

1051/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

25435

62081

57.244/RAZ

K I V O N A T

Eljárás (diaril-metil)-szubsztituált piperidin^{rel} vagy
~~rel szubsztituált piridin, vagy piridin~~
-piperazin-származékok N-oxidja~~ik~~ és ezeket tartalmazó
~~származékok~~
gyógyszerkészítmények előállítására

Schering Corporation, KENILWORTH, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 10. 08.

Elsőbbsége: 1990. 10. 10. (595,330)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/07169

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/06971

A találmány eljárás az (1.0) általános képletű, PAF-an-
tagonista és antihisztamin hatású, (diaril-metil- vagy -meti-
lén)-piperidin^{rel} vagy -piperazin^{rel szubsztituált} szerkezeti elemekkel jellemez-
hető piridin- vagy piridin-N-oxid-származékok, ezek sói és
szolvátjai, valamint ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógy-
szerkészítmények előállítására.

A találmány szerint az (1.0) általános képletű vegyüle-
teket - ahol

Ar¹ és Ar² adott esetben szubsztituált fenil- vagy piridilcso-
port, de Ar² lehet 5-tagú, aromás heterociklusos csoport
is;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ és R⁹ előnyösen hidrogénatom;

T szénatom, és akkor a szaggatott vonalak egyike kettős
kötést jelent, illetve nitrogénatom vagy hidrogénatomot

viselő szénatom, figyelmen kívül hagyva ez esetben a szag-
gatott vonalat; és

h jelentke nitrogénatom, amely azt esetben oxigénatomot isel.
Z oxigén vagy kénatom, illetve bizonyos megszorításokkal két
hidrogénatom vagy egy hidrogénatom és egy alkilcsoport.
~~hidrogénatom vagy egy hidrogénatom és egy alkilcsoport.~~

~~úgy állítják elő, hogy egy megfelelően szubsztituált piperidint~~
vagy piperazint

a) a megfelelő piridinkarbonsavval kondenzálószer jelenlétében
illetve piridinkarbonsav-származékkal - ez esetben a piperi-
din vagy piperazin N-alkil-szubsztituált is lehet - acileznek,
és a kapott savamidot adott esetben redukálják vagy tiosavamiddá
alakítják;

b) a megfelelő piridinszármazékkal alkileznek, beleértve a
reduktív alkilezést is;

és adott esetben a kapott piridinvegyületet N-oxiddá oxidálják.

Buzsácsi Nagy Zsuzsa

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1.051/93

60081A
57.244/RAZ

NS705 CO7D 401/06 A 61K 31/445
-11- 401/14 31/44
-11- 409/14
-11- 417/14
CO7D 409/12
CO7D 417/12
CO7D 409/12
CO7D 213/89
CO7D 213/81

Eljárás (diaril-metil)-szubsztituált piperidin* vagy
~~nel szubsztituált piperidin-vagy piperidin~~
-piperazin*származékok N-oxidjai és ezeket tartalmazó
~~-származékok~~
gyógyszerkészítmények előállítására

Schering Corporation, KENILWORTH, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: PIWINSKI John J., PARSIPPANY,

WONG Jesse, UNION,

GREEN Michael J., SKILLMAN,

SEIDL Vera, WAYNE,

FRIARY Richard, WEST ORANGE,

New Jersey, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 10. 08.

Elsőbbsége: 1990. 10. 10. (595,330)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/07169

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/06971

A találmány tárgya eljárás az (1.0) általános képletű, PÁF-antagonista és antihisztamin hatású, (diaril-metil)-piperidin vagy (diaril-metil)-piperazin szerkezeti elemekkel jellemezhető piridin- vagy piridin-N-oxid-származékok, ezek sói és szolvatált formái, valamint a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A 0 113 226 számú európai szabadalmi bejelentés közzétételével váltak ismertté az (A) általános képletű benzhidril-piperazin-származékok - a gyógyszerészetileg elfogadható sókat is beleértve -, amelyek képletében

A jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

Z jelentése adott esetben halogénatommal szubsztituált benzilhidrilcsoport; és

R¹ jelentése amino-, aril-, piridil-, acil- vagy acil-amino-csoport, ahol az aril- vagy piridilcsoport nitro-, amino- vagy acil-amino-csoporttal szubsztituált;

azzal a megszorítással, hogy Z csak halogénatommal szubsztituált benzilhidrilcsoportot jelenthet, ha R¹ jelentése aminocsoport. Ezeknek a vegyületeknek allergiaellenes hatást tulajdonítanak. Hasonló piperazinszármazékokat írnak le a 864 522 és 864 458 számú nyilvánosságra hozott dél-afrikai, valamint a 0 283 310 számú európai szabadalmi bejelentésekben.

Legújabbban teljesen váratlanul azt találtuk, hogy az (1.0) általános képletű vegyületek - a sókat és szolvátokat is beleértve -, amelyek képletében, illetve a szubsztituenseket leíró általános képletekben

Ar¹ jelentése (a) általános képletű csoport, ahol az a, b, c,

d és e szimbólumok vagy mindegyike metincsoportot, illetve egy R^1 szubsztituenst viselő szénatomot jelent, vagy azok egyikének jelentése nitrogénatom, amelyhez adott esetben oxigénatom kapcsolódik, vagyis egy N-oxid nitrogénatomja, és csak a többi jelent metincsoportot, illetve egy R^1 szubsztituenst viselő szénatomot;

Ar^2 jelentése (b) általános képletű csoport, ahol az f, g, h, i és k szimbólumok vagy mindegyike metincsoportot, illetve egy R^2 szubsztituenst viselő szénatomot jelent, vagy azok egyikének jelentése nitrogénatom, amelyhez adott esetben oxigénatom kapcsolódik, vagyis egy N-oxidhoz tartozó nitrogénatom, és csak a többi jelentése metincsoport, illetve egy R^2 szubsztituenst viselő szénatom; vagy

Ar^2 jelentése 5-tagú, aromás, heterociklusos csoport, amely csoportban a gyűrű legalább egy oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot, illetve egy R^{10} szubsztituenst viselő nitrogénatomot foglal magában;

L jelentése nitrogénatom, amely adott esetben oxigénatomot visel, vagyis egy N-oxid nitrogénatomja;

R^1 és R^2 jelentése azonos vagy különböző lehet, és egymástól függetlenül jelenthet halogénatomot, trifluor-metil-, nitro-, ciano-, aril- vagy alkinilcsoportot, R^{11} -O-, R^{11} -S-, R^{11} -CO-, $(R^{11})_2N$ -, R^{11} -CO-O-, R^{11} -O-CO-, R^{12} -O-CO-O-, $(R^{11})_2N$ -CO-, R^{11} -CO-NR¹¹- vagy R^{12} -S(O)_e- általános képletű csoportot, ahol e értéke 1 vagy 2, alkilcsoportot, amely adott esetben R^{11} -O-, R^{11} -S-, $(R^{11})_2N$ - vagy R^{11} -O-CO- általános képletű csoporttal, valamint alke-

nilcsoportot, amely adott esetben halogénatommal, illetve $R^{12}-O-$ vagy $R^{11}-O-CO-$ általános képletű csoporttal szubsztituált; azonfelül az (a) általános képletű t gyűrű két szomszédos szénatomjához kapcsolódó két R^1 együttesen és/vagy a (b) általános képletű s gyűrű két szomszédos szénatomjához kapcsolódó két R^2 együttesen kondenzált benzolgyűrűt is jelenthet;

R^5 és R^6 jelentése, azonos vagy különböző jelentést megengedve, egymástól függetlenül hidrogénatom, aril- vagy alkilcsoport, amely alkilcsoport adott esetben $(R^{11})_2N-$, $R^{11}-O-$, vagy $R^{11}-S-$ általános képletű csoporttal szubsztituált; azonfelül

R^5 és R^6 együttesen, ugyanahhoz a szénatomhoz kapcsolódva jelenthet oxo- vagy tioxocsoportot;

R^7 , R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, nitro- vagy cianocsoport, $R^{11}-O-$, $R^{11}-CO-$, $R^{11}-S-$, $(R^{11})_2N-$, $R^{11}-O-CO-$, $R^{12}-O-CO-O-$, $R^{11}-CO-O-$, $(R^{11})_2N-CO-$, $R^{11}-CO-NR^{11}-$ vagy $R^{12}-S(O)_e-$ általános képletű csoport, ahol e értéke 1 vagy 2, illetve alkil-, aril-, alkenil- vagy alkinilcsoport, ahol adott esetben az alkilcsoport $R^{11}-O-$, $R^{11}-S-$, $(R^{11})_2N-$, vagy $R^{11}-O-CO-$ általános képletű csoporttal, az alkenilcsoport pedig halogénatommal, illetve $R^{12}-O-$ vagy $R^{11}-O-CO-$ általános képletű csoporttal szubsztituált;

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^{11} jelentése, több R^{11} esetében egymástól függetlenül, hidrogénatom, illetve alkil- vagy arilcsoport;

- R^{12} jelentése, több R^{12} esetében egymástól függetlenül alkil- vagy arilcsoport;
- T jelentése szén vagy nitrogénatom, illetve hidrogénatomot viselő szénatom, elfogadva, hogy ha T szénatomot jelent, akkor a hozzá kapcsolódó szaggatott vonalak valamelyike kettős kötést szimbolizál, és figyelmen kívül hagyjuk a szaggatott vonalat, ha T jelentése nitrogénatom vagy hidrogénatomot viselő szénatom; és
- Z jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve jelenthet egy hidrogénatomot és egy, az R^{10} szimbólumnak megfelelő csoportot együttesen, ha L jelentése oxigénatomot viselő nitrogénatom, vagyis egy N-oxid nitrogénatomja; vagy Ar^2 jelentése egy 5-tagú, aromás heterociklusos csoport; vagy T jelentése szénatom, illetve hidrogénatomot viselő szénatom -
- figyelemre méltó PAF-antagonista és antihisztamin hatást mutatnak.

Kiemelkedő jelentőségűek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek az (1.1) általános képlettel jellemezhetők, és a képletben az a, b, c, d, e, f, g, h, i, k, T, Z, L, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 szimbólumok az előzőekben megadott jelentőségűek.

Előnyös, ha a, b, c, d és e egymástól függetlenül metincsoportot vagy egy R^1 szubsztituenst viselő szénatomot, illetve f, g, h, i és k egymástól függetlenül metincsoportot vagy egy R^2 szubsztituenst viselő szénatomot jelent. Hasonlóképpen előnyös, ha az a, b, c, d, e, f, g, h, i és k szimbólumok egyike nitrogénatomot vagy oxigénatomot viselő nitrogénatomot, vagyis egy

N-oxidhoz tartozó nitrogénatomot jelent, míg a többi jelentése egymástól függetlenül metincsoport vagy R^1 szubsztituenst viselő szénatom a t gyűrű, és metincsoport vagy egy R^2 szubsztituenst viselő szénatom az s gyűrű esetében; azonfelül a fentiekben meghatározott lehetőségek közül is azt tartjuk kedvezőnek, ha a jelentése nitrogénatom vagy oxigénatomot viselő nitrogénatom, míg a b, c, d, e, f, g, h, i és k szimbólumok közül a t gyűrűhöz tartozók egymástól függetlenül metincsoportot vagy egy R^1 szubsztituenst viselő szénatomot, az s gyűrűhöz tartozók pedig metincsoportot vagy egy R^2 szubsztituenst viselő szénatomot jelentenek. Z előnyös jelentése oxigénatom, illetve, ha L oxigénatomot viselő nitrogénatomot, tehát egy N-oxid részét képező nitrogénatomot jelent, vagy T megfelelője szénatom - ez az előnyösebb -, illetve hidrogénatomot viselő szénatom, akkor Z másik, ugyancsak előnyös jelentése két hidrogénatom. Ha jelen van a molekulában, R^1 és R^2 jelentéseként egymástól függetlenül a korábban felsoroltak közül a halogénatomot, alkilcsoportot, illetve az $(R^{11})_2N$ - vagy $R^{11}-O$ - általános képletű csoportot, R^5 és R^6 jelentéseként pedig a már korábban felsoroltak közül és ugyancsak egymástól függetlenül a hidrogénatomot vagy alkilcsoportot tartjuk kedvezőnek. Hasonlóképpen ítéljük meg, ha R^8 és R^9 egyaránt hidrogénatomot jelent, míg R^7 előnyös jelentése hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metilcsoport, alkilcsoport, illetve $(R^{11})-O$ -, vagy $R^{11}-S$ - vagy $(R^{11})_2N$ - általános képletű csoport. Az r gyűrűt illetően előnyösnek tartjuk, ha az egy piridingyűrű, amelynek kapcsolódási pontja a molekula többi részéhez az L szimbólumot te-

kintve para-helyzetű, valamint még előnyösebb, ha az r gyűrű egy piridin-N-oxidból származtatható csoport.

A találmány szerinti vegyületek egyik különösen kiemelkedő jelentőségű körét az (1.2) általános képlettel jelölmezzük, amely általános képletben

- a jelentése metincsoport, nitrogénatom vagy egy N-oxid részét képező, tehát oxigénatomot viselő nitrogénatom;
- L jelentése nitrogénatom vagy oxigénatomot viselő nitrogénatom, vagyis egy N-oxid nitrogénatomja;
- R^1, R^2, R^3, R^4 és R^7 esetlegesen jelen levő, azonos vagy különböző szubsztituenseket jelentenek, amelyek egymástól függetlenül a következők lehetnek: halogénatom, trifluor-metil-, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, illetve R^{11} -O-, R^{11} -S- vagy $(R^{11})_2N$ - általános képletű csoport;
- R^{11} jelentése hidrogénatom, illetve alkil- vagy arilcsoport;
- T jelentése szén- vagy nitrogénatom, illetve hidrogénatomot viselő szénatom, és a szaggatott vonal kettős kötést jelez, ha T szénatomot jelent, de figyelmen kívül hagyjuk, ha T jelentése hidrogénatomot viselő szénatom vagy nitrogénatom; és
- Z jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve egyidejűleg egy hidrogénatom és egy R^{10} szubsztituens is lehet, ha L jelentése oxigénatomot viselő nitrogénatom, tehát egy N-oxid részét képező nitrogénatom, vagy T jelentése szénatom, illetve hidrogénatomot viselő szénatom.

Az (1.2) általános képlettel kapcsolatban előnyösnek tartjuk, ha L helyét oxigénatomot viselő nitrogénatom, vagyis

egy N-oxid nitrogénatomja foglalja el, T jelentése nitrogénatom, és így értelemszerűen a szaggatott vonalat figyelmen kívül hagyjuk. Előnyös lehet azonban az a jelentésváltozat is, amikor T szénatomot jelent, és a hozzá csatlakozó szaggatott vonalak valamelyike kettős kötést szimbolizál. Előnyösnek ítéljük továbbá az R^1 és R^2 szimbólumok hiányát, ami az előzőekben meghatározott (1.1) általános képletre visszautalva annyit tesz, hogy b, c, d és e, valamint f, g, h, i és k egyaránt metincsoportot jelentenek. R^3 és R^4 előnyös jelentése, ha egyáltalán jelen vannak a molekulában, egymástól függetlenül halogénatom, míg R^7 jelentéseként a hidrogénatomot tartjuk kedvezőnek. Előnyös továbbá, ha Z oxigénatomot jelent, és az L szimbólum a gyűrű kapcsolódási pontjához képest para-helyzetű.

A találmány szerinti vegyületek köréből kiválasztott, további, különösen kiemelkedő vegyületek az (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) és (1.7) általános képletűek.

