

2143/92

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

37073

2-Amino-pirimidin-4-karboxamid-származékok, eljárás e
vegyületek és e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

SYNTHELABO, Párizs, Franciaország

A bejelentés napja: 1992. június 26.

Elsőbbsége: 1991. június 27. (91.07939) Franciaország

61749

K I V O N A T

A találmány szerint előállított új vegyületek (I) általános képletében n értéke 2 vagy 3, X jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom vagy metoxicsoport, R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R¹ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R² jelentése alkil-, hidroxil-alkil-, hidroximetoxi-alkil-, dimetoxi-alkil-, 2-amino-szulfonil-etil-, 2-metilszulfonil-etil-, 2-metilszulfonil-amino-etil-csoport, a nitrogénatomján adott esetben szubsztituált amino-karbonilmetil-csoport, adott esetben szubsztituált fenil-etil-csoport, pirimidinil-amino-alkil- vagy aril-karbonil-amino-alkil-csoport, vagy R¹ és R² a közbezárt nitrogénatommal együtt piperidin-, morfolin-, tio-morfolin- vagy piperazingyűrűt alkot, amelyek nitrogénatomjukon adott esetben szubsztituálva lehetnek. A vegyületek az α_1 -adrenerg receptorok antagonistái.

A. S.

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT

37073

A

61749

2143/92

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

NSL0, (071) 403/12
(071) 239/42
(071) 403/13
(071) 404/14
(071) 404/12
(071) 405/14
(071) 405/12
(071) 417/14
A61K 31/505

2-Amino-pirimidin-4-karboxamid-származékok, eljárás e
vegyületek és e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

SYNTHELABO, Párizs, Franciaország

A bejelentés napja: 1992. június 26.

Elsőbbsége: 1991. június 27. (91.07939) Franciaország

Feltalálók:

Pascal GEORGE vegyész, St Arnoult en Yvelines,

Philippe MANOURY vegyész, Verrières le Buisson,

Benoit MARABOUT vegyész, Massy,

Jacques FROISSANT vegyész, Morée,

Jean-Pierre MERLY vegyész, Sceaux, Franciaország

75169-3708 BÉ

Elsőbbség
írásban nem
szerezhető

A találmány tárgya 2-amino-pirimidin-4-karboxamid-származékok, eljárás e vegyületek és e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol

n értéke 2 vagy 3,

X jelentése egy vagy több hidrogénatom, fluoratom, klóratom vagy metoxicsoport,

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R² jelentése

- 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- 2-3 szénatomos hidroxil-alkil-csoport,
- 2-3 szénatomos hidroxil-metoxil-alkil-csoport,
- 2-3 szénatomos dimetoxil-alkil-csoport,
- 2-amino-szulfonil-etil-csoport,
- 2-metil-szulfonil-etil-csoport,
- 2-metil-szulfonil-amino-etil-csoport,
- egy -CH₂-CO-NY₁Y₂ általános képletű csoport, ahol Y₁ és Y₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- egy -(CH₂)₂-Ar általános képletű csoport, ahol Ar jelentése adott esetben egy vagy több metoxil- vagy amin-szulfonil-csoporttal helyettesített fenilcsoport,
- egy (1) vagy egy vagy több (tautomer) általános képletű csoport, ahol m értéke 0 vagy 1, p értéke 1 vagy 2, Z¹ és Z² közül az egyik szubsztituens jelentése CH-csoport és a másik jelentése nitrogénatom, és X₁, X₂ és X₃ definícióját

úgy adjuk meg, hogy vagy X_1 , X_2 és X_3 jelentése hidrogénatom vagy X_1 és X_2 jelentése metilcsoport és X_3 jelentése hidrogénatom, vagy X_1 jelentése hidrogénatom és X_2 és X_3 együttesen egy $-(CH_2)_{4-p}$ általános képletű csoport, ahol p jelentése a fenti, vagy

- egy (2) általános képletű csoport, ahol r értéke 2 vagy 3, Ar jelentése vagy egy adott esetben egy vagy több klór-atommal, metoxi- vagy aminocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy egy furán-2-il- vagy egy tetrahydrofurán-2-il- vagy egy piridil-3-il-csoport, vagy

R^1 és R^2 jelentése a közbezárt nitrogénatommal együtt

- egy (3) általános képletű csoport, ahol Z^3 jelentése oxigénatom vagy kénatom, szulfonilcsoport, vagy $N-R^4$ általános képletű csoport, amelyben R^4 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, acetyl-csoport, tercier-butoxi-karbonil-csoport, fenoxi-karbonil-csoport, vagy egy (4) vagy (4') (tautomer) általános képletű csoport, amelyben Z^1 és Z^2 jelentése a fenti, vagy
- egy (5) általános képletű csoport, ahol s értéke 0, és ebben az esetben t értéke 2, vagy s értéke, és ebben az esetben t értéke 1, u értéke 0 vagy 1 és R^3 jelentése hidrogénatom, tercier-butoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-csoport, vagy egy (4) vagy (4') (tautomer) általános képletű csoport, amelyben Z^1 és Z^2 jelentése a fenti.

A találmány szerinti vegyületek lehetnek szabad bázisok vagy gyógyászati lag alkalmazható savakkal alkotott savaddíciósók.

A találmány vonatkozik az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárásra is. Az eljárást az 1. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Az eljárás szerint egy (II) általános képletű amidot, ahol m, X és R jelentése a fenti, egy (III) általános képletű észterré alakítunk, ahol R' jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport. A reakciót alifás alkohollal, például metanollal végezzük, sav, például sósavgáz jelenlétében, 0-60 °C közötti hőmérsékleten. Az így kapott észtert egy (IV) általános képletű aminnal reagáltatjuk, amelyben R¹ és R² jelentése a fenti. Amikor a (IV) általános képletű amin primer amin, vagyis R¹ jelentése hidrogénatom, akkor a reakciót alifás alkoholban, például metanolban vagy N-butanolban végezzük 0 és 100 °C közötti hőmérsékleten.

Amikor a (IV) általános képletű amin szekunder amin, vagyis R¹ jelentése például metilcsoport, akkor úgy járunk el, hogy előzetesen elkészítjük a megfelelő dimetil-alumínium-amidot trimetil-alumíniummal, inert oldószerben, például heptánban, toluolban vagy diklór-metánban, és az így kapott amidot reagáltatjuk a (III) általános képletű észterrel, diklór-metánban, 0 és 40 °C közötti hőmérsékleten.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek előállíthatók például az EP-0435749. sz. szabadalmi leírásban ismertetett eljárásokkal analóg eljárással.

Az olyan (IV) általános képletű aminokat, ahol R¹ jelentése hidrogénatom és R² jelentése egy (1) általános képletű csoport, ugyancsak ismert eljárásokkal analóg eljárásokkal állíthatjuk elő [lásd például Biochem. Biophys. Res. Comm.

(1990) 170(1), 243) vagy az EP-0373891. sz. szabadalmi bejelentést].

Az olyan (IV) általános képletű aminokat, ahol R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése egy (2) általános képletű csoport, ugyancsak előállíthatjuk az említett eljárásokkal analóg módon.

Azokat a (IV) általános képletű aminokat, ahol R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése egy $-\text{CH}_2\text{-CO-NY}_1\text{Y}_2$ általános képletű csoport, szintén ismert eljárásokkal analóg módon állíthatjuk elő (lásd például az EP-0062161, EP-0227410 vagy EP-0316179. sz. szabadalmi leírásokat).

Végül az olyan (IV) általános képletű aminok esetében, ahol R^1 és R^2 együttesen egy (5) általános képletű csoportot alkot, olyan védett diamint alkalmazunk, amelynek képletében R^3 jelentése védőcsoport, például benzil-oxi-karbonil- vagy t-butoxi-karbonil-csoport. Ilyen diaminokat előállítunk ismert eljárásokkal analóg módon, mint amelyet például az 1,1-dimetil-etil-piperidin-4-il-karbamát előállítására ismertetnek a DE 2831431, az EP-0410278 vagy az EP-0417698. sz. szabadalmi leírásban. Adott esetben a kapott vegyületből ismert eljárással eltávolíthatjuk a védőcsoportot, például a t-butoxi-karbonil-csoport esetén trifluor-ecetsavval diklór-metánban, és így azt a vegyületet állítjuk elő, amelynek képletében R^3 jelentése hidrogénatom. Ezt azután kívánt esetben reagáltathatjuk 4-tio-uracillal vagy 4-metil-tio-uracillal ismert eljárás szerint (lásd EP-03773891. sz. szabadalmi leírást).

Magától értetődik, hogy azok a módosítások, amelyeket a (IV) általános képletű védett aminnal kapcsolatban ismerte-

tünk, elvégezhető közvetlenül is ezzel az aminnal a fentiek szerint, de elvégezhető az (I) általános képletű vegyületen is a (IV) általános képletű védett amin és a (III) általános képletű észter reakciója után.

A következőkben bemutatjuk néhány találmány szerinti vegyület előállítását. Az elemanalízis adatai, az IR és az NMR spektrumok igazolják a kapott vegyületek szerkezetét. A példák címében zárójelben lévő vegyületszámok megfelelnek az 1. táblázatban szereplő vegyületszámoknak.

1. példa (1. sz. vegyület)

2-[[3-[4-(3-klór-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-N-metil-piperidin-4-karboxamid – klór-hidrát

1.1. 2-[[3-[4-(3-klór-fenil-piperazin-1-il)-propil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észter

Egy literes lombikba 20,76 g (55,4 mmól) 2-[[3-[4-(3-klór-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-N-metil-piperidin-4-karboxamidot és 600 ml metanolt helyezünk, majd a reakcióelegyen néhány percig sósavgázt áramoltatunk keresztül és ezután az elegyet a metanol forráspontjának hőmérsékletén visszafolyatós hűtő alatt forraljuk másfél órán keresztül. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 200 ml diklórmetánhoz adjuk és 0 °C-ra lehűtjük. Az elegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal lúgosítjuk, majd dekantáljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk.

Eluensként etil-acetát/metanol 100:1-95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott terméket ciklohexánból átkristályosítjuk és így 16,16 g (41,5 mmól) kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 100,5-101 °C.

1.2. 2-[[3-[4-(3-klór-fenil-piperazin-1-il)]-propil]-amino]-N-metil-piperidin-4-karboxamid – klór-hidrát

0,5 literes lombikba 4,5 g (11,5 mmól) 2-[[3-[4-(3-klór-fenil-piperazin-1-il)]-propil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észtert és 200 ml metanolt helyezünk, majd az oldatot metil-amin gázzal telítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük és többször telítjük metil-amin gázzal. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. 1,05 g (10,4 mmól) bázist kapunk, amelyhez 104 ml propán-2-ollal készített 0,1 n sósav-oldatot adunk. Az oldószeret ledesztilláljuk, a terméket bután-2-onból átkristályosítjuk. 3,8 g vegyületet kapunk. O.p.: 166-168 °C.

2. példa (60. sz. vegyület)

2-[[3-[4-(3-klór-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-N,N-dimetil-pirimidin-4-karboxamid – diklór-hidrát

0,5 literes lombikba 4 g (10,7 mmól) 2-[[3-[4-(3-klór-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észtert és 200 ml metanolt helyezünk és az oldatot dimetil-amin gázzal telítjük. A reakcióelegyet 3 napig keverjük szobahőmérsékleten, és közben többször telítjük dimetil-amin gázzal. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot

kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként etil-acetát/metanol 100:0-90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. 2,24 g (5,55 mmól) kívánt vegyületet kapunk bázis alakban. 1,69 g bázishoz 80 ml propán-2-ollal készített 0,1 n sósavat adunk. Az oldószert ledesztilláljuk és a terméket acetontból átkristályosítjuk. 1,94 g (4,08 mmól) vegyületet kapunk. O.p.: 194-198 °C.

3. példa (69. sz. vegyület)

1-[2-[[3-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-il-karbonil]-4-metil-piperazin - diklór-hidrát

3.1. 2-[[3-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észter

0,5 literes lombikba 7,8 g (12,2 mmól) 2-[[3-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-karboxamidot és 300 ml metanolt helyezünk, majd az elegyen néhány percig sósavgázt vezetünk át, majd a reakcióelegyet a metanol forráspontjának hőmérsékletén visszafolyatós hűtő alatt 1,75 órán át melegítjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékhoz 200 ml diklór-metánt adunk és az elegyet 0 °C-ra lehűtjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal lúgosítjuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 100:0-90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott termé-

ket ciklohexánból átkristályosítva 5,84 g (13,9 mmól) észtert kapunk. O.p.: 118,5-119 °C.

3.2. 1-[2-[[3-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-il-karbonil]-4-metil-piperazin
- diklór-hidrát

0,25 literes lombikba egymás után beadagolunk 80 ml diklór-metánt, 6,8 g 25 tömeg%-os hexános trimetil-alumíniumot (23,6 mmól), majd 2,96 g (29,5 mmól) 1-metil-piperazin 10 ml diklór-metános oldatát. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd lassan hozzáadjuk 1,84 g (4,72 mmól) 2-[[3-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észter 10 ml diklór-metánnal készített oldatát. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten, majd 3,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt keverjük. A reakcióelegyet ezután 0 °C-ra lehűtjük víz, só és jég keverékével, majd néhány ml vízzel hidrolizáljuk, egy órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd leszűrjük, vizet adunk hozzá és 3x150 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 100:0-80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,29 g bázist kapunk. Ezt a bázist 10 ml diklór-metánban feloldjuk és hozzáadunk 56 ml propán-2-ollal készített 0,1 n sósavat. Az elegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot acetontól kristályosítjuk. 1 g (1,88 mmól) diklór-hidrátot kapunk. O.p.: 253-256 °C.

4. példa (30. sz. vegyület)

[2-[[3-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-N-[3-[(2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il)-amino]-propil]-pirimidin-4-karboxamid

4.1. [2-[[3-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észter

0,5 literes lombikba 3,0 g (7,72 mmól) [2-[[3-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-karboxamidot 250 ml metanolt helyezünk, majd az elegyen néhány percig sósavgázt áramoltatunk keresztül. A reakcióelegyet másfél órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékhoz 150 ml diklór-metánt adunk és 0 °C-ra lehűtjük. Az elegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal lúgosