sub>2</sub> —	12.	235 187 162	0,302 (1) 0,402 (3)
31.	—H	N'-metil-ureido-metil-	12.	218 187 162	0,146 (1) 0,119 (3)
32.	—H	N'-etil-ureido-metil-	12.	232 187 162	0,198 (1) 0,184 (3)
33.	—H	(4-etoxi-fenil)-ureido-metil-	12.	187 163 163	0,292 (1) 0,352 (3)
34.	—H	[4-(2'-etoxikarbonil-vinil)-fenil]-ureido-metil-	12.	217 191 187 162	0,368 (1) 0,419 (3)
35.	—H	N'-benzil-ureido-metil-		187 162 106	0,307 (1) 0,328 (3)
36.	—H	N'-(p-metil-fenil)-ureido-metil-	12.	187 162 133	0,311 (1) 0,377 (3)
37.	—H	N'-(m-trifluormetil-fenil)-ureido-metil-	12.	187 162 161	0,321 (1)
38.	—H	N'-dodecil-ureido-metil-	13.	187 169 162	
39.	—H	N'-fenil-tioureido-metil-	12.	234 203 162	0,454 (1)
40.	—H	N'-metil-tioureido-metil-	12.	234 203 162	0,222 (1) 0,308 (3)
41.	—H	N'-ciklohexil-ureido-metil-	12.	286 187 162 99	0,352 (1)
42.	—H	N'-(p-nitro-fenil)-ureido-metil-	13.	op.: 206 °C	
43.	—H	N'-allil-ureido-metil-	13.	244 187 162	0,241 (1) 0,217 (3)
44.	—CH <sub>3</sub>	N'-fenil-ureido-metil-	9.	201 176 119	0,426 (1)

Példa sorsz.	R <sub>1</sub>	R <sup>1</sup>	(A)	(B) m/e	(C)
45.	—H	N <sup>1</sup> -n-butyl-ureido-metil-	13.		0,275 (3)
46.	—H	N <sup>1</sup> -(m-metil-fenil)-ureido-metil-	13.	187 162 133	0,315 (1)
47.	—CH <sub>3</sub>	N <sup>1</sup> -fenil-tioureido-metil-	9.		0,692 (3)
48.	—H	N <sup>1</sup> -(p-fluor-fenil)-ureido-metil	13.	311 280 187 162	0,287 (1) 0,392 (1)
49.	—H	metoxi-acetil-amino-metil-	13.		0,148 (1)
50.	—H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2- \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	13.		0,271 (1)
51.	—C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	dihexil-amino-metil-	17.		0,825 (2)
52.	—H	N <sup>1</sup> -(5-ciano-pentil)-ureido-metil-	13.		0,308 (1)
53.	—H	ureido-metil-	13.		0,0695 (1)
			(cián-savval)		
54.	—H	N <sup>1</sup> -(2-izobutiloxikarbonil-etil) ureido-metil-	13.		0,417 (1)
55.	—H	metoxikarbonil-amino-metil-	19.		0,278 (1)
56.	H	N <sup>1</sup> -etoxikarbonil-metilureido-metil	13.		0,28 (1)
57.	H	etoxikarbonil-amino-metil	19.		0,36 (1)
58.	H	noniloxikarbonil-amino-metil	19.		0,56 (1)
59.	H	butoxikarbonil-amino-metil	19.		0,47 (1)
60.	H	dodecilo-xikarbonil-amino-metil	19.		0,61 (1)
61.	H	N <sup>1</sup> -(amino-hexilureido-metil)	2.		0,09 (1)
			(az 52. példa szerinti vegyületből)		
62.	H	oleil-amino-metil	3.		0,63 (1)

## 63. példa

2-Hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin-2-karbonamid, (XXIV) képletű vegyület

20 g 1. példa szerinti vegyületet 240 ml, sósav-gázzal telített etanolban forralunk 3 órán keresztül keverés közben, lehűtjük és leszívátjuk. A kapott szilárd anyagot 25 cm magas és 3 cm széles Amberlite IR 120 kationcserélő gyantát tartalmazó oszlopra visszük. Az oszlopot ezután alaposan mossuk vízzel, majd 0,2%-os ammónium-hidroxid-oldattal eluáljuk. A tiszta anyagot tartalmazó frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk. A visszamaradó olajos anyagot metanollal történő eldörzsöléssel tisztítjuk. 2,3 g színtelen kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 200–202 °C, nem bomlik.

## 64. példa

2-Hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin-2-karbonsav-etilészter, (XXV) képletű vegyület

20 g 1. példa szerinti vegyületet 240 ml, sósav-gázzal telített etanolban forralunk 3 órán keresztül keverés közben, lehűtjük és leszívátjuk. A szűrletet bepároljuk és a visszamaradó anyagot 120 cm

40 magas és 6 cm széles cellulóz-oszlopon tisztítjuk, az anyagot 90%-os acetonnal eluáljuk és hidrokloridja formájában kapjuk meg. A kapott hidrokloridot Amberlite IR 120 kationcserélő oszlopra visszük. Az oszlopot alaposan mossuk vízzel, majd 0,5%-os ammónium-hidroxid-oldattal eluáljuk. A tiszta anyag frakcióit egyesítjük és bepároljuk. A bepárlási maradékot kevés etanol adagolásával aceton alatt kristályosítjuk. 5,8 g színtelen kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 106–108 °C.

## 65. példa

2,2-Di-(hidroximetil)-3,4,5-trihidroxi-piperidin, (XXVI) képletű vegyület

1,2 g 64. példa szerinti vegyületet feloldunk 20 ml abszolút metanolban és részletekben hozzáadunk 2 g nátrium-bór-hidridet. A kapott reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük, híg sósav-oldattal óvatosan megsavanyítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot mintegy 200 ml metanol/víz (1:1) elegyben oldjuk, majd Amberlite IR 120 kationcserélő oszlopra visszük. Az oszlopot ezután alaposan mossuk vízzel. A terméket 2%-os ammónium-hidroxid-oldattal történő eluálással kapjuk meg.

Az így kapott terméket bepároljuk. Az olajos bepárlási maradékot forrón kevés metanolban oldjuk és állni hagyjuk. Amikor az anyag kikristályosodott, leszívjuk és metanollal mossuk. 0,6 g szintelen kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 148–150 °C.

66. példa

2-Hidroximetil-3,4,5-trihidroxi-piperidin-2-karbonsav, (XXVII) képletű vegyület

5 g 64. példa szerinti vegyületet feloldunk 50 ml vízben és 100 g Amberlite IRA 400 kationcserélő gyantával keverjük 3 órán keresztül. A kapott reakcióelegyet leszívjuk és vízzel mossuk. A kationcserélő gyantát 100 ml víz és 20 ml tömény sósavoldat elegyével keverjük össze, leszívjuk és vízzel mossuk. A szűrletet bepároljuk, a bepárlási maradékot vízben oldjuk és Amberlite IR 120 kationcserélő oszlopra visszük. Az oszlopot ezután alaposan mossuk vízzel, majd 2%-os ammónium-hidroxidoldattal eluáljuk. A savas frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk. A kapott terméket vizes etanollal történő eldörzsöléssel kristályosítjuk. 3,2 g szintelen kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja bomlás közben 256–257 °C.

#### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű 3,4,5-trihidroxipiperidin-származékok — a képletben

$R_1$  jelentése hidrogénatom vagy adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 1–13 szénatomos alkilcsoport,

$R_2$  jelentése a  $-COHN_2$  vagy  $-CH_2OH$  csoport vagy a  $-CH_2NHSO_2R_4$ ,  $-CH_2NHCSNHR_4$ ,  $-CH_2NHCONHR_4$ ,  $-COOR_3$ ,  $-CH_2NHCOOR_4$ ,  $-CH_2NR_3R_4$  vagy a  $-CH_2-NR_3COR_4$  általános képletű csoport —

$R_3$  jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos alkilcsoport és

$R_4$  jelentése hidrogénatom, adott esetben amino-, di(1–4 szénatomos)-alkilamino-, ciano-, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy fenilcsoporttal helyettesített 1–10 szénatomos alkilcsoport, 5–7 vagy 10–14 szénatomos cikloalkilcsoport, 3–5 vagy 16–20 szénatomos alkenilcsoport, 1–14 szénatomos alkoxycsoport, adott esetben 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, nitrocsopottal, halogénatommal, trifluorometilcsoporttal, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(2–4 szénatomos alkilén)-csoporttal helyettesített fenilcsoport vagy a  $-PO(OEt)Et$  képletű csoport, ahol Et etilcsoportot jelent —

előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamilyen (III) általános képletű vegyületet — a (III) általános képletben  $R_1$  jelentése a már megadott —

a) katalitikus hidrogénezéssel valamilyen (IV) általános képletű vegyületté — a (IV) általános képletben  $R_1$  jelentése a már megadott — redukálunk, majd kívánt esetben a kapott (IV) általános képletű vegyület — a (IV) általános képletben  $R_1$  jelentése a már megadott — primer aminocsoportját

alkilezzük, acilezzük, szulfonilezzük, klórhangyasavészterrel, vagy izocianáttal vagy izotiocianáttal reagáltatjuk és kívánt esetben az  $R_1$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet a szekunder nitrogénatomon alkilezzük, vagy

b) valamilyen (V) általános képletű vegyületté — az (V) általános képletben  $R_1$  jelentése a már megadott — hidrolizáljuk, majd kívánt esetben a kapott vegyületet észtereszítjük és a kapott észtert kívánt esetben valamilyen aminnal a megfelelő amiddá alakítjuk vagy kívánt esetben valamilyen hidrogén donor redukálószerrel, előnyösen alkálifém-bórhidriddel, dialkilaminoboránszármazékkal valamilyen (VI) általános képletű vegyületté — a (VI) általános képletben  $R_1$  jelentése a már megadott — redukáljuk és kívánt esetben az  $R_1$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet a szekunder nitrogénatomon alkilezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosításai módja az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (II) általános képletű vegyületek — a (II) általános képletben

$R_5$  jelentése hidrogénatom vagy 1–12 szénatomos alkilcsoport és

$R_6$  jelentése a  $-CONH_2$  vagy  $-CH_2OH$  csoport vagy a  $-CH_2NHR_7$ ,  $-CH_2NHCOR_8$ ,  $-CH_2-NHCONHR_8$ ,  $-CH_2NHSO_2R_8$ ,  $-CH_2NHCSNHR_8$  vagy  $-COOR_7$  általános képletű csoport — ahol

$R_7$  jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos alkilcsoport és

$R_8$  jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, allilcsoport, adott esetben metil-, metoxi-, nitrocsopottal vagy klóratommal helyettesített fenilcsoport —

előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamilyen (III) általános képletű vegyületet — a (III) általános képletben  $R_1$  jelentése megegyezik  $R_5$  fent megadott jelentésével —

a) katalitikus hidrogénezéssel valamilyen (IV) általános képletű vegyületté — a (IV) általános képletben  $R_1$  jelentése megegyezik  $R_5$  jelentésével — redukálunk, majd kívánt esetben a kapott (IV) általános képletű vegyület — a (IV) általános képletben  $R_1$  jelentése megegyezik  $R_5$  jelentésével — primer aminocsoportját alkilezzük, acilezzük, szulfonilezzük vagy izocianáttal vagy izotiocianáttal reagáltatjuk és kívánt esetben az  $R_5$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet a szekunder nitrogénatomon alkilezzük, vagy

b) valamilyen (V) általános képletű vegyületté — az (V) általános képletben  $R_1$  jelentése megegyezik  $R_5$  jelentésével — hidrolizáljuk, majd kívánt esetben a kapott vegyületet észtereszítjük és a kapott észtert kívánt esetben valamilyen aminnal a megfelelő amiddá alakítjuk vagy kívánt esetben valamilyen hidrogén donor redukálószerrel valamilyen (VI) általános képletű vegyületté — a (VI) általános képletben  $R_1$  jelentése megegyezik  $R_5$  jelentésével — redukáljuk és kívánt esetben az  $R_5$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet a szekunder nitrogénatomon alkilezzük.

3. Eljárás diabetes, hyperlipaemia és adipositas (elhíjasodás) ellen hatásos gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y

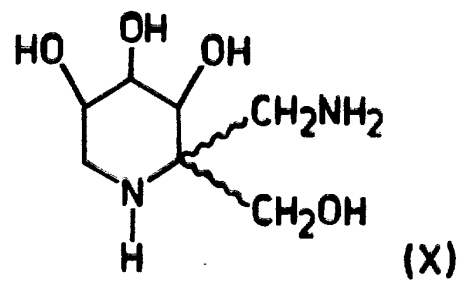
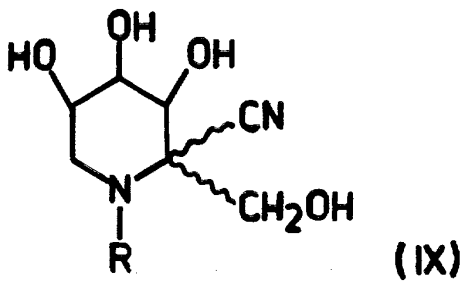
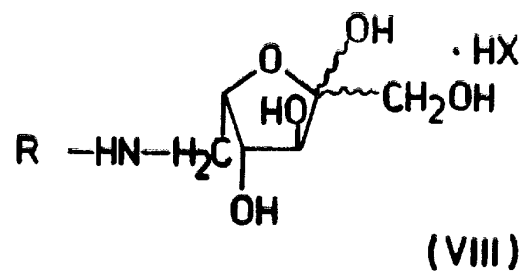
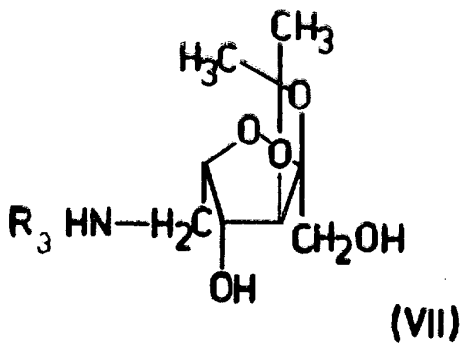
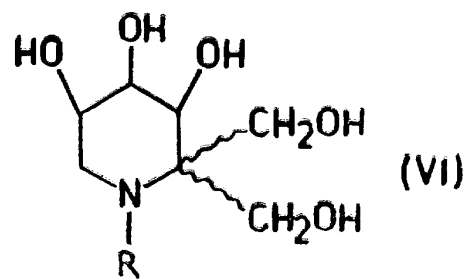
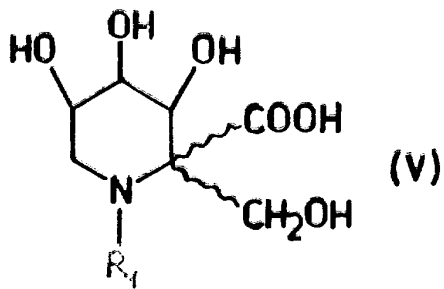
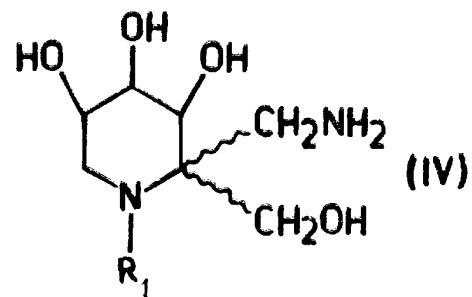
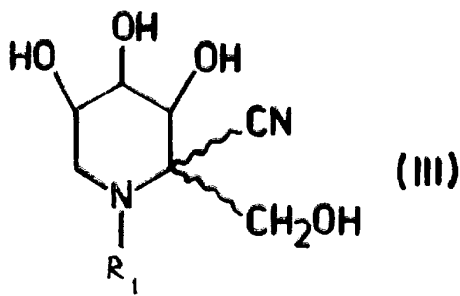
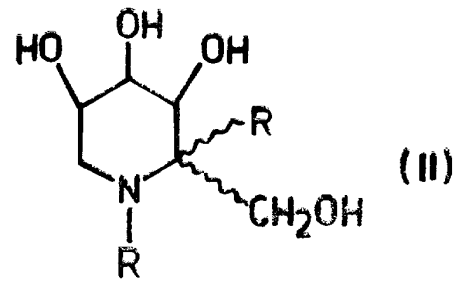
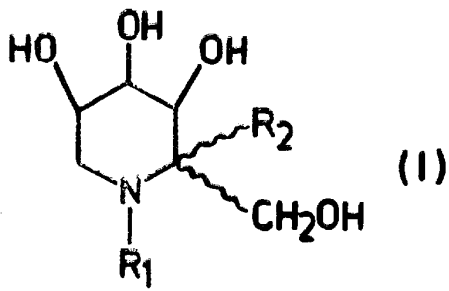
valamilyen, az 1. igénypont a) vagy b) eljárása szerint előállított (I) általános képletű vegyület — az (I) általános képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypontban megadott — gyógyszerezési vivóanyagokkal és/vagy gyógyászati szempontból elfogadható segédanyagokkal való összekeverés útján gyógyászati célra, főként orális beadásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y h a t ó - anyagként valamely, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (II) általános képletű — ahol  $R_5$ ,  $R_6$  és az utóbbiak meghatározásában  $R_7$  és

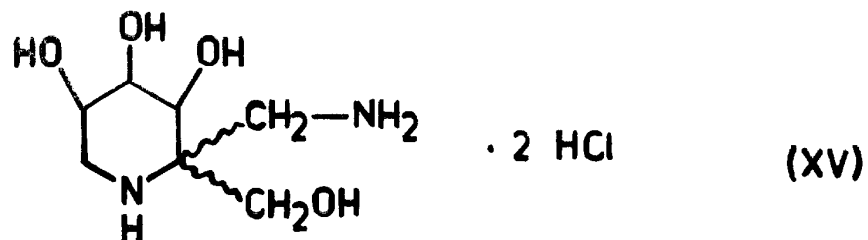
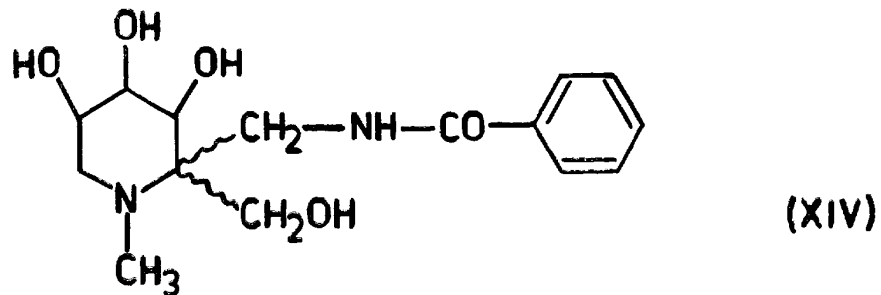
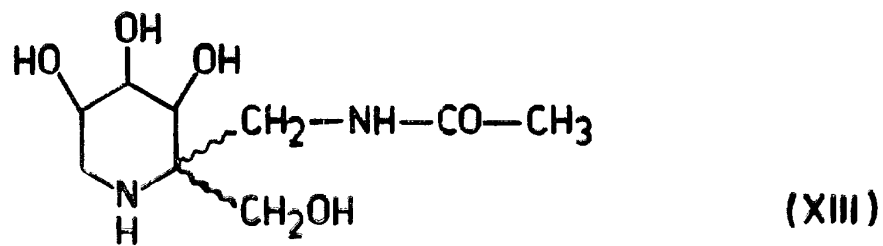
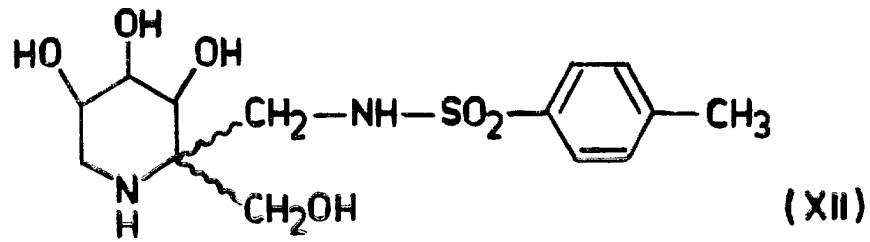
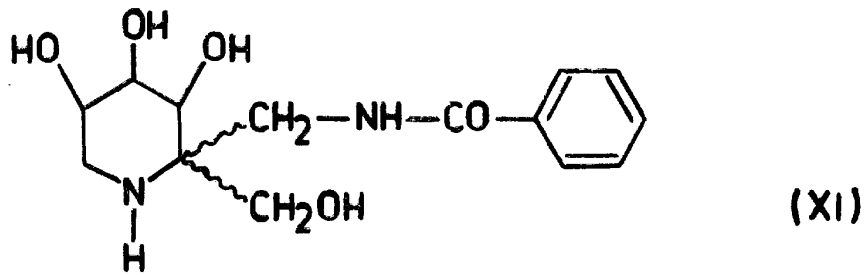
$R_8$  jelentése megegyezik a 2. igénypontban adott meghatározás szerintivel — vegyületet alkalmazunk.

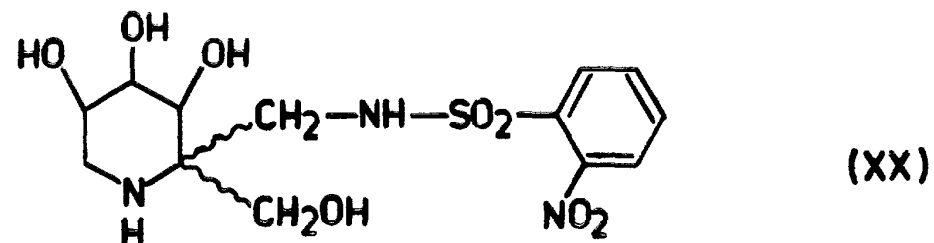
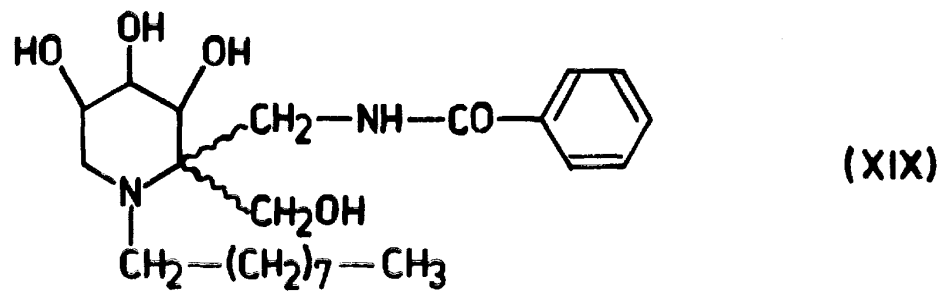
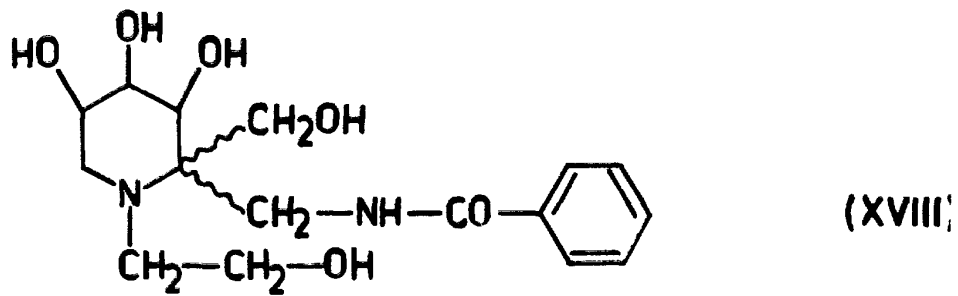
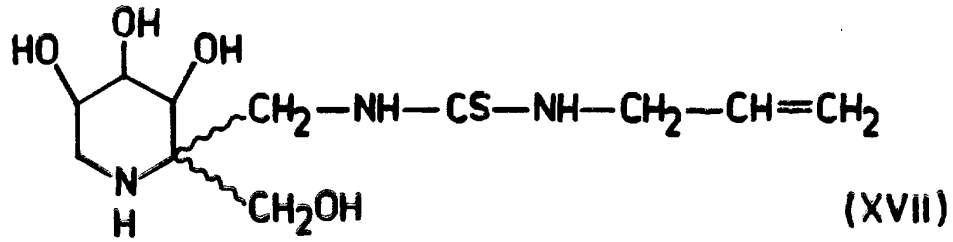
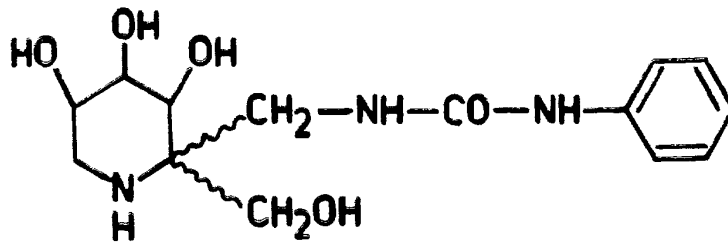
5. Eljárás állati takarmányfélék előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y v a l a m i l y e n, a z 1. igénypont a) vagy b) eljárása szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — az (I) általános képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypontban megadott — az állatok etetésére vagy itatására alkalmas vivóanyagokkal és adott esetben takarmányozási szempontból elfogadható segédanyagokkal összekeverünk.

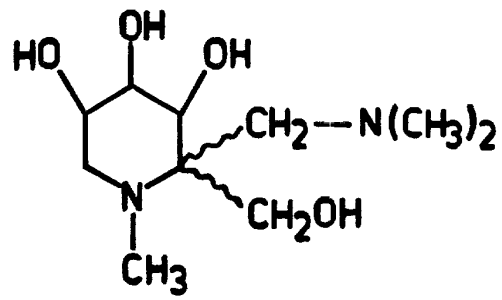
— 5 lap képletekkel —



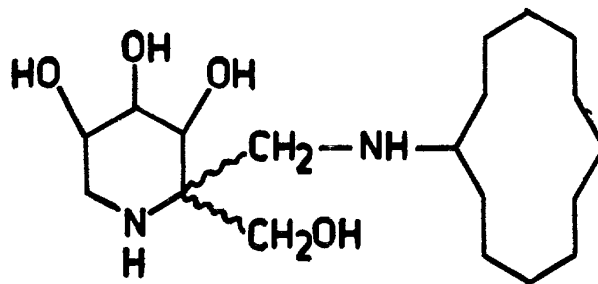




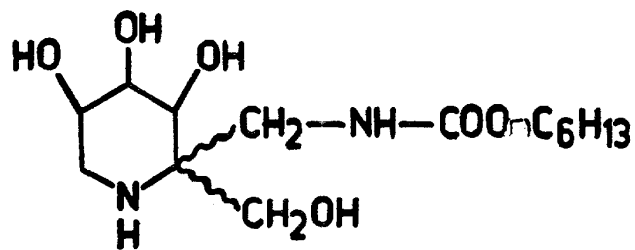




(XXI)



(XXII)



(XXIII)