Az (1.3) általános képletben az a, b, c, d, e, T, Z, L, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 szimbólumok az előzőekben meghatározott jelentésűek, az Ar^2 megfelelője pedig a (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m) és (n) általános képletű, 5-tagú, heterociklusos csoportok közül kerülhet ki, ahol Z^1 jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve egy R^{10} szubsztituenst viselő nitrogénatom, R^{10} jelentéseként ugyancsak a korábban megadottakat megengedve.

Az (1.4) általános képletben f, g, h, i és k, valamint T az előzőekben meghatározott jelentésűek, és a jelentése nitrogénatom vagy hidrogénatomot viselő szénatom.

Az (1.5) általános képletben f, g, h, i, k és T jelentése ugyancsak a korábban megadottak valamelyikével azonos, és T jelentése nitrogénatom vagy hidrogénatomot viselő szénatom.

Az (1.6) általános képletben az előzőekben megadottakat jelenthetik az a, b, c, d, e és T szimbólumok, Ar^2 jelentése pedig tienil-, tiazolil- vagy 1-metil-imidazol-2-il-csoport.

Végül az (1.7) általános képletben az a, b, c, d, e és T szimbólumok szintén az előzőekben meghatározott jelentésűek, és Ar^2 jelentése a tiazolil-, tienil- vagy 1-metil-imidazol-2-il-csoportok valamelyike lehet.

A fentiekben tárgyalt (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) és (1.7) általános képletekben az egyes szimbólumok előnyös jelentései a következők: az R^1 és R^2 szimbólumokra vonatkozóan egymástól függetlenül halogénatom, alkil- vagy trifluor-metil-csoport, illetve R^{11} -O-, R^{11} -S-, $(R^{11})_2N$ - általános képletű csoport; R^5 és R^6 vonatkozásában egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport; R^8 és R^9 egyaránt hidrogénatom; végül az R^7 szimbólumot illetően hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil- vagy alkilcsoport, illetve az R^{11} -O-, R^{11} -S-, $(R^{11})_2N$ - általános képletű csoportok valamelyike.

Kiemelkedő jelentőségűek a találmány szerinti vegyületek köréből a következők:

4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidino]-karbonil]-piridin-1-oxid,

4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidino]-karbonil]-piridin,

4-[[4-(difenil-metilén)-piperidino]-karbonil]-piridin-1-oxid,

4- [{4- (difenil-metil) -piperazin-1-il} -karbonil} -piridin-1-oxid,
4- [{4- [fenil- (4-klór-fenil) -metil] -piperazin-1-il} -karbonil] -
-piridin-1-oxid,
4- [{4- [(4-klór-fenil) - (2-piridil) -metil] -piperazin-1-il} -karbo-
nil] -piridin-1-oxid,
4- [{4- [(4-klór-fenil) - (2-piridil) -metilén] -piperidino} -metil] -
-piridin-1-oxid,
4- [{4- [fenil- (4-klór-fenil) -metil] -piperazin-1-il} -metil] -piri-
din-1-oxid,
4- [{4- [(4-klór-fenil) - (2-piridil) -metil] -piperazin-1-il} -me-
til] -piridin-1-oxid,
4- [{4- [(4-klór-fenil) - (2-tienil) -metil] -piperazin-1-il} -karbo-
nil] -piridin-1-oxid,
4- [{4- [(4-klór-fenil) - (2-tiazolil) -metil] -piperazin-1-il} -kar-
bonil] -piridin-1-oxid,
4- [{4- [(4-klór-fenil) - (2-tiazolil) -metilén] -piperidino} -karbo-
nil] -piridin-1-oxid,
4- [{4- [(4-klór-fenil) - (1-metil-imidazol-2-il) -metilén] -piperi-
dino} -karbonil] -piridin-1-oxid,
4- [{4- [(4-klór-fenil) - (1-metil-imidazol-2-il) -metilén] -piperi-
dino} -metil] -piridin-1-oxid,
4- [{4- [(4-klór-fenil) - (2-tienil) -metil] -piperazin-1-il} -metil] -
-piridin-1-oxid,
4- [{4- [fenil- (2-tienil) -metilén] -piperidino} -karbonil] -piridin-
-1-oxid,

4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tienil)-metilén]-piperidino]-karbo-
nill]-piridin-1-oxid,
4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metil]-piperazin-1-il]-me-
til]-piridin-1-oxid, és
4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-piperidino]-metil]-
-piridin-1-oxid,
valamint mindezen vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

A találmány továbbá eljárás gyógyszerkészítmény előállít-
ására, amely hatóanyagként az (1.0) általános képletű vegyü-
letek valamelyikét tartalmazza legalább egy gyógyszerészetileg
elfogadható vivőanyaggal kombinálva; azonfelül eljárás emlős
fajok egyedeinél az allergiás reakciók és/vagy gyulladásos be-
tegségek kezelésére, ami abból áll, hogy az ilyen célra alkal-
mas (1.0) általános képletű vegyületek valamelyikének haté-
kony mennyiségét a kezelésre szoruló egyed szervezetébe juttat-
juk, vagyis az (1.0) általános képletű vegyületek valamelyikét
az allergiás reakciók vagy gyulladásos folyamatok kezelésére al-
kalmas gyógyszerkészítmények előállításához használjuk fel.

A találmány szerinti vegyületek némelyike izomerek, példá-
ul enantiomerek vagy diasztereomerek formájában, valamint
konformerek formájában létezhet. Magától értetődőnek tartjuk,
hogy a találmány a tiszta izomerekre és az izomerek keveréke-
ire - beleértve a racém elegyeket is - egyaránt vonatkozik. U-
gyanígy vélekedünk az enol formákról is, ami alatt azt ért-
jük, hogy például a hidroxipiridinek az enol-oxo tautoméria
következtében piridonokként is létezhetnek, tehát az ilyen
csoport, például 2-hidroxipiridil-csoport van a molekulában,

akkor a tautomerek közül mindkettőt, azaz a 2(1H)-piridonból származtatható csoportot magában foglaló vegyületet is a találmány oltalmi körébe tartozónak mondjuk.

A találmány szerinti vegyületek azonfelül előfordulhatnak nem szolvatált vagy szolvatált formában is, a vízzel képzett addíciós vegyületeket, régebben használatos nevükön, a hidrátokat is beleértve, ilyen lehet például, amikor valamely vegyület 0,5 mól vízzel adduktot ad, azaz szemihidrátot képez. Általában kijelenthetjük, hogy a gyógyszerészetileg elfogadható oldószerekkel, például vízzel, etanollal vagy hasonlókkal képzett szolvátok a találmány célját tekintve teljesen egyenértékűek a vegyületek nem szolvatált formáival.

Ha a találmány szerint (1.0) általános képletű vegyületek képletében T jelentése szénatom, akkor a molekulában egy kettős kötésnek is kell lennie, ami különbözőképpen helyezkedhet el, és ebből adódóan az R^5 és R^6 szubsztituenseket hordozó gyűrűből az (o) vagy (p) vagy (q) általános képletű csoportok alakulhatnak ki, de rendszerint a kettős kötés a gyűrűn kívül helyezkedik el, bár a helyzetét bizonyos mértékben megszabják az R^5 és R^6 szimbólumoknak megfelelő szubsztituensek. Amint azt már az előzőekben is tárgyaltuk, az (1.0), (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) és (1.7) általános képletekben az Ar^1 és Ar^2 szimbólumokkal jelölt vagy azoknak megfelelő gyűrűk egy vagy több, itt a leírásban az előző részben meghatározott R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituenst hordozhatnak; ezeket általában feltüntetjük, vagy a szimbólumok értelmezéséből adódóan fogadjuk el a molekula részeként. Azoknál a vegyü-

leteknél, ahol egynél több ilyen szubsztituens van a molekulában, ezek a gyűrűszubsztituensek azonosak vagy különbözőek lehetnek, és bármilyen kombinációban tartalmazzák is a vegyületek a szubsztituenseket, mind a találmány részének tekintendők. Felhívjuk továbbá a figyelmet arra, hogy a képletekben az R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 szubsztituensek a gyűrűbe vezető vonallal vannak csatlakoztatva, jelezvén, hogy a kapcsolódási helyük a gyűrű bármely szubsztituálható atomja lehet. Így például az R^1 és R^2 szimbólumoknak megfelelő csoportok az (1.2) általános képletben a t gyűrű bármely szénatomjához, az R^3 és R^4 szimbólumoknak megfelelők pedig az s gyűrű bármely szénatomjához kapcsolódhatnak.

Az R^5 és R^6 szimbólumoknak megfelelő csoportok, amelyek azonos vagy különböző jelentésűek lehetnek, a képletben a piperidil-, piperidilidén- vagy pirazinilcsoportként jelen lévő gyűrű szubsztituensei, és ha hidrogénatomtól eltérő jelentésűek, a variációk számát az is növeli, hogy a gyűrű ugyanahhoz vagy különböző szénatomjaihoz kapcsolódhatnak. Például, ha R^5 és R^6 együttesen oxo- vagy tioxocsoportot jelent, akkor nyilvánvalóan ugyanahhoz a szénatomhoz kell kapcsolódniuk.

Itt a leírásban az N-oxidok ábrázolása, illetve megnevezése többféleképpen is előfordul. A képleteknél rendszerint N^+O^- alakban szerepel, de lehetséges, hogy valahol NO , $N \rightarrow O$ vagy $N-O$ jelölést használunk, míg a szövegben oxigénatomot viselő nitrogénatom, oxidocsoportot viselő nitrogénatom, N-oxidot képező csoport vagy N-oxid szerkezeti elem megnevezések a leggyakoribbak, és az ionos szerkezetnek megfelelően, a szabatos kémiai

nevekben, ha előfordul, a piridin-N-oxidből származtatható csoportot 1-oxido-piridil-csoportnak mondjuk, azzal a megjegyzéssel, hogy ezek az ábrázolások és megnevezések minden esetben ugyanazt a kémiai szerkezetet jelentik.

A képletekben a gyűrűk vagy gyűrűrendszerek belsejébe tartó vonalak mindig azt fejezik ki, hogy az adott kémiai kötés a szóban forgó gyűrű bármely szubsztituálható szénatomján létrejöhet.

A találmány szerinti vegyületek között szép számmal találunk olyanokat, amelyek molekulái helyettesítőként például karboxicsoportot, illetve fenolos, enolos vagy tautomer hidroxicsoportot viselnek, és így savas karakterűek. Ezekből a vegyületekből tehát gyógyszerészetileg elfogadható sókat, például nátrium-, kálium-, kalcium-, arany- vagy ezüstsót, valamint különböző, gyógyszerészetileg elfogadható aminosokkal - ilyenek az ammónia, az alkil-aminok, a (hidroxi-alkil)-aminok, az N-metil-glukamin és hasonlóak - képzett sókat állíthatunk elő, amelyek ugyancsak beletartoznak a találmány szerinti vegyületek körébe.

A találmány szerinti vegyületek közül jó néhány bázisos karakterű, és ezek szintén képezhetnek gyógyszerészetileg elfogadható sókat, például savaddíciós sókat. A piridinggyűrű nitrogénatomja rendszerint csak erős bázisokkal hajlamos sóképzésre, míg azok a vegyületek, amelyek bázikus szubsztitúenseket hordoznak, például aminocsoporttal szubsztituáltak, már gyenge savakkal is sókat képeznek. A sóképzésre alkalmas savakat tekintve meglehetősen széles választék áll rendelkezésre.

zésünkre, például sósav, kénsav, foszforsav, ecetsav, citrónsav, oxálsav, malonsav, szalicilsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, aszkorbinsav, maleinsav, metánszulfonsav és más jól ismert ásványi savak vagy karbonsavak jelentik azt a kört, amelyből kiválaszthatjuk a megfelelőt. A sókat leg-egyszerűbben a szokásos módon állíthatjuk elő, ami abból áll, hogy a szabad bázist a kiválasztott sav megfelelő mennyiségével valamilyen módon érintkezésbe hozzuk, és ennek eredményeképpen megképződik a kívánt só. A szabad bázist valamely sóból úgy kaphatjuk vissza, hogy a sót valamilyen bázis híg oldatával, például híg vizes nátrium-hidroxid-oldattal, kálium-karbonát-oldattal, ammónium-hidroxid-oldattal vagy nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük. A szabad bázisok a sóiktól általában bizonyos fizikai tulajdonságaik, például a poláris oldószerekben való oldhatóságuk tekintetében különböznek, más részéről azonban mind a savakkal, mind a bázisokkal képzett sók a találmány célját tekintve teljesen egyenértékűnek számítanak a megfelelő szabad, nem sóformában lévő vegyületekkel.

Mind a savakkal, mind a bázisokkal képzett sók esetében természetesen olyan sókról beszélünk, amelyek gyógyszerészeti felhasználásra alkalmasak, így magától értedődő, hogy ezeket ilyen célra a megfelelő szabad formákkal egyenértékűnek tekintjük, továbbá az is nyilvánvaló, hogy mindezen sók beletartoznak a találmány oltalmi körébe.

A leírásban, a találmány ismertetése kapcsán több olyan kifejezést is használunk, amelynek pontos értelmezését szük-

ségesnek látjuk megadni. Ha tehát az adott helyen eltérő meghatározás nem található, akkor az alább felsoroltak a következőket jelentik:

Alkilcsoport alatt - akkor is, ha bizonyos szubsztituen-
sek részét képezi, például egy alkoxi-, alkil-amino- vagy di-
alkil-amino-csoport alkilcsoportja - egyenes vagy elágazó lán-
cú, 1-12 szénatomos, előnyösen 1-6 szénatomos alkánokból szár-
maztatható csoportokat értünk.

A cikloalkilcsoport telített, karbociklusos vegyület-
ből származtatható csoport, amely 3-20, előnyösen 3-7 szén-
atomból állhat.

Az alkenilcsoport értelmezésünk szerint itt a leírásban
egy olyan egyenes vagy elágazó láncú, 2-12 szénatomos, előnyö-
sen 2-6 szénatomos szénhidrogénből származtatható csoport,
amelyben legalább egy szén-szén kettős kötés található. Hason-
lóképpen értelmezzük az alkinilcsoport megnevezését is, amely
tehát egy 2-12, illetve előnyösen 2-6 szénatomos, egyenes vagy
elágazó láncú szénhidrogénből származtatható csoportot jelent,
és ez a csoport legalább egy szén-szén hármas kötést foglal
magában.

Az arilcsoport - előnyösen fenil-, illetve szubsztituált
fenilcsoport - ahogy itt értelmezzük, 6-14 szénatomos karbo-
ciklusos csoport, amelyben mindenképpen található egy benz-
zolgyűrű, adott esetben kondenzált gyűrű formájában, és a-
melynek bármely szubsztituálható szénatomja viselheti a szabad
vegyértéket, vagyis kapcsolódási pont lehet a gyűrű és a mo-
lekula többi része között, továbbá a szóban forgó karbocik-

lusos csoport adott esetben szubsztituált is lehet, egy vagy több szubsztituenst megengedve az alábbiak közül: halogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxil-, fenoxil-, ciano-, cikloalkil-, alkenil-oxi-, alkinil-oxi-, merkaptó-, trifluor-fenil-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino- és nitrocsoport, illetve $R^{10}-O-CO-$ vagy $R^a-S(O)_p-$ általános képletű csoport, ahol p értéke 0, 1 vagy 2, és R^a jelentése alkil-, fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport.

Szubsztituált fenilcsoportként itt azokat a fenilcsoportokat nevezzük meg, amelyek képletében 1-3 hidrogénatom helyét azonos vagy különböző, az alábbiak közül egymástól függetlenül választható szubsztituens foglalja el: halogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxil-, fenoxil-, ciano-, cikloalkil-, alkenil-oxi-, alkinil-oxi-, merkaptó-, trifluor-metil-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino- vagy nitrocsoport, illetve $R^{10}-O-CO-$ vagy $R^a-S(O)_p-$ általános képletű csoport, ahol p értéke 0, 1 vagy 2, és R^a jelentése alkilcsoport.

Az 5-tagú, heterociklusos aromás csoport elnevezést itt azoknak a csoportoknak tartjuk fenn, amelyeknél a gyűrűben a kettős kötések száma kettő - ez egyaránt tartozhat az $-N=CH-$, $-N=N-$ vagy $-CH=CH-$ szerkezeti elemhez -, és legalább egy oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot, illetve R^{10} szubsztituenst viselő nitrogénatomot foglalnak magukban gyűrűtagként. Ezeknél az aromás heterociklusos csoportoknál a kapcsolódás helyét nem kötjük meg, az a gyűrű bármely szubsztituálható szénatomja lehet. Előnyösnek azokat az 5-tagú, heterociklusos aromás csoportokat tartjuk, amelyek az előző felsorolásban már szerepeltek.

Végül, a halogénatom meghatározás itt a leírásban egyaránt vonatkozhat klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomra.

Az itt következő részben pontokba szedve ismertetjük azokat az eljárásokat, amelyek alkalmazásával az (1.0) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk.

a) Egy (2.0) általános képletű vegyületet valamilyen kondenzálószer, például 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid (DEC), N,N'-karbonil-diimidazol (CDI) vagy N,N'-diciklohexil-karbodiimid jelenlétében összekapcsolunk egy (3.0) általános képletű vegyülettel, aminek eredményeképpen az (1.8) általános képletű vegyületet, vagyis egy olyan (1.0) általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z jelentése oxigénatom, kapunk. Az elmondottak illusztrálására szolgál az [A] reakcióvázlat.

A reagáltatást általában valamilyen inert oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy metilén-dikloridban, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük. Amennyiben kondenzálószerként N,N'-diciklohexil-karbodiimidet vagy 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot használunk, 1-hidroxibenzo-triazolt (HOBT) is adhatunk a reakcióelegyhez.

b) A [B] reakcióvázlaton megadottak szerint valamilyen bázis jelenlétében egy (2.0) általános képletű vegyületet egy (4.0) általános képletű vegyülettel - a képletben L^1 jelentése halogénatom vagy egy savanhidridet képező csoport, például $R'-CO-O-$ általános képletű csoport, ahol R' alkil- vagy arilcsoportot jelenthet - reagáltatunk, amikor is a reakciótermék szintén egy

(1.8) általános képletű vegyület, azaz egy olyan (1.0) általános képletű vegyület, amelynek a képletében Z jelentése oxigénatom. Bázisként használhatunk például piridint vagy trietil-amint.

A (4.0) általános képletű vegyületek előállítására jól ismert, a kémiai szakirodalomban részletesen tárgyalt eljárásokkal történhet a megfelelő (3.0) általános képletű vegyületekből. Az egyik ilyen eljárás szerint egy (3.0) általános képletű vegyületet valamilyen inert oldószerben oxalil-dikloriddal reagáltatunk, ekkor a kapott termék egy olyan (4.0) általános képletű vegyület, amelynek képletében L^1 jelentése klóratom.

c) Az (1.9) általános képlettel leírható (1.0) általános képletű vegyületeket, amint azt a [C] reakcióvázlat mutatja, közvetlenül egy (5.0) általános képletű, N-alkil-, előnyösen N-metil-piperidin- vagy piperazin-származékból állíthatjuk elő, ha azt egy (4.1) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

A reagáltatást célszerű valamilyen alkalmas nukleofil reagens, például lítium-jodid jelenlétében, valamilyen inert oldószerben, például toluolban, dioxánban vagy xilolban végezni. A (4.1) általános képletben L^1 valamilyen alkalmas kilepő csoportot, például halogénatomot vagy egy $R'-CO-O-$ általános képletű csoportot - a képletben R' jelentése a fenti - jelent. Adhatunk a reakcióelegyhez valamilyen, a célnak megfelelő bázist, és rendszerint melegítésre is szükség van. Tipikus esetben, az alkalmazott oldószer forráspontjától függően, a reagáltatás hőmérséklete az $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -tól $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő tartományba esik, előnyösen $100-175\text{ }^{\circ}\text{C}$.

d) Azokat az (1.0) általános képletű vegyületeket, amelyek az (1.10) általános képlettel jellemezhetők, a [D] reakcióvázlaton bemutatott módon a megfelelő (1.9) általános képletű vegyület oxidációjával állítjuk elő. Az oxidálást valamilyen alkalmas oxidálószerrel, inert oldószerben, például 3-klór-perbenzoesavval (MCPBA) metilén-dikloridban vagy hidrogén-peroxiddal ecetsavban, rendszerint -15 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük. Az eljárást csak korlátozottan, bizonyos meghatározott esetekben alkalmazhatjuk, mivel más, a molekulában jelen levő bázisos aminocsoport oxidációja is végbe-mehet. Az (1.9) általános képletű vegyületeket, amelyekkel kapcsolatban fontosnak tartjuk megemlíteni, hogy az egyébként L szimbólummal jelölt gyűrűtag itt nitrogénatom, az előzőekben ismertetett a), b) vagy c) eljárásokkal állíthatjuk elő.

e) Ha az előállítandó (1.0) általános képletű vegyület az (1.11) általános képlettel írható le, akkor legcélszerűbb azt az eljárást követni, miszerint az [E] reakcióvázlatnak megfelelően, egy (2.0) általános képletű, a nitrogénatomján szubsztituálatlan piperidinszármazékot egy megfelelő szubsztituált (6.0) általános képletű vegyülettel - a képletben J valamilyen kilépő csoportot, például halogénatomot, illetve mezil-oxi- vagy tozil-oxi-csoportot jelent - reagáltatunk.

A reagáltatást általában valamilyen inert oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy metilén-dikloridban, megfelelően megválasztott hőmérsékleten, rendszerint a reakcióelegy forráspontján, néha azonban alacsonyabb hőmérsékleten végezzük. Legtöbbször valamilyen bázis, például piridin vagy trietil-amin

is van jelen a reakcióelegyben, de előfordulhat, hogy a bázis jelenléte nem szükséges.

A megfelelően szubsztituált, (6.0) általános képletű piridinszármazékokat előállíthatjuk a megfelelő alkoholból, a szerves preperatív kémia jól ismert módszereivel. Így például, ha reagensként trietil-amin jelenlétében metánszulfonil-kloridot használunk, akkor a (6.0) általános képletben J jelentése mezil-oxi-csoport, viszont J brómatomot jelent, ha a reagens trifenil-foszfin és szén-tetrabromid.

f) Az (1.11) általános képlettel leírható (1.0) általános képletű vegyületeket vagy azok egy részét az [F] reakcióvázlatnak megfelelően, úgynevezett redukatív aminálással is előállíthatjuk, egy (2.0) általános képletű, a nitrogénatomján szubsztituálatlan piperidinszármazékból és egy (7.0) általános képletű, megfelelően szubsztituált piridinkarbaldehidből, illetve piridil-keetonból.

A reakció kivitelezése tipikus esetben egy R'-OH általános képletű poláris oldószerben, például metanolban vagy etanolban, adott esetben valamilyen vízmegkötő szer, például 3Å molekulaszita jelenlétében történhet. A reakcióelegyben szükséges valamilyen redukálószer, például nátrium-[ciano-trihidrido-borát] vagy csontszenes palládiumkatalizátor és hidrogén-gáz jelenléte, hogy a keletkező Schiff-bázis azonnal redukálódjon. A hőmérsékletet általában a 0 és 100 °C közötti tartományban tartjuk, az oldószertől, valamint a (7.0) általános képletű vegyülettől függően.

g) Az (1.0) általános képletű vegyületek egy bizonyos körét, azokat, amelyek az (1.12) általános képlettel jellemezhetők, előállíthatjuk a megfelelő, (1.8) általános képletű vegyületek - a képletben itt a Z szimbólum helyén oxigénatom áll - redukciójával, amint azt a [G] reakcióvázlaton bemutatjuk. Ha egy (1.8) általános képletű savamidot alkalmas redukálószerrel, például lítium-[tetrahydrido-aluminát]-tal vagy hasonló, a savamid kötést karbonilcsoportját redukálni képes redukálószerrel reagáltatunk, akkor a megfelelő (1.12) általános képletű vegyület keletkezik. Rendszerint a reagáltatást valamilyen inert oldószerben, például tetrahydrofuránban vagy dietil-éterben, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük. Az eljárás alkalmazhatóságának korlátot szab az a tény, hogy a molekulában nem lehet jelen olyan más funkciós csoport, például észtercsoport vagy oxocsoport, amely az adott körülmények között ugyancsak redukálna. A megfelelő szubsztituensekkel ellátott, (1.8) általános képletű savamidokat az előzőekben ismertetett eljárások valamelyikével állíthatjuk elő.

h) Az (1.13) általános képletű vegyületek - ezek olyan (1.0) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Z jelentése kénatom - előállításának legcélszerűbb módját a [H] reakcióvázlaton mutatjuk be. Eszerint egy (1.8) általános képletű vegyületet - ez egy olyan (1.0) általános képletű vegyület, amelynek képletében Z oxigénatomot jelent, - megfelelő, az oxocsoport tioxocsoporttá alakítására használatos reagenssel, például foszfor(V)-szulfiddal vagy Lawesson-reagenssel

reagáltatva kapjuk a kívánt terméket. A reakció általában magasabb hőmérsékleten, piridinben, toluolban vagy más, alkalmas oldószerben megy végbe, bár nem kizárt, hogy olykor alacsonyabb hőmérsékleten végezzük a reagáltatást.

A (2.0) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (8.0) általános képletű karbamátot savas hidrolízisnek vetünk alá, például vizes sósavval visszafolyatós hűtő alatt forralva a reakcióelegyet, és így módon eltávolítjuk a molekulából az $R''-O-CO-$ általános képletű - a képletben R'' jelentése alkilcsoport, szubsztituált alkilcsoport, például 1-klór-etil- vagy 2,2,2-triklór-etil-csoport, vagy arilcsoport - csoportot. A hidrolízis történhet egyébként bázisos körülmények között is, például vizes közegben, kálium-hidroxid vagy alkálifém-karbonátok jelenlétében, a reakcióelegy forralása közben. A folyamatot az [I] reakcióvázlat szemlélteti.

A (2.0) általános képletű vegyületek előállítását végezhetjük azonfelül úgy is, hogy a megfelelő (8.0) általános képletű vegyületet az R'' szimbólummal jelölt csoporttól függően - és ez teljesen nyilvánvaló a szerves kémiában jártas szakember számára - más, alkalmas reagensekkel reagáltatjuk, például fémorganikus vegyületekkel, így metil-lítiummal, ha R'' jelentése metilcsoport; redukáló reagensekkel, többek között fémcinkkel ecetsavban, ha R'' 2,2,2-triklór-etil-csoportot jelent; vízzel vagy valamilyen alkohollal, ha R'' 1-klór-etil-csoportot jelent; valamint hidrogéngázzal nemesfém-katalizátorok, például csontszénre

lecsapott palládium jelenlétében, ha R'' jelentése aralkil-csoport, mindenekelőtt benzilcsoport.

A (8.0) általános képletű vegyületeket az (5.0) általános képletű N-alkil-, előnyösen N-metil-piperidin- vagy -piperazin-származékokból állíthatjuk elő, követve a 4 282 233 és 4 335 036 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban, valamint a WO 88/03138 számon közölt nemzetközi szabadalmi bejelentésben a hasonló vegyületek előállításával kapcsolatban megadott eljárást. Eszerint, amint azt a [J] reakcióvázlat is mutatja, egy (5.0) általános képletű vegyületet valamilyen inert oldószerben, például toluolban, általában 50-100 °C-on a megfelelő alkil-(klór-formiát)-tal reagáltatunk, aminek eredményeképpen a kívánt (8.0) általános képletű vegyületet kapjuk.

Természetesen a szerves kémiában jártas szakember tisztában van vele, hogy az itt bemutatott eljárás csak egyike azoknak, amelyekkel egy (5.0) általános képletű vegyületet átalakíthatunk a megfelelő (2.0) általános képletű vegyületté. Például említhetjük mindjárt azt az eljárást, ami szerint egy (5.0) általános képletű vegyületet először foszgénnal, majd utána vizes savval reagáltatva, a megfelelő (2.0) általános képletű, a nitrogénatomján szubsztituálatlan piperidinszármazékot kapjuk. Eljárhatunk azonban úgy is - ezt az eljárást a [K] reakcióvázlat szemlélteti -, hogy egy (5.1) általános képletű vegyületet a Braun-reakciónál szokásos körülményeket teremtve cián-bromiddal reagáltatunk, és az így keletkezett (9.0) általános képletű nitrilt akár

bázikus, akár savas körülmények között a megfelelő (2.0) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk. Különösen akkor bizonyult előnyösnek ez az eljárás, amikor a piperidin- vagy piperazingyűrű szubsztituált.

A szakirodalomban az (5.0) általános képletű, vagy ilyen típusú vegyületek előállítására számos eljárást közölnek [lásd például a 2 739 968, 3 956 296, 4 032 642, 3 922 276 és 3 956 296 számú amerikai egyesült államokbeli, valamint a 113 226 számú európai szabadalmi leírásokat; továbbá Tetrahedron 44, 6197 (1988)]. Az alábbiakban röviden össze foglaljuk azokat a módszereket, amelyek közül néhányat magunk is alkalmaztunk az ilyen típusú kiindulási anyagok szintézise során.

Az e vegyületcsaládba tartozó, (5.2) általános képletű vegyületeket - ez esetben a képletben T helyén szénatom áll, amelyhez egy kettős kötés csatlakozik - többféle módon is előállíthatjuk.

Az egyik eljárás szerint - ezt mutatja az [L] reakcióvázlat - a megfelelő (10.0) általános képletű alkoholból indulunk ki, amelyet akár bázikus, akár savas körülmények között dehidratálunk. Ezt végezhetjük például polifoszforsavval, magasabb hőmérsékleten, 150-200 °C-on, de más savak, például a trifluor-metánszulfonsav vagy a kénsav is alkalmas reagensnek bizonyultak. Természetesen a reakció körülményeit, például a hőmérsékletet a (10.0) általános képletű vegyülettől, valamint az alkalmazott savtól függően kell megválasztanunk.

A (10.0) általános képletű alkoholokat, amint azt az [M] reakcióvázlat szemlélteti, egy (11.0) általános képletű vegyületből állíthatjuk elő, ha azt valamilyen inert oldószerben, például dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban egy (12.0) általános képletű fémorganikus vegyülettel, például Grignard-vegyülettel - ez esetben a képletben M egy X-Mg- általános képletű csoportot jelent, ahol X jelentése halogénatom - reagáltatjuk.

A reagáltatás során, ha szükséges, a reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, a megfelelő (10.0) általános képletű vegyületet a reakcióelegy megbontásával kapjuk. A (12.0) általános képletű fémorganikus vegyületek előállítására a megfelelő halogénszármazékból a szokásos módon történhet.

Az (5.2) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk továbbá az [N] reakcióvázlaton látható úton is egy (18.0) vagy (18.0) általános képletű, megfelelően szubsztituált aril-piridil-ketont egy (16.0) vagy (16.1) általános képletű megfelelően szubsztituált, metallált aromás vegyülettel reagáltatva. A reakciótermék egy (10.0) általános képletű alkohol, amelyet a már ismertetett módon alakíthatunk át a kívánt (5.2) általános képletű vegyületté. Rendszerint a reagáltatást valamilyen inert oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben, -78°C -tól akár a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérséklet-tartományban, tipikus esetben azonban 0°C -on végezzük. Ennél az eljárásnál a metallált aromás vegyületek széles választékát, például a Grig-

nard-vegyületeket is, amelyek képletében M a fentebb megadott jelentésű, használhatjuk reagensként.

Egész sor eljárást ismerünk a (11.0) általános képletű, különbözőképpen szubsztituált diaril-ketonok előállítására, és ezek közül a választás főleg az Ar^1 és Ar^2 szimbólumoknak megfelelő aromás vegyületek tulajdonságain, illetve az aromás gyűrűk szubsztituensein múlik. A szóban forgó vegyületeket előállíthatjuk például a Friedel-Crafts-féle acilezéssel, egy megfelelően szubsztituált (13.0) vagy (13.1) általános képletű savkloridból és egy megfelelően szubsztituált (14.0) vagy (14.1) általános képletű aromás vegyületből, amint az [0] reakcióvázlatból ez világosan kiderül. A reagáltatás során a szokásos körülményeket alkalmazzuk, mint bármely más Friedel-Crafts-reakció esetében, vagyis valamilyen inert oldószerben, valamilyen Lewis-sav, például alumínium-klorid jelenlétében végezzük az acilezést.

Egy másik, ismert eljárásváltozat szerint - ez a reakcióút is látható az [0] reakcióvázlaton - bázikus körülmények között állíthatjuk elő a kívánt (11.0) általános képletű vegyületet, éspedig oly módon, hogy egy megfelelően szubsztituált (16.0) vagy (16.1) általános képletű, metallált aromás vegyületet, például Grignard-vegyületet, amikor is M az előzőekben meghatározott jelentésű, egy megfelelően szubsztituált (15.0) vagy (15.1) általános képletű nitrillel reagáltatunk. Ez esetben a reagáltatást általában valamilyen aprotikus, vízmentes oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben, az oldószertől függően széles határok között vá-

lasztható, például 0 °C-tól a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérséklet-tartományban végezzük. Az elsődlegesen keletkező iminből a kívánt (11.0) általános képletű ketont egyszerű vizes hidrolízissel kapjuk.

Azokat a (11.0) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében Ar^2 jelentése 2-tiazolil-csoport vagy egy (r) általános képletű csoport, vagyis a (11.1) és (11.2) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk továbbá a [P] reakcióvázlaton látható szintézisutat követve is. A (11.1) és (11.2) általános képletű vegyületek előállítását a szakirodalomban is közzölték, a lelőhelyek a fenti sorrendben: J. Org. Chem. 53, 1748-1761 (1988) és Ann. Chem. 145-158 (1988).

Számos (5.2) általános képletű vegyület előállítható egy megfelelően szubsztituált (11.0) és egy megfelelően szubsztituált (17.0) általános képletű keton összekapcsolásával, alacsony oxidációs fokú titánvegyületeket használva kapcsolószerként [Tetrahedron 44, 6197 (1988)]. A reakció kivitelezése úgy történik, hogy a két keton, valamint titán(III)-klorid és lítium elegyét valamilyen poláris oldószerben, például dimetoxi-etánban, szobahőmérsékleten keverjük. Az (5.2) általános képletű vegyületek így történő előállítását a [Q] reakcióvázlat szemlélteti.

Több eljárást is ismerünk a különböző szubsztituenseket viselő (18.0) és (18.1) általános képletű piridil-aril-ketonok előállítására, és hogy melyiket választjuk ezek közül az jórészt az Ar^1 és Ar^2 szimbólumokkal jelölt aromás csoportok tulajdonságaitól, illetve a gyűrű szubsztituenseitől függ. Az

[R] szintézisvázlaton áttekinthetjük a lehetséges reakcióutakat. Például a megfelelően szubsztituált (19.0) általános képletű savkloridokból és a megfelelően szubsztituált (14.0) vagy (14.1) általános képletű aromás vegyületekből a Friedel-Crafts-féle acilezés körülményei között, vagyis valamilyen inert oldószerben, valamilyen Lewis-sav, például alumínium-klorid jelenlétében kivitelezve a reakciót, jutunk a kívánt vegyülethez. Egy másik eljárás szerint bázikus körülmények között állíthatjuk elő a kívánt terméket, amikor is egy metallált (16.0) vagy (16.1) általános képletű aromás vegyületet, például egy Grignard-reagenst - ekkor M jelentése a korábban megadott - egy (20.0) általános képletű, megfelelően szubsztituált nitrillel reagáltatunk. A reagáltatás ilyenkor általában valamilyen vízmentes, aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben, széles határok között megválasztható hőmérséklet-tartományban, de rendszerint 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten történik, azaz az oldószer kiválasztása egyben meghatározhatja a reagáltatás hőmérsékletét is. Az elsődlegesen keletkező iminből a kívánt (18.0) illetve (18.1) általános képletű piperidil-aril-ketont úgy kapjuk meg, hogy az imint vizes savban egyszerűen elhidrolizáljuk. Eljárhatunk azonfelül úgy is, hogy felcseréljük a reagenseket, vagyis egy (12.0) általános képletű metallált piperidinszármazékot reagáltatunk egy (15.0) vagy (15.1) általános képletű aromás nitrillel. Ez esetben is a fent megadott körülmények között végezzük a reagáltatást, és az elsődlegesen keletkező termék a megfelelő imin, amelynek a hidrolízise adja a várt

(18.0) vagy (18.1) általános képletű vegyületet.

A találmány szerinti eljárásnak azokat a köztitermékeit, amelyek képletében T jelentése hidrogénatomot viselő szénatom, és ehhez, a az Ar^1 és Ar^2 szimbólumokkal jelölt aromás csoportokat hídként összekötő szénatomhoz minden csoport egyes kötéssel kapcsolódik, ugyancsak több, az irodalomban közölt szintézisúton előállíthatjuk. Az itt következő részben ezekből ismertetjük a legalkalmasabbakat.

Amint azt a [S] reakcióvázlat mutatja, a (22.0) általános képletű vegyületeket - ha a képletben R''' jelentése metilcsoport, akkor tulajdonképpen egy (5.2) általános képletű vegyületről beszélhetünk - a megfelelő (21.0) általános képletű olefin katalitikus hidrogénezésével - a katalizátor lehet például platina, ródium, ruténium vagy hordozóra lecsapott palládium - állíthatjuk elő. Egy (21.0) általános képletű vegyületet például, amelynek képletében R''' jelentése metilcsoport, valamilyen inert oldószerben, esetleg metanolban vagy etanolban, 5 %-os csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogéngázzal reagáltatva, a kettős kötés redukálódik, és egy (22.0) általános képletű vegyület, illetve ha a képletben R''' jelentése metilcsoport, egy (5.3) általános képletű vegyület keletkezik.

A fenti eljárás egyik változataként, bizonyos, a szubsztituensek jellege által meghatározott esetben katalitikus hidrogénezéssel előállíthatjuk a megfelelő (22.0) általános képletű vegyületet akkor is, ha a (21.0) általános képletben R''' jelentése (s) általános képletű csoport vagy hidrogénatom, vagy-

is ha egy (1.0), illetve (2.0) általános képletű vegyületet redukálunk a fent megadottakkal azonos körülmények között.

Az (5.3) általános képlettel jellemezhető vegyületek előállítása a (10.0) általános képletű alkoholokból történhet, a hidroxicsoport különbözőképpen kivitelezett redukatív eltávolításával, amint azt a [T] reakcióvázlat mutatja. Ilyen eljárást ír le például Kishi [J. Am. Chem. Soc. 104, 4976 (1982)], aki a megfelelő (5.3) általános képletű vegyületeket úgy kapja, hogy egy (10.0) általános képletű vegyületet trietil-szilánnal reagáltat.

Az (5.3) általános képletű vegyületek előállítására egy harmadik eljárást szemléltet a [U] reakcióvázlat. Eszerint egy (12.0) általános képletű, megfelelően szubsztituált Grignard-reagenst vagy hasonló reakciókészségű metallált vegyületet egy (23.0) általános képletű vegyülettel - a képletben L^2 jelentése halogénatom vagy valamely más kilépő csoport - reagáltatunk. A reagáltatást általában valamilyen inert oldószerben, például dietil-éterben, toluolban vagy tetrahidrofuranban, -78 és +50 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Itt is meg van a lehetőség arra, hogy a reagenseket felcseréljük, és egy (24.0) általános képletű fémorganikus vegyületet, valamint egy (25.0) általános képletű vegyületet reagáltassunk, és ily módon állítsuk elő a kívánt (5.3) általános képletű köztiterméket.

A megfelelően szubsztituált (23.0) általános képletű vegyületek előállíthatók a (26.0) képletű alkoholokból a [V] reakcióvázlat szerint. E célból egy (23.0) általános képletű vegyületet valamilyen halogénezőszerrel vagy más, valamilyen alkal-

mas kilépő csoportot képező reagenssel reagáltatunk, attól függően, hogy milyen tulajdonságú a kiindulási alkohol, illetve, hogy milyen L^2 kilépő csoportot tartunk a legmegfelelőbbnek. Ha például klórvegyületet - a képletben L^2 jelentése klóratom - szándékozunk előállítani, akkor egyszerűen úgy járhatunk el, hogy a megfelelő (26.0) általános képletű alkoholt alkalmas inert oldószerben, például toluolban, valamilyen ismert klórozószerrel, például szulfinil-kloriddal, foszfor(V)-kloriddal, foszfor(III)-kloriddal vagy foszfor-triklorid-oxiddal kezeljük. Amennyiben a (23.0) általános képletben L^2 jelentése valamilyen más kilépő csoport, például mezil-oxi-, tozil-oxi- vagy (trifluor-metil)-szulfonyl-oxi-csoport, akkor a kiindulási vegyületként szolgáló alkoholt metánszulfonil-kloriddal, toluolszulfonil-kloriddal vagy trifluor-metánszulfonil-kloriddal reagáltathatjuk.

A (26.0) általános képletű vegyületek előállítása a legkülönbözőbb redukciós eljárásokkal történhet a megfelelő (11.0) általános képletű diaril-keetonokból, a [W] reakcióvázlattal szemléltetett módon. A redukálószer lehet például lítium-[tetrahydrido-aluminát], nátrium- vagy kálium-[tetrahydrido-borát], lítium és így tovább, attól függően, hogy a diarilketon milyen szubsztituenseket visel. Az oldószert rendszerint az alkalmazott redukálószer ismeretében, attól függően választjuk ki.

Az [X] reakcióvázlat a (26.0) általános képletű vegyületek további előállítási lehetőségeit mutatja be. Látható, hogy ha egy (28.0) vagy (28.1) általános képletű aldehidet egy (27.0) vagy (27.1) általános képletű fémorganikus vegyülettel -

a képletben M^1 jelentése X_2 -Mg- általános képletű csoport, ahol X_2 halogénatomot jelent, illetve lítiumatom, trialkil-szilil-csoport vagy hasonló - reagáltatunk, akkor a kívánt (26.0) általános képletű alkohol keletkezik.

A találmány szerinti eljárás köztitermékei közül a piperazinszármazékokat - ezek olyan vegyületek, amelyek képletében T jelentése nitrogénatom, és ez egyszeres kémiai kötéssel kapcsolódik a két arilcsoport között hídként jelen levő szénatomhoz - különböző, a szakirodalomban közölt módszerekkel állíthatjuk elő. Az itt következő részben a legelőnyösebb szintézisutakból ismertetünk néhányat.

A (29.0) általános képletű vegyületek legegyszerűbben az [Y] reakcióvázlaton látható módon állíthatók elő, egy megfelelően szubsztituált (30.0) általános képletű piperazinszármazék - a képletben R''' jelentése azonos a korábban megadottakkal - alkilezésével. Az alkilezőszer a megfelelő (23.1) általános képletű vegyület, amelynek képletében L^1 valamilyen kilépő csoportot, például halogénatomot, tozil-oxi- vagy metil-oxi-csoportot jelent. A reagáltatást rendszerint valamilyen inert oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy toluolban, tipikus esetben szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérséklet-tartományban végezzük. Történhet a reagáltatás valamilyen bázis, például trietil-amin vagy kálium-karbonát jelenlétében, de ezt bizonyos esetekben el is hagyhatjuk. Ha a (30.0) általános képletben R''' egy megfelelően szubsztituált nikotinoilcsoportot vagy piridil-metil-csoportot jelent, akkor az így kapott (29.0) általános képletű termék az

(1.0) általános képletű vegyületek egyike, ha viszont R''' hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent, akkor a keletkezett (29.0) általános képletű piperazinszármazékot a fentebb ismertett eljárások valamelyikével kell a kívánt (1.0) általános képletű vegyületté átalakítani.

Egy másik eljárásváltozat szerint azokat a (29.0) általános képletű piperazinszármazékokat, amelyek képletében R''' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, úgynevezett redukatív aminálással is előállíthatjuk a megfelelően szubsztituált (30.0) általános képletű piperazinszármazékból és egy (11.0) általános képletű diaril-ketonból. A reagáltatást tipikus esetben valamilyen poláris oldószerben, például metanolban vagy etanolban, adott esetben valamilyen vízmegkötő szer, például 3Å molekulaszita jelenlétében végezzük. A köztitermék itt egy iminiumsó, amelyet különböző redukálószerrel, például nátrium-[cianotrihidrido-borát]-tal vagy katalitikus hidrogénezéssel - a katalizátor lehet például csontszénre lecsapott palládium - a megfelelő (29.0) általános képletű piperazinszármazékká redukálunk. Az eljárást a [Z] reakcióvázlat szemlélteti.

A fentebb ismertett eljárások kivitelezése során, amint azt a szakterület ismerői bizonyára jól tudják, olykor kívánatos és/vagy elengedhetetlen, hogy bizonyos, itt a leírásban R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és így tovább szimbólumokkal jelölt csoportoknak a reagáltatás időtartamára védelmet biztosítsunk. A szokásos védőcsoportokról - az általunk használtakról is megmás, a szerves preparatív kémiával foglalkozó szakemberek által jól ismert, egyéb védőcsoportokról is - és azok alkalma-

zásáról T.W. Greene: "Protective Groups in Organic Synthesis" című, a John Willey and Sons (New York) kiadónál 1981-ben megjelent munkájából szerezhethetünk bővebb ismereteket. Példaként az 1. táblázatban felsorolunk néhányat a leggyakrabban előforduló védett csoportok közül (2. oszlop), megadva azt is, hogy milyen csoportok (1. oszlop) megvédését végezhetjük ebben a formában.

1. táblázat

A védendő csoport	A védett csoport
Karboxil	Alkoxi-karbonil-, (benzil-oxi)-karbonil-, fenoxi-karbonil-, $ \begin{array}{c} \text{O} - \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ - \text{C} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} - \text{CH}_2 \end{array} $
Imino	Alkanoil-imino-, (fenil-acetil)-imino-, benzoil-imino.
Karbonil	$ \begin{array}{c} \text{O} - \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\ = \text{C} \quad \quad \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} - \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array} $ $ \begin{array}{c} \text{O} - \text{CH}_2 \\ \diagup \\ = \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} - \text{CH}_2 \end{array} $
Hidroxi	2-Tetrahidropiramiloxi-, benzil-oxi-, metoxi-, (terc-butyl)-dimetil-szililoxi-.
-NHR, ahol R az oltalmi körbe eső valamilyen szubsztituens vagy aminocsoport.	-NR-(2-tetrahidropiranyl), -NR-CO-CF ₃ , -NR-COCH ₃ , -NR-benzil.
Amino	Szukcinimido-, (terc-butoxi-karbonil)- -amino)

Az 1. táblázatban megadottakon kívül más, a szintetikus kémiában ugyancsak jól ismert védőcsoportokat is alkalmazhatunk a találmány szerinti eljárás kivitelezése során. Miután a védőcsoportok betöltötték szerepüket, a reagáltatást követően ismert és általánosan alkalmazott eljárásokkal távolítjuk el azokat a molekulából.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek PAF-antagonista (PAF a vérlemezke aktiváló faktor angol nevének - platelet-activating factor - rövidítéséből származó, a szakirodalomban általánosan ismert és használt betűszű) és antihisztamin hatást mutatnak, következésképpen a vérlemezke aktiváló faktorról és/vagy a hisztaminnal valamilyen kapcsolatba hozható betegségek vagy rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók. Ilyenek például az allergiás betegségek, köztük az asztma, az allergiás orrnyálkahártya-gyulladás, a felnőttkori légzési elégtelenség szindrómaként ismert kóros állapot és a csalánkiütés, továbbá a gyulladásos betegségek, például a reumatoid arthritis és az osteoarthritis. A vérlemezke aktiváló faktor azonfelül fontos szerephez jut különböző élettani folyamatokban, például a vér-alvadásban, a simaizom-összehúzódnásban, különös tekintettel a tüdő szöveteire, az eozinofil kemotaxisban, az érfel-permeabilitásban és a neutrofil leukociták aktiválásában. Legújabbban bizonyítékot találtak arra nézve is, hogy a vérlemezke aktiváló faktornak kiemelten köze van a légúti túlérzékenységhez.

A találmány szerinti vegyületek PAF-antagonista tulajdonságainak kimutatására az alábbiakban ismertetendő, bevált farmakológiai tesztek alkalmaztuk. Ezeket a vizsgálati módszereket kiterjedten használják a PAF-antagonisták hatékonyságának meghatározására, és a szakemberek általánosan elfogadják az ezek alapján készült értékeléseket arra nézve, hogy egy adott hatóanyag milyen mértékig képes a vérlemezke aktiváló faktor biológiai hatását semlegesíteni. Az itt leírt kísérleti módszerek közül az in vitro vizsgálat egyszerű szűrővizsgálat, míg az in vivo teszt a vegyületek esetleges gyógyászati felhasználásához szolgáltat adatokat azáltal, hogy olyan modellen történik, ami a PAF-antagonisták klinikai alkalmazásának körülményeit imitálja.

a) In vitro vizsgálat: a vérlemezkek aggregációján alapuló mérés

A vérlemezke aktiváló faktor receptorok által közvetített módon váltja ki a vérlemezkek aggregációját, következésképpen a PAF-antagonista hatású vegyületek kiszűrésére egyszerű, kényelmes vizsgálati módszerként jöhet számításba a vérlemezke-aggregáció sebességének meghatározása. A vizsgálat menete a következő:

Egészséges férfiaktól vett 50 ml vérhez az alvadás megakadályozása végett 5 ml, 2 % dextrózt tartalmazó, 3,8 %-os nátrium-citrát-oldatot adunk. A vért 110 g-vel 15 percig centrifugáljuk, majd a felülúszóként kapott vérlemezben dús plazmát - az angol elnevezésből (platelet-rich plasma) származó, általánosan használt rövidítéssel: PRP - óvatosan átvisszük

egy polipropilén csőbe. Vérlemezkékben szegény plazmát - rövidítve: PPP, a platelet-poor plasma angol elnevezéséből - a vérlemezkékben dús plazmából kaphatunk, ha azt 2 percig 12 000 g-vel centrifugáljuk. A vérlemezkékben dús plazmát a vérvételtől számított 3 órán belül felhasználjuk.

A vérlemezke aktiváló faktort 1:1 térfogatarányú kloroform-metanol elegyben oldjuk úgy, hogy 2 mg/ml koncentrációjú oldatot kapjunk, majd az oldatot -70 °C-on tároljuk. Ebből az oldatból mérjük ki a szükséges mennyiséget, és egy polipropilén csőben, áramló nitrogéngázzal elpárologtatjuk az oldószert, vagyis a mintát beszáritjuk. A száraz mintához ezután annyi HEPES-konyhasó-BSA pufferoldatot [a pufferoldat összetétele: 25 mM HEPES, kémiai nevén N-(2-hidroxi-etil)-piperazin-N'-(2-etánszulfonsav); 1254 mM nátrium-klorid; 0,7 mM magnézium-klorid; és 0,1 % BSA = bovine serum albumin (borjúszérum-albumin); pH = 7,4] adunk, hogy 1 mM koncentrációjú oldatot kapjunk. Az oldatot ultrahang-fürdőben tartjuk 5 percig, majd az így elkészített törzsoldatot szükség szerint HEPES-konyhasó-BSA pufferoldattal hígítjuk. A további reagensek közül a kollagént és az adenzin-difoszfátot oldatban vásároljuk. A vizsgálandó anyagot először annyi dimetilszulfoxidban oldjuk, hogy 50 mM koncentrációjú oldatot kapjunk, majd ezt hígítjuk HEPES-konyhasó-BSA pufferoldattal a kívánt mértékben.

Ha a vérlemezkékben dús plazmához aggregációt kiváltó anyagot, például vérlemezke aktiváló faktort adunk, akkor bekövetkezik a vérlemezkek aggregációja. Ennek mértékét az

aggregométer számszerűsíteni képes azáltal, hogy méri és összehasonlítja a PPP és PRP fényátersztő képességét az infravörös tartományban. A mérésekhez egy kétcsatornás aggregométert használunk. A küvettákba 0,45 ml vérlemezékben dús plazmát mérünk be, és állandó keverés közben 37 °C-on tartjuk. 50 μ l, a vizsgálandó anyagot tartalmazó oldatot, illetve kontrollkísérlet esetén hatóanyag nélkül, ugyanilyen térfogatú vívőanyagot, vagyis oldószert adunk a PRP-hez és 2 percig inkubáljuk. Ezt követően a vérlemezke aktiváló faktor oldatából 10-15 μ l-t mérünk be, hogy annak végső koncentrációja $1-5 \times 10^{-8}$ M legyen. A kísérlet beállításakor, a különböző mérési sorozatokhoz a vérlemezék aggregációjának sebességét adott határok között tartjuk a PAF mennyiségének változtatásával. A PAF hozzáadása után addig folytatjuk az inkubálást amíg a plazma fényátersztő képesége maximumot ér el, ez rendszerint újabb két percet igényel. A vérlemezék aggregációjával párhuzamosan bekövetkező fényátersztő képesség növekedést számítógéppel regisztráljuk. A számítógép feldolgozza a fényátersztő képesség változásának adatait, kiszámítja a görbe meredekségét és megadja az aggregáció sebességét. A gátlás mértékét úgy kapjuk meg, hogy összehasonlítjuk a vizsgálandó hatóanyag jelenlétében, illetve a hatóanyag nélkül mért értékeket. A kísérletek során pozitív kontrollként az ismert PAF-antagonista hatású 11-(1-acetil-piperidin-4-ilidén)-6,11-dihidro-8-klór-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint használtuk.

Azokat a vegyületeket, amelyek a vérlemezke aktiváló fak-

tor által indukált aggregációt gátolták, ismételten megvizsgáltuk hasonló kísérleti körülmények között, de más vérlemezke-aggregációt kiváltó anyagot, például kollagént (0,2 mg/ml) vagy adenosin-difoszfátot (2 μ M) adva a plazmamintához. Így azokat a vegyületeket, amelyek az utóbbi vizsgálat során inaktívnak bizonyultak, úgy tekinthetjük, mint specifikusan PAF-antagonista hatóanyagokat. A vizsgálati eredményeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

b) In vivo vizsgálat: agonistával kiváltott hatás gátlása

A kísérletben spazmogén anyaggal bronchusgörcsöt váltunk ki tengerimalacokon. E célra hím, 450-550 g tömegű, a Charles River Breeding Laboratories tenyészetéből származó Hartley tengerimalacokat éjszakán át éheztetünk, majd a következő napon 0,9 ml intraperitoneálisan adott dialuretánnal (az oldat összetétele: 0,1 g/ml diallil-barbitursav; 0,4 g/ml etil-karbamid; és 0,4 g/ml uretán) elaltatjuk az állatokat, és a baloldali nyaki vénába a görcskeltő anyagok beadása céljából kanült helyezünk. Ugyancsak kanült helyezünk a kísérleti állatok légcsővébe, amelyen keresztül egy lélegeztető készülék segítségével, percenkénti 55-ös ütemben, 4 ml légzési térfogat mellett mesterségesen lélegeztetjük azokat. A légcsőbe helyezett kanült egy mellékágon összekötjük egy jelátalakítóval, miáltal folyamatosan mérhetjük a belélegeztetésnél fellépő nyomást. A hörgőbeszűkülés mértékét a nyomás növekedésének százalékaiban kifejezett értéke mutatja, amely általában a spazmogén anyag beadása után 5 percen belül maximumot ér el. A

bronchusgörcsöt intravénásan adott 10 $\mu\text{g/kg}$ hisztaminnal vagy 0,4 $\mu\text{g/kg}$, 0,25 % BSA-t tartalmazó izotóniás sóoldatban oldott vérlemezke aktiváló faktorról váltjuk ki, de minden egyes állat esetében csak egyetlen spazmogén anyagot alkalmazunk. A vizsgált vegyületeknek a bronchusgörcsöt kivédő hatását a belégzési nyomás növekedésére gyakorolt gátlás alapján határozzuk meg, és a kontrollcsoportéhoz viszonyítva %ban fejezzük ki. Az eredményeket a 2. táblázatban adjuk meg néhány, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületre vonatkozóan. Az első két vegyület a táblázatban ismert hatóanyag, az ezekkel kapott értékek összehasonlító adatként szerepenek.

A 2. táblázatban felsorolt hatóanyagok olyan (1.0) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 egyaránt hidrogénatomot jelent, L jelentése pedig oxigénatomot viselő nitrogénatom, vagyis egy N-oxid nitrogénatomja. A többi szimbólum jelentését a táblázatban adjuk meg, figyelembe véve, hogy ha T jelentése szénatom, akkor az kettős kötéssel kapcsolódik a két aromás csoportot hídként összekötő szénatomhoz, és ha T jelentése nitrogénatom, akkor a szóban forgó kémiai kötés egyszeres kötés.

2. táblázat

Ar ¹	Ar ²	T	Z	PAF-antagonista hatás (in vitro) IC ₅₀ (μM)	A hatóanyagok orális dózisainak kivédő hatása (in vivo) dózis	PAF %-os gátlás	Hisztamin dózis	%-os gátlás
11-[1-(Etoxi-karbonil)-piperidin-4-ilidén]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta [1,2-b] piridin				175	10 mg/kg	50	1 mg/kg	50
11-(1-Acetil-piperidin-4-ilidén)-6,11-dihidro-8-klór-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b] piridin				0,61	3 mg/kg	4	3 mg/kg	48
2-piridil-	4-klór-fenil-	C	0	0,5	3 mg/kg	100	3 mg/kg	0
fenil-	fenil-	C	0	3	3 mg/kg	44	3 mg/kg	0
fenil-	4-klór-fenil-	N	0	1	3 mg/kg	99	3 mg/kg	30
2-piridil-	4-klór-fenil-	C	H ₂	12	3 mg/kg	18	3 mg/kg	95
4-klór-fenil-	2-tienil	N	0	0,2	3 mg/kg	22		N.A.
4-klór-fenil-	2-tiazolil-	N	0	1	3 mg/kg	73	10 mg/kg	25

2. táblázat (Folytatás)

Ar ¹	Ar ²	T	Z	PAF-antagonista hatás (in vitro) IC ₅₀ (μM)	A hatóanyagok orális dózisainak kivédő hatása (in vivo) PAF dózis %-os gátlás	Hisztamin dózis %-os gátlás
4-klór-fenil-	1-metil-2- imidazolil-	C	0	2	N.A.	N.A.
4-klór-fenil-	1-metil-2- imidazolil-	C	H ₂	20	N.A.	N.A.
4-klór-fenil-	2-tienil-	N	H ₂	15	N.A.	N.A.
4-klór-fenil-	2-tiazolil-	N	H ₂	12	N.A.	N.A.
4-klór-fenil-	2-tienil-	C	0	0,5	N.A.	N.A.
4-klór-fenil-	2-tiazolil-	C	H ₂	35	N.A.	N.A.
4-klór-fenil-	2-tiazolil-	C	0	1	N.A.	N.A.

N.A. = nincs adat

A 2. táblázat adatiból látható, hogy az (1.0) általános képletű vegyületek különböző mértékű PAF-antagonista, illetve antihisztamin hatást mutatnak. Egyes vegyületeknél kifejezetten erős a PAF-antagonista, de gyengébb az antihisztamin hatás, míg más vegyületek erős antihisztamin hatásuk révén tűnnek ki, de gyengébb PAF-antagonistaként viselkednek. Találunk azonban a találmány szerinti vegyületek között olyanokat is, amelyek mind az PAF-antagonista hatás, mind az antihisztamin hatás tekintetében kiemelkedőnek bizonyultak, indokolt tehát, hogy a találmány oltalmi körét kiterjesszük ezen vegyületek gyógyászati felhasználására azokban az esetekben, amikor a klinikai kórkép alapján ilyen hatóanyagok alkalmazása szükségesnek látszik. Ha például a gyógykezeléshez olyan hatóanyagra van szükség, amely erős PAF-antagonista, de gyengébb antihisztamin hatást várunk el a készítménytől, akkor lehetősége van a kezelőorvosnak arra hogy ilyen típusú hatóanyagot tartalmazó készítményt válasszon, viszont ha mind a PAF-antagonista, mind az antihisztamin hatás tekintetében hatékony szert kíván alkalmazni a kezelőorvos, akkor ilyen is talál a találmány szerinti vegyületek között, csupán egy másik hatóanyagot tartalmazó készítménnyel kell a kezelést végeznie.

A gyógyszerkészítmények előállításához a találmány szerinti hatóanyagokat közömbös, gyógyszerészetileg elfogadható, szilárd vagy folyékony vivő-, hígító- és/vagy egyéb gyógyszerészeti segédanyagokkal dolgozzuk össze. A szilárd gyógyszerformák közül a porok, a tabletták, a diszpergálható granulátum, a kapszula, az ostyatok és a végbélkúp a legfontosabbak. Ezek közül

például a porok és tabletták hatóanyag-tartalma mintegy 5-70 % lehet. A gyógyszerészetben használatos szilárd vivőanyagokat a szakterület művelői jól ismerik, ezek közül példaként említhetjük a magnézium-karbonátot, a magnézium-sztearátot, a talkumot, a cukrot vagy a laktózt. A tabletták, a porok az osztyatok és a kapszula mint szilárd, általában egységnyi adagokra osztott gyógyszerformák, elsősorban orális alkalmazásra megfelelőek.

A végbélkúp előállításához alacsony olvadáspontú, viaszszerű anyagokat, például zsírsav-gliceridek és kakaóvaj keverékét használhatjuk, amelyet először megömlesztünk, majd egyenletesen eloszlatjuk benne a hatóanyagot, rendszerint addig keverve az ömledéket, amíg teljesen homogénné válik. Ezt a homogén olvadékot azután megfelelő méretű öntőformákba kiöntjük és hagyjuk lehűlni, miáltal megszilárdul.

A folyékony gyógyszerformák közül a legismertebbek az oldatok, a szuszpenziók és az emulziók. Példaként említhetjük a parenerlis injekcióként alkalmazható vizes vagy víz és propilénglikol elegyével készült oldatokat. A folyékony gyógyszerforma lehet azonfelül intranazális alkalmazásra szánt oldat is.

Az inhalációs, úgynevezett aeroszol készítmények a hatóanyagot oldat vagy szilárd, porformában tartalmazhatják, gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagként valamilyen inert, sűrített gáz használhatunk.

Előállíthatunk a találmány szerinti hatóanyagokból olyan szilárd formában kisserelt készítményeket is - ezeket porampullának nevezzük -, amelyeket közvetlenül a felhasználás előtt ala-

kítunk át orálisan vagy parenterálisan alkalmazható, folyékony gyógyszerformává, például oldattá, szuszpenzióvá vagy emulzióvá.

A találmány szerinti hatóanyagokat bejuttathatjuk a szervezetbe a bőrön át is, úgynevezett transzdermális készítmények, például krém, lemosóoldat, aeroszol és/vagy emulzió formájában alkalmazva azokat, vagy előállíthatunk a hatóanyagot valamilyen beágyazóanyagban vagy kis tartályban tartalmazó tapaszokat is, amelyek a gyógyszerészetben ilyen célra ismertek és általánosan elterjedtek.

A találmány szerinti hatóanyagok előnyös alkalmazási módjának az felel meg, ha orálisan adjuk azokat a páciensnek, és ugyancsak előnyös, ha a gyógyszerkészítménynek egységnyi dózist tartalmazó kiserelési formát választunk. Az ilyen gyógyszerformák célszerűn olyan egységekben adagolhatók, amely egységek a hatóanyagnak éppen a kívánt hatás eléréséhez szükséges mennyiségét tartalmazzák.

Az egységnyi dózist tartalmazó gyógyszerformáknál a hatóanyag-tartalom tág határok között változhat, és beállíthatjuk például 0,1 mg és 1000 mg közötti, illetve előnyösen 1 és 300 mg közötti értékre. A megfelelő dózist úgy állapíthatjuk meg, hogy a találmány szerinti hatóanyag aktivitását összehasonlítjuk más, ismert antihisztamin hatású vegyületek - ilyen például a 4 282 233 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közölt 11-[1-(etoxi-karbonil)-piperidin-4-ilidén]-6,11-dihidro-8-klór-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin - hatékonyságával.

A fentiekből láthatjuk tehát, hogy a találmány szerinti vegyületeket vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóit gyógyszerként alkalmazva, az adagok nagysága és az adagolás gyakorisága a kezelőorvos megítélésére van bízva, aki a döntését olyan tényezők figyelembevételével hozhatja meg, mint a páciens kora, fizikai állapota és testtömege, valamint a tünetek súlyossága. Ennek ellenére ajánlásként megadhatjuk, hogy tipikus esetben, orálisan alkalmazva napi 10 mg és 1500 mg közötti, előnyösen 10-1000 mg - rendszerint 2-4 részre osztott - dózisoktól várhatjuk a tünetek enyhülését. Ebben a dózistartományban a találmány szerinti hatóanyagok nem toxikusak.

A találmány szerinti eljárást az alábbiakban kiviteli példákon mutatjuk be, amelyek azonban semmiképpen nem lehetnek korlátozó érvényűek. Nyilvánvaló, hogy hasonló szerkezetű, a találmány oltalmi körébe tartozó vegyületek előállítása a szintézisutak mechanikus változtatásával a szakember kötelees tudását

nem haladja meg.

A kiindulási vegyületek előállítását hivatkozási példákban ismertetjük.

1. hivatkozási példa

- a) 4-[(4-Klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-1-(klór-formil)-piperidin előállítása 4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-1-metil-piperidinből
-

9,3 g (31,1 mmol), a 2 739 968 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban megadottak szerint előállított 4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-1-metil-piperidin 100 ml szén-tetrakloriddal készült oldatán szobahőmérsékleten foszgént buborékoltatunk keresztül 25 percig. Az elegyet ezután 2 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd meghígítjuk dietil-éterrel, és a levált csapadékot kiszűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva, vörösbarna olajként 8,4 g 4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-1-(klór-metil)-piperidint kapunk, a kitermelés 78 %.

- b) 4-[(4-Klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidin előállítása 4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-1-(klór-formil)-piperidinből

Bemérünk 7,3 g (21,0 mmol) fenti, az a) pontban leírtak szerint előállított 4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-1-(klór-formil)-piperidint és 100 ml 10 %-os vizes sósavat, majd az elegyet felmelegítjük 100 °C-ra és ezen a hőmérsékleten tartjuk 30 percig. Az oldatot ezután lehűtjük szobahőmérsékletre, meglúgosítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Az így kapott

4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidin barna olaj.

2. hivatkozási példa

a) α -(1-Metil-piperidin-4-il)- α -tienil-benzil-alkohol előállítása fenil-(2-tienil)-ketonból

490 g 4-klór-1-metil-piperidinből 7000 ml tetrahidrofuranban Grignard-reagenst készítünk, lehűtjük 0 °C-ra, és ezen a hőmérsékleten lassú ütemben hozzáadjuk 376 g fenil-(2-tienil)-keton 1200 ml vízmentes tetrahidrofurános oldatát. A reakcióelegyet éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószer egy részét elpárologtatjuk, és a maradékhoz 0 °C-on, lassú ütemben 2000 ml telített, vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk. Kloroformmal extraháljuk az elegyet, a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket először petroléterrel eldörzsöljük, majd a szilárd anyagot acetonitrilből átkristályosítjuk. Az így kapott 284 g α -(1-metil-piperidin-4-il)- α -(2-tienil)-benzil-alkohol cserszínű, kristályos termék, amelynek az olvadáspontja: 141-144 °C.

b) 4-[4-Fenil-(2-tienil)-metilén]-1-metil-piperidin előállítása α -(1-metil-piperidin-4-il)- α -(2-tienil)-benzil-alkoholból

Bemérünk 86,1 g (0,3 mol) α -(1-metil-piperidin-4-il)- α -(2-tienil)-benzil-alkoholt, 860 ml tömény, vízmentes ecetsavat és 170 ml tömény sósavat. A reakcióelegyet 2 óra hosszat gőzfürdőn melegítjük, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot

feloldjuk vízben, 50 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meg-lúgosítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist mossuk vízzel, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, végül vákuumban bepároljuk. Az így kapott 87,0 g barna olaj a 4-[fenil-(2-tienil)-metilén]-1-metil-piperidin.

c) 4-[Etoxi-karbonil-4-[fenil-(2-tienil)-metilén]-piperidin előállítás 4-[4-fenil-(2-tienil)-metilén]-1-metil-piperidinből

Bemérünk 66,10 g (0,6 mol) etil-(klór-formiát)-ot és 700 ml vízmentes benzolt, majd lassú ütemben hozzáadjuk 53,0 g (0,2 mol) fenti, a b) pontban leírtak szerint előállított 4-[4-fenil-(2-tienil)-metilén]-1-metil-piperidin 500 ml vízmentes benzollal készített oldatát. A reakcióelegyet éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vízre öntjük, a szerves részt elválasztjuk mossuk vízzel, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A barna olajként visszamaradó nyers-terméket petroléterrel eldörzsöljük, azután a szilárd anyagot hexánból átkristályosítjuk. Az így kapott 58,0 g, 79-83 °C-on olvadó kristályos termék az 1-(etoxi-karbonil)-[4-fenil-(2-tienil)-metilén]-piperidin.

d) 4-[Fenil-(2-tienil)-metilén]-piperidin előállítás 1-(etoxi-karbonil)-4-[fenil-(2-tienil)-metilén]-piperidinből

77,0 g (0,234 mol) fenti, a c) pontban leírtak szerint kapott 1-(etoxi-karbonil)-4-[fenil-(2-tienil)-metilén]-piperidinhez hozzáadjuk 77,0 g (1,37 mol) kálium-hidroxid 2000 ml etanollal készült oldatát, majd a reakcióelegyet éjszakán át

visszafolyató hűtő alatt forraljuk, azután vákuumban bepároljuk, a maradékot vízben felvesszük és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, végül vákuumban bepároljuk. A visszamaradó világosbarna olaj a kiindulási vegyület és a termék elegyének bizonyult, ezért 75,0 g (1,34 mol) kálium-hidroxid propanolos oldatával visszafolyató hűtő alatt forraljuk ismét egy éjszakán át, majd vákuumban elpárologtatjuk az oldószert, a párlási maradékot vízben felvesszük és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves oldószeres részt elválasztjuk, mossuk vízzel, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó világosbarna olajat előbb eldörzsöljük, majd petroléterből átkristályosítjuk, aminek eredményeképpen 49,0 g fehér kristályos anyagként kapjuk a 4-[fenil-(2-tienil)-metilén]-piperidint. A termék olvadáspontja: 67-69 °C.

3. hivatkozási példa

a) 4-Klór- α -(2-piridil)-benzil-alkohol előállítás (4-klór-fenil)-(2-piridil)-ketonból

33,0 g (15,2 mmol) (4-klór-fenil)-(2-piridil)-ketont feloldunk 1500 ml metanolban, majd 0 °C-on, kis részletekben 18,0 g (476 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adunk az oldathoz. A reakcióelegyet ezután lassan hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, éjszakán át keverjük, majd nátrium-kloriddal telített jeges vízre öntjük és kloroformmal extraháljuk a terméket. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk,

szűrjük és vákuumban bepároljuk. A párlási maradék világosbarna olaj, amely állás közben megszilárdul. Ezt a nyersterméket di-izopropil-éterből átkristályosítva 32,0 g 4-klór- α -(2-piridil)-benzil-alkoholt kapunk fehér kristályok formájában, a kitermelés 97 %.

Lényegében ugyanilyen módon eljárva, de a szakirodalomban [J. Org. Chem. 53, 1748-1761 (1988)] közölt eljárással előállított (4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-ketonból kiindulva állítjuk elő a 4-klór- α -(2-tiazolil)-benzil-alkoholt, amelynek az olvadáspontja: 83-86 °C, ha a terméket metilén-diklorid és petroléter elegyből kristályosítjuk át.

b) 2-(α ,4-diklór-benzil)-piridin előállítása előállítása
(4-klór- α -(2-piridil)-alkoholból)

32,0 g (146 mmol) fenti, az a) pontban leírtak szerint kapott 4-klór- α -(2-piridil)-benzil-alkohol 400 ml vízmentes benzollal készült oldatához lassú ütemben hozzáadunk 20,0 g (168 mmol) szulfinil-kloridot. A reakcióelegyet az adagolás befejeztével hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 3 óra hosszat keverjük, majd hűtés közben 50,0 g (494 mmol) trietil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután újabb 30 percig keverjük, majd szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot vákuumban desztilláljuk, a forráspontja: 66,6 Pa (0,5 mmHg) nyomáson 134-136 °C. Az így kapott 18,0 vörös olaj a 2-(α ,4-diklór-benzil)-piridin, a kitermelés 52 %.

Lényegében azonos módon eljárva, de 4-klór- α -(2-piridil)-benzil-alkohol helyett 4-klór- α -(2-tiazolil)-benzil-alkoholt reagáltatva, 2-(α ,4-diklór-benzil)-tiazolt kapunk.

c) 1-(Etoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazin előállítás 2-(α ,4-diklór-benzil)-piridinből és 1-(etoxi-karbonil)-piperazinból

Bemérünk 11,7 g (74,0 mmol) 1-(etoxi-karbonil)-piperazint, 7,95 g vízmentes nátrium-karbonátot és 400 ml vízmentes xilolt, az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk, miközben lassú ütemben beadagoljuk 18,0 g (75,6 mmol) 2-(α ,4-diklór-benzil)-piridin 150 ml vízmentes xilollal készült oldatát. Az adagolás végeztével további 40 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk a reakcióelegyet, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, és vizes sósavval extraháljuk. A vizes extraktumot ezután ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk és a terméket kloroformmal extraháljuk. Ez utóbbi szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó barna olaj állás közben megszilárdul, ezt a szilárd terméket acetonitrilből kristályosítjuk át, aminek eredményeképpen 6,5 g kristályos 1-(etoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazint kapunk.

A kitermelés 24 %.

d) 1-[(4-Klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazin előállítás 1-(etoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazinból

2,50 g (6,95 mmol) fenti, a c) pontban leírtak szerint előállított 1-(etoxi-karbonil)-4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazinhoz 250 ml 18 %-os vizes sósavat adunk, az elegyet 3 napon át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, vizes nátrium-hidroxid-oldattal

meglúgosítjuk, és háromszor egymást követően metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 4-5 % ammóniával telített metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal eluálva az oszlopot. Az így kapott 1,68 g olaj az 1-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazin, a kitermelés 84 %.

4. hivatkozási példa

1-[(4-Klór-fenil)-(2-tiazolil)-metil]-piperazin előállítása 2-(α ,4-diklór-benzil)-tiazolból

0,5 g, a 3. hivatkozási példa b) pontjában leírtak szerint előállított 2-(α ,4-diklór-benzil)-tiazol 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 2,12 g piperazint adunk 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldva. Az elegyet nitrogén-gáz alatt, 25 °C-on keverjük 18 óra hosszáig, majd bepároljuk, a párlási maradékot tömény ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk és metilén-dikloriddal, valamint etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres fázist magnézium-szulfát lett szárítjuk, szűrjük, majd az oldószeret elpárologtatjuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid, metanol és ammónium-hidroxid 98:1,8:0,2 térfogatarányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a 1-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metil]-piperazin.

5. hivatkozási példa

a) 4-[(4-Klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-1-metil-piperidin előállítása 4-klór- α -(1-metil-piperidin-4-il)- α -(2-tiazolil)-benzil-alkoholból

2,0 g lényegében a 2. hivatkozási példa a) pontjában leírtak szerint előállított 4-klór- α -(1-metil-piperidin-4-il)- α -(2-tiazolil)-benzil-alkoholt feloldunk 10 ml ecetsav és 2 ml ecetsavanhidrid elegyében, az oldatot felmelegítjük mintegy 100 °C-ra, majd ezen a hőmérsékleten, lassú ütemben beadagolunk 2 ml acetyl-kloridot. A reakcióelegyet ezután visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 2 óra hosszáig, majd lehűtjük, 5 ml vízzel meghígítjuk, végül az ecetsavat elpárolgatatjuk. A párlási maradékot 50 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meg-lúgosítjuk és metilén-dikloriddal extraháljuk, majd a szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, aktív szénen tartalmazó, diatomaföldből készített szűrőágyon megszűrjük és bepároljuk. A visszamaradó anyagot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 20:80 térfogatarányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a 4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-1-metil-piperidin, amelynek a tömegspektruma: m/z 304 (M^+).

b) 4-[(4-Klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-1-[(2,2,2-tri-klór-etoxi)-karbonil]-piperidin előállítása 4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-1-metil-piperidinből

Bemérünk 1,03 g a fenti a) pontban leírtak szerint előállított 4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-1-metil-pi-

peridint 40 ml vízmentes benzolt és 0,1 g kálium-karbonátot, az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk, miközben hozzáadunk 3,00 g (2,2,2-triklór-etil)-(klór-formiát)-ot. Ezt követően további 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk az elegyet, majd lehűtjük és bepároljuk. A párlási maradékot feloldjuk metilén-dikloridban, vízzel és hígított, vízes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen a címben megnevezett vegyületet kapjuk. A termék metilén-diklorid és petroléter elegyéből átkristályosítva 141-145 °C-on olvad.

c) 4-[(4-Klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-piperidin előállítása 4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil]-piperidinből

1,39 g, a fent leírtak szerint előállított 4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-1-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil]-piperidin 20 ml ecetsavval készült oldatához 0,85 g cinkport adunk. Az így kapott elegyet felmelegítjük 80 °C-ra és 2 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd lehűtjük, a maradék cinkport kiszűrjük, azután a szűrőt ecetsavval és vízzel mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítve bepároljuk, majd a párlási maradékot 50 %-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az összeöntött szerves oldószeres extraktumot magnézium-szul-

fát felett szárítjuk, szűrjük, majd elpárologtatjuk az oldószert, és a visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metanol és etil-acetát 9:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a 4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-piperidin, amely olaj, és amelynek a tömegspektruma: m/z 290 (M^+).

Lényegében az 5. hivatkozási példa a)-c) pontjaiban megadott eljárást követve állítjuk elő 4-klór- α -(1-metil-imidazol-2-il)- α -(1-metil-piperidin-4-il)-benzil-alkoholból a 4-[(4-klór-fenil)-(1-metil-imidazol-2-il)-metilén]-piperidint amelynek a metil-protonjai az NMR-spektrumban 3,34 ppm-nél jelennek meg; továbbá 4-klór- α -(1-metil-piperidin-4-il)- α -(2-tienil)-benzil-alkoholból a 4-[(4-klór-fenil)-2-tienil)-metilén]-piperidint.

6. hivatkozási példa

4-(Klór-metil)-piridin-1-oxid-hidroklorid előállítás

Erélyes keverés közben, lassú ütemben 6,4 ml szulfinil-kloridot adunk 10 g 4-(hidroxi-metil)-piridin-1-oxidhoz. Először a szilárd anyag oldatba megy, majd a reakcióelegye melegszik, gáz fejlődik, végül a keletkezett termék megszilárdul. A lehűlt szilárd anyagot szűrőre gyűjtjük, hexánnal mossuk, azután 40 °C-on vákuumban megszáritjuk. Az így kapott termék a 4-(klór-metil)-piridin-1-oxid-hidroklorid.

1. példa

4-[(4-[(4-Klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidino)-karbonil]-piridin-1-oxid előállítás 4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidinből

Bemérünk 364 mg (1,28 mmol), az 1. hivatkozási példa b) pontjában leírtak szerint előállított 4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidint, 193 mg (1,39 mmol) izonikotinsav-N-oxidot és 15 ml vízmentes metilén-dikloridot. Az elegyet argongáz alatt lehűtjük 0 °C-ra, hozzáadunk 362 mg (1,89 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot és 170 mg 1-hidroxi-benzo-triazol-hidrátot, majd eltávolítjuk a jeges fürdőt, és hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni. 1,5 órányi reagáltatás után az elegyet metilén-dikloriddal meghígítjuk, egymást követően kétszer vízzel, valamint egyszer nátrium-klorid-oldattal mossuk, azután a szerves oldószeres részt szűrjük és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 5% metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal eluálva az oszlopot. Az így kapott 505 mg 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidino]-karbonil]-piridin-1-oxid fehér, üvegszerű termék, amelynek a tömegspektruma (FAB): m/z 406 ($M+1$)⁺. A kitermelés 97 %.

2. példa

4-[[4-(Difenil-metilén)-piperidino]-karbonil]-piridin-1-oxid előállítása 4-(difenil-metilén)-piperidinből

Bemérünk 263 mg (1,05 mmol), az irodalomban közöltek szerint [Tetrahedron 44, 6197 (1988)] előállított 4-(difenil-metilén)-piperidint, 190 mg (1,37 mmol) izonikotinsav-N-oxidot és 15 ml vízmentes metilén-dikloridot. Az elegyet argon-

gáz alatt lehűtjük 0 °C-ra, és hozzáadunk 300 mg (1,57 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot, valamint 142 mg (1,05 mmol) 1-hidroxi-benzo-triazol-hidrátot. Ezt követően eltávolítjuk a jeges fürdőt, a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 1 órával később metilén-dikloriddal meghígítjuk, kétszer vízzel és egyszer telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves oldószeres részt nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk, majd a visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal eluálva az oszlopot. Az így kapott 353 mg olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 91 %.

A termék további tisztítását metilén-diklorid és diizopropil-éter elegyéből történő átkristályosítással végezzük, amikor is 151-152 °C-on olvadó, fehér, kristályos anyagot kapunk.

Tömegspektrum (CI): m/z 371 ($M+1$)⁺.

3. példa

4-{{[4-(Difenil-metil)-piperazin-1-il]-karbonil}}-piridin-1-oxid előállítása 1-(difenil-metil)-piperazinból

Bemérünk 2,01 g (8,04 mmol) 1-(difenil-metil)-piperazint, 1,11 g (7,98 mmol) izonikotinsav-N-oxidot, 1,11 g (8,21 mmol) 1-hidroxi-benzo-triazol-hidrátot és 40 ml vízmentes metilén-dikloridot. Az elegyet nitrogéngáz alatt lehűtjük 0 °C-ra, majd hozzáadunk 1,62 g (10,2 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot 40 ml metilén-dikloridban oldva. Ezt követően lassan hagyjuk szobahőmérsékletre me-

legedni a reakcióelegyet, majd 5 óra elteltével 10 % tömeg-koncentrációjú, vizes nátrium-dihidrogén-foszfát-oldatra öntjük és metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves oldószeres részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 5 % ammóniával telített metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen a kívánt terméket kapjuk, és ezt még metilén-diklorid, etil-acetát és diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk. Az így kapott 1 fehér, 168-170 °C olvadáspontú, kristályos anyag a 4-{{4-(difenil-metil)-piperazin-1-il}-karbonil}-piridin-1-oxid. Tömegspektrum (CI): m/z 374 $(M+1)^+$. A kitermelés 34 %.

Lényegében az itt bemutatott eljárással, 1-(difenil-metil)-piperazin helyett a megfelelő kiindulási anyagot reagáltatva állítjuk elő a következő vegyületeket:

1-[fenil-(4-klór-fenil)-metil]-piperazinból a 4-{{4-[fenil-(4-klór-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-karbonil}-piridin-1-oxidot, amely üvegszerű termék, a tömegspektruma (CI): m/z 408 $(M+1)^+$;

1-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazinból a 4-{{4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazin-1-il}-karbonil}-piridin-1-oxidot, amely üvegszerű termék, a tömegspektruma (FAB): m/z 409 $(M+1)^+$;

1-[(4-klór-fenil)-(2-tienil)-metil]-piperazinból a 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tienil)-metil]-piperazin-1-il]-karbonil]-piridin-1-oxidot, amelynek a tömegspektruma: m/z 414 $(M+H)^+$;

1-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metil]-piperidinből a 4-{4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metil]-piperazin-1-il}-karbonil-piridin-1-oxidot, amelynek a tömegspektruma : m/z 415 $(M+H)^+$;

1-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-piperidinből a 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-piperidino}-karbonil-piridin-1-oxidot, amely aceton és hexán elegyből átkristályosítva 207-209 °C-on olvad;

1-[(4-klór-fenil)-(1-metil-imidazol-2-il)-metilén]-piperidinből a 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(1-metil-imidazol-2-il)-metilén]-piperidino}-karbonil]-piridin-1-oxidot, amelynek a tömegspektruma: m/z 409 $(M+H)^+$;

4-[fenil-(2-tienil)-metilén]-piperidinből a 4-[[4-[fenil-(2-tienil)-metilén]-piperidino}-karbonil]-piridin-1-oxidot, amely üvegszerű termék, a tömegspektruma (CI): m/z 377 $(M+1)^+$; és

4-[(4-klór-fenil)-(2-tienil)-metilén]-piperidinből a 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tienil)-metilén]-piperidino}-karbonil]-piridin-1-oxidot, amely üvegszerű termék, a tömegspektruma (FAB): m/z 411 $(M+1)^+$;

4. példa

4-[(4-[(4-Klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidino)-metil]-piridin-1-oxid előállítás 4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidinből

129 mg (1,03 mmol) 4-(hidroxi-metil)-piridin-1-oxid, 290 μ l (2,06 mmol) trietil-amin és 10 ml vízmentes metilén-diklorid 0 °C-ra hűtött elegyéhez nitrogéngáz alatt hozzáadunk előbb 80 μ l (1,55 mmol), majd 25 perccel később további 40 μ l (0,78 mmol) metánszulfonil-kloridot. Még 10 percig keverjük az elegyet, majd egy fecskendő segítségével az egészet átvisszük egy lombikba, amelybe előzőleg bemérünk 292 mg (1,03 mmol), az 1. hivatkozási példa b) pontjában leírtak szerint előállított 4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidint, 90 mg (1,04 mmol) lítium-bromidot és 140 mg (1,05 mmol) lítium-jodidot. A reakcióelegyet 5,5 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd ráöntjük 1,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldatra és egymást követően háromszor metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a visszamaradó anyagot úgy tekintjük, mintha [(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidin lenne, és pontról pontra az itt leírtak szerint reagáltatjuk. A reakcióelegyet azután ismét ráöntjük 1,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldatra, háromszor egymás után metilén-dikloriddal extraháljuk, majd a szerves oldószeres extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat kétszer

egymást követően flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 6-8 % ammóniával telített metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal eluálva az oszlopot. Az így kapott 118 mg 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidino]-metil]-piridin-1-oxid üvegszerű termék, amelynek a tömegspektruma (FAB): m/z 392 ($M+1$)⁺. A kitermelés 29 %.

5. példa

4-[[4-[Fenil-(4-klór-fenil)-metil]-piperazin-1-il]-metil]-piridin-1-oxid előállítás 1-[fenil-(4-klór-fenil)-metil]-piperazinból

Bemérünk 871 mg (6,97 mmol) 4-(hidroxi-metil)-piridin-1-oxidot, 2,00 ml (10,5 mmol) trietil-amint és 60 ml metilén-dikloridot, az elegyet lehűtjük 0 °C-ra, majd ezen a hőmérsékleten, nitrogéngáz atmoszférában, mintegy 25 perc alatt beadagolunk 790 µl (10,2 mmol) metánszulfonil-kloridot. 10 perc múlva 606 mg (6,98 mmol) lítium-bromidot, majd 2,00 g (7,00 mmol) 1-[fenil-(4-klór-fenil)-metil]-piperazint adunk a reakcióelegyhez, azután 4 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, lehűtjük, végül ráöntjük 1,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldatra, és a terméket egymást követően háromszor metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk háromszor egymás után, eluensként 2-5 % ammóniával telített metanolt tartalmazó metilén-dikloridot

használva. Az így kapott 1,42 g 4-[(4-[fenil-(4-klór-fenil)-metil]-piperazin-1-il)-metil]-piridin-1-oxid üvegszerű anyag, amelynek a tömegspektruma (FAB): m/z 394 ($M+1$)⁺. A kitermelés 51 %.

6. példa

4-[(4-[(4-Klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazin-1-il)-metil]-piridin-1-oxid előállítás 1-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazinból

358 mg (2,87 mmol) 4-(hidroxi-metil)-piridin-1-oxid, 951 mg (2,87 mmol) szén-tetrabromid és 20 ml vízmentes metilén-diklorid elegyéhez szobahőmérsékleten, nitrogéngáz alatt 744 mg (2,87 mmol) trifenil-foszfint adunk. 45 percnyi reagáltatás után beadagoljuk 504 mg (1,75 mmol), a 3. hivatkozási példa d) pontjában leírtak szerint előállított 1-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazin 5 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatát, valamint hozzáadunk 400 μ l (2,87 mmol) trietil-amint a reakcióelegyhez, és folytatjuk a reagáltatást további 5,75 órán át. Ezt követően a reakcióelegyet 1,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldatra öntjük és háromszor egymás után metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk, majd a párlási maradékot egymást követően kétszer flashkromatográfiás eljárással tisztítjuk, először 4 % ammóniával telített metanolt, 36 % metilén-dikloridot és 60 % acetonitrilt tartalmazó oldószereleggyel eluálva az oszlopot, másodszor pedig 2-3 % ammóniával telített metanolt tartalmazó metilén-

-dikloridot alkalmazva eluensként. Az így kapott 289 mg üvegszerű termék a 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazin-1-il]-metil]-piridin-1-oxid, amelynek a tömegspektruma (FAB): m/z 395 $(M+1)^+$; a kitermelés 42 %-a a számítottnak.

Lényegében azonos módon eljárva állítjuk elő 1-[(4-klór-fenil)-(1-metil-imidazol-2-il)-metilén]-piridinből a 4-[[4-(4-klór-fenil)-(1-metil-imidazol-2-il)-metilén]-piperidino]-metil]-piridin-1-oxidot, amelynek a tömegspektruma: m/z 395 $(M+H)^+$.

7. példa

4-[[4-[(4-Klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-piperidino]-metil]-piridin-1-oxid előállításához 4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-piperidinből

Bemérünk 0,22 g 4-(klór-metil)-piridin-1-oxid-hidrokloridot, 0,22 g trietil-amint és 10 ml metanolt, az elegyet jeges fürdővel hűtjük, miközben hozzáadjuk 0,26 g 4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-piperidin 10 ml metanollal készített oldatát. Ezt követően a reakcióelegyet 18 óra hosszáig hagyjuk keveredni 25 °C-on, majd a metanolt elpárologtatjuk. A párlási maradékot tömény ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk, metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen, nitrogéngázzal megnyomatva tisztítjuk, az eluens metanol és metilén-diklorid (8 %) elegye. Az így kapott 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-piperidino]-metil]-piridin-1-oxid

tömegspektruma: m/z 398 $(M+H)^+$.

Lényegében a 7. példában bemutatott eljárással, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő vegyületeket:

1-[(4-klór-fenil)-(2-tienil)-metil]-piperazinból a 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tienil)-metil]-piperazin-1-il]-metil]-piridin-1-oxidot, amelynek a tömegspektruma: m/z 400 $(M+H)^+$; és
1-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metil]-piperazinból a 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metil]-piperazin-1-il]-metil]-piridin-1-oxidot, amelynek a tömegspektruma: m/z 401 $(M+H)^+$.

A következő példákban a találmány szerinti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítását mutatjuk be. Bár itt hatóanyag alatt a 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidino]-karbonil]-piridin-1-oxidot értjük, ez semmiképpen nem jelentheti a gyógyszerkészítményekre vonatkozóan a találmány oltalmi körének korlátozását, mivel ugyanezen receptekben a hatóanyag bármely (1.0) általános képletű vegyület lehet.

8. példa

Tabletta előállítása

Egy tabletta mg-ban megadva az alábbi összetevőket tartalmazza:

Hatóanyag	100	500
Laktóz, USP minőségű	122	113
Kukoricakeményítő, élelmiszer minőségű, tisztított vízzel készült		
10 %-os pépként	30	40
Kukorica keményítő, élelmiszer minőségű	45	40
Magnézium-sztearát	3	7
Összesen:	300	700

A hatóanyagot és a laktózt alkalmas keverőberendezésben 10-15 percig keverjük, majd a keményítőpéppel granuláljuk. A nedves granulátumot, ha szükséges, áttörjük egy durva, 0,63 cm lyukméretű szitán, majd megszáritjuk. Ha kell, a száraz granulátumot átszitáljuk, majd a szilárd kukoricakeményítőt hozzáadva ismét 10-15 percig keverjük. Ezt követően adjuk a granulátumhoz a magnézium-sztearátot, majd újabb 1-3 percnyi keverés után, tablettázógépen a keverékből megfelelő méretű és tömegű tablettákat préselünk.

9. példa

Kapszula előállítása

Egy kapszula mg-ban megadva az alábbi összetevőket tartalmazza:

Hatóanyag	100	500
Laktóz, USP minőségű	106	123
Kukoricakeményítő, élelmiszer minőségű,	40	70
Magnézium-sztearát, gyógyszerészeti minőségű	7	7
Összesen:	250	700

A hatóanyagot és a laktózt és a kukoricakeményítőt megfelelő keverőberendezésben mintegy 10-15 perccel alatt alaposan összekeverjük. Hozzáadjuk a keverékhez a magnézium-sztearátot, és további 1-3 percig folytatjuk a keverést, majd az így kapott alapanyagot alkalmas gépi berendezésben két egymásba csúszatható részből álló, keményszelatin kapszulába töltjük.

A fenti kiviteli példákban megadott előíratok a találmány szerinti eljárás egy bizonyos megvalósítási módját mutatják be, és teljesen nyilvánvaló, hogy a kémiában jártas szakember az itt leírtaktól eltérő módosításokat és variációkat is alkalmazhat, mindazonáltal ezek, a találmány lényegét nem érintő változatok vagy variációk szintén beletartoznak a találmány oltalmi körébe.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (1.0) általános képletű vegyületek - beleértve a gyógyszerészetileg elfogadható sókat vagy szolvatált formákat is -, amelyek képletében, illetve a szubsztituenseket leíró általános képletekben

Ar¹ jelentése (a) általános képletű csoport, ahol az a, b, c, d és e szimbólumok vagy mindegyike metincsoportot, illetve egy R¹ szubsztituenst viselő szénatomot jelent, vagy azok egyikének jelentése nitrogénatom, amelyhez adott esetben oxigénatom kapcsolódik, vagyis egy N-oxid nitrogénatomja, és csak a többi jelent metincsoportot, illetve egy R¹ szubsztituenst viselő szénatomot;

Ar² jelentése (b) általános képletű csoport, ahol az f, g, h, i és k szimbólumok vagy mindegyike metincsoportot, illetve egy R² szubsztituenst viselő szénatomot jelent, vagy azok egyikének jelentése nitrogénatom, amelyhez adott esetben oxigénatom kapcsolódik, vagyis egy N-oxidhoz tartozó nitrogénatom, és csak a többi jelentése metincsoport, illetve egy R² szubsztituenst viselő szénatom; vagy

Ar² jelentése 5-tagú, aromás, heterociklusos csoport, amely csoportban a gyűrű legalább egy oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot, illetve egy R¹⁰ szubsztituenst viselő nitrogénatomot foglal magában;

L jelentése nitrogénatom, amely adott esetben oxigénatomot

- visel, vagyis egy N-oxid nitrogénatomja;
- R^1 és R^2 jelentése azonos vagy különböző lehet, és egymástól függetlenül jelenthet halogénatomot, trifluor-metil-, nitro-, ciano-, aril- vagy alkinilcsoportot, R^{11} -O-, R^{11} -S-, R^{11} -CO-, $(R^{11})_2N$ -, R^{11} -CO-O-, R^{11} -O-CO-, R^{12} -O-CO-O-, $(R^{11})_2N$ -CO-, R^{11} -CO-NR¹¹- vagy R^{12} -S(O)_e- általános képletű csoportot, ahol e értéke 1 vagy 2, alkilcsoportot, amely adott esetben R^{11} -O-, R^{11} -S-, $(R^{11})_2N$ - vagy R^{11} -O-CO- általános képletű csoporttal, valamint alkenilcsoportot, amely adott esetben halogénatommal, illetve R^{12} -O- vagy R^{11} -O-CO- általános képletű csoporttal szubsztituált; azonfelül az (a) általános képletű t gyűrű két szomszédos szénatomjához kapcsolódó két R^1 együttesen és/vagy a (b) általános képletű s gyűrű két szomszédos szénatomjához kapcsolódó két R^2 együttesen kondenzált benzolgyűrűt is jelenthet;
- R^5 és R^6 jelentése, azonos vagy különböző jelentést megengedve, egymástól függetlenül hidrogénatom, aril- vagy alkilcsoport, amely alkilcsoport adott esetben $(R^{11})_2N$ -, R^{11} -O-, vagy R^{11} -S- általános képletű csoporttal szubsztituált; azonfelül
- R^5 és R^6 együttesen, ugyanahhoz a szénatomhoz kapcsolódva jelenthet oxo- vagy tioxocsoportot;
- R^7 , R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, nitro- vagy cianocsoport, R^{11} -O-, R^{11} -CO-, R^{11} -S-, $(R^{11})_2N$ -, R^{11} -O-CO-, R^{12} -O-CO-O-,

R^{11} -CO-O-, $(R^{11})_2N$ -CO-, R^{11} -CO-NR¹¹- vagy R^{12} -S(O)_e-

általános képletű csoport, ahol e értéke 1 vagy 2, illetve alkil-, aril-, alkenil- vagy alkinilcsoport, ahol adott esetben az alkilcsoport R^{11} -O-, R^{11} -S-, $(R^{11})_2N$ -, vagy R^{11} -O-CO- általános képletű csoporttal, az alkenilcsoport pedig halogénatommal, illetve R^{12} -O- vagy R^{11} -O-CO- általános képletű csoporttal szubsztituált;

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^{11} jelentése, több R^{11} esetében egymástól függetlenül, hidrogénatom, illetve alkil- vagy arilcsoport;

R^{12} jelentése, több R^{12} esetében egymástól függetlenül alkil- vagy arilcsoport;

T jelentése szén vagy nitrogénatom, illetve hidrogénatomot viselő szénatom, elfogadva, hogy ha T szénatomot jelent, akkor a hozzá kapcsolódó szaggatott vonalak valamelyike kettős kötést szimbolizál, és figyelmen kívül hagyjuk a szaggatott vonalat, ha T jelentése nitrogénatom vagy hidrogénatomot viselő szénatom; és

Z jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve jelenthet egy hidrogénatomot és egy, az R^{10} szimbólumnak megfelelő csoportot együttesen, ha L jelentése oxigénatomot viselő nitrogénatom, vagyis egy N-oxid nitrogénatomja; vagy Ar² jelentése egy 5-tagú, aromás heterociklusos csoport; vagy T jelentése szénatom, illetve hidrogénatomot viselő szénatom.

2. Az 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az (1.1) általános képlettel jellemezhetők, és a képletben az a, b, c, d, e,

f, g, h, i, k, T, Z, L, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 szimbólumok valamint a szaggatott vonal jelentése az 1. igénypontban megadottakkal azonos.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az (1.3) általános képlettel jellemezhetők, és a képletben az a, b, c, d, e, T, Z, L, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 és R^9 szimbólumok, valamint a szaggatott vonal az 1. igénypontban meghatározott jelentésűek, Ar_2 megfelelője pedig a (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m) és (n) általános képletű, 5-tagú, heterociklusos csoportok közül kerülhet ki, ahol Z^1 jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve egy R^{10} szubsztituens viselő nitrogénatom, R^{10} jelentéseként az 1. igénypontban megadottakat megengedve.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az (1.4) általános képlettel jellemezhetők, és a képletben az f, g, h, i, k és T szimbólumok, valamint a szaggatott vonal az 1. igénypontban meghatározott jelentésűek, a jelentése pedig nitrogénatom vagy metincsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az (1.5) általános képlettel jellemezhetők, és a képletben az f, g, h, i, k és T szimbólumok valamint a szaggatott vonal az 1. igénypontban meghatározott jelentésűek, a jelentése pedig nitrogénatom vagy metincsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az (1.6) általános képlettel jellemezhetők, és a képletben az a, b, c, d, e és T szimbólumok, valamint a szaggatott vonal az 1. igénypontban meghatározott jelentésűek, Ar^2 jelentése pedig 2-tiazolil-,

2-tienil- vagy 1-metil-imidazol-2-il-csoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek az (1.7) általános képlettel jellemezhetők, és a képletben az a, b, c, d, e és T szimbólumok, valamint a szaggatott vonal az 1. igénypontban meghatározott jelentésűek, Ar^2 jelentése pedig 2-tienil-, 2-tiazolil- vagy 1-metil-imidazol-2-il-csoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül a következők:

4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidino]-karbonil]-piridin-1-oxid,

4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidino]-karbonil]-piridin,

4-[[4-(difenil-metilén)-piperidino]-karbonil]-piridin-1-oxid,

4-[[4-(difenil-metil)-piperazin-1-il]-karbonil]-piridin-1-oxid,

4-[[4-[fenil-(4-klór-fenil)-metil]-piperazin-1-il]-karbonil]-piridin-1-oxid,

4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazin-1-il]-karbonil]-piridin-1-oxid,

4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metilén]-piperidino]-metil]-piridin-1-oxid,

4-[[4-[fenil-(4-klór-fenil)-metil]-piperazin-1-il]-metil]-piridin-1-oxid,

4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-piridil)-metil]-piperazin-1-il]-metil]-piridin-1-oxid,

4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tienil)-metil]-piperazin-1-il]-karbonil]-piridin-1-oxid,

4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metil]-piperazin-1-il]-karbonil]-piridin-1-oxid,
 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-piperidino]-karbonil]-piridin-1-oxid,
 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(1-metil-imidazol-2-il)-metilén]-piperidino]-karbonil]-piridin-1-oxid,
 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(1-metil-imidazol-2-il)-metilén]-piperidino]-metil]-piridin-1-oxid,
 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tienil)-metil]-piperazin-1-il]-metil]-piridin-1-oxid,
 4-[[4-[(fenil)-(2-tienil)-metilén]-piperidino]-karbonil]-piridin-1-oxid,
 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tienil)-metilén]-piperidino]-karbonil]-piridin-1-oxid,
 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metil]-piperazin-1-il]-metil]-piridin-1-oxid, és
 4-[[4-[(4-klór-fenil)-(2-tiazolil)-metilén]-piperidino]-metil]-piridin-1-oxid,
 valamint mindezen vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

9. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 1. igénypont szerinti vegyületek valamelyikét tartalmazza gyógyszerészetileg elfogadható vivő-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinált formában.

10. Eljárás emlős fajok egyedei allergiás vagy gyulladásos betegségeinek kezelésére, azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelésre szoruló egyednek az 1. igénypont szerinti vegyületek vala-

melyikét allergiaellenes hatóanyagként, illetve gyulladásgátlóként hatékony mennyiségben adjuk.

11. Az 1.igénypont szerinti vegyületek felhasználása allergiás vagy gyulladásos betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállításához.

12. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (2.0) általános képletű vegyületet valamilyen kondenzálószer jelenlétében egy (3.0) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, aminek eredményeképpen a megfelelő (1.8) általános képletű vegyület keletkezik; vagy

b) egy (2.0) általános képletű vegyületet valamilyen bázis jelenlétében egy (4.0) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amikor is a kapott termék a megfelelő (1.8) általános képletű vegyület; vagy

c) egy (5.0) általános képletű vegyületet egy (4.1) általános képletű vegyülettel reagáltatva egy (1.9) általános képletű vegyületté alakítunk; vagy

d) egy (1.9) általános képletű vegyületet valamilyen oxidálószerrel reagáltatva egy (1.10) általános képletű vegyületté oxidálunk; vagy

e) egy (2.0) általános képletű vegyületet egy (6.0) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, aminek eredményeképpen egy (1.11) általános képletű vegyületet kapunk: vagy

f) egy (2.0) általános képletű vegyületet valamilyen redukálószer jelenlétében egy (7.0) általános képletű vegyülettel



reagáltatunk, aminek eredményeképpen a megfelelő (1.11) általános képletű vegyület keletkezik; vagy

g) egy (1.8) általános képletű vegyületet alkalmas redukálószerrel egy (1.12) általános képletű vegyületté redukálunk; vagy

h) egy (1.8) általános képletű vegyületet az oxocsoport tioxocsoporttá alakításához használatos reagensek valamelyikével reagáltatunk, aminek eredményeképpen egy (1.13) általános képletű vegyületet kapunk;

figyelembe véve, hogy a fenti általános képletekben az Ar^1 , Ar^2 , T, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} és L szimbólumok, valamint a szaggatott vonal az 1. igénypontban meghatározott jelentésűek, L^1 és J pedig kilépő csoportot jelentenek.

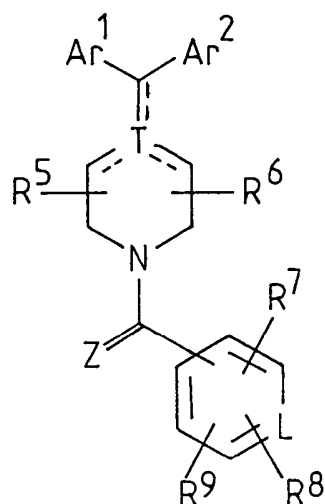
A meghatalmazott

Ráthonyi Zoltán
szabadalmi ügyvivő
az S.B. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3723, Fax: 153-3664

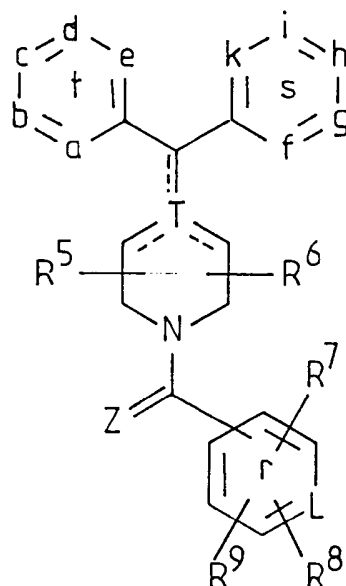
Buzásné Nagy Zsuzsa + 12 rajztoldal

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

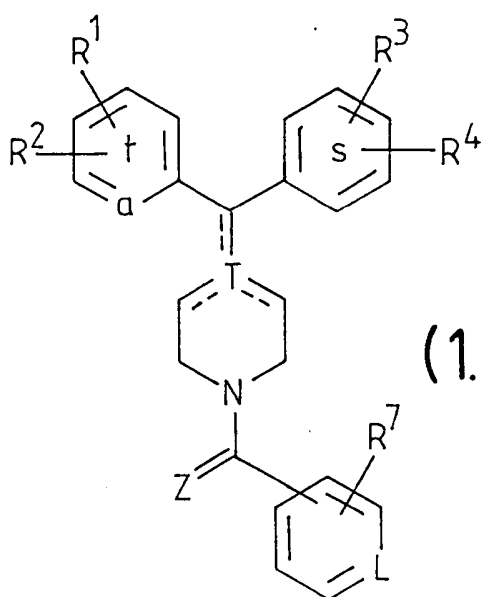
6881



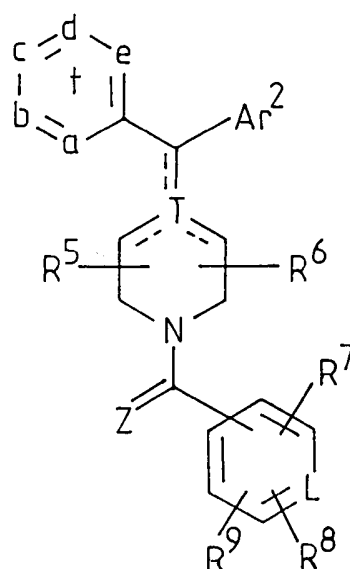
(1.0)



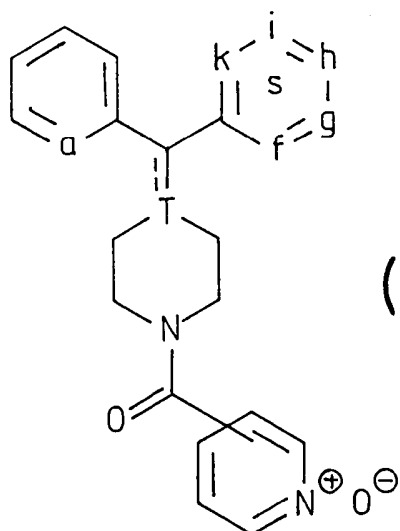
(1.1)



(1.2)



(1.3)



(1.4)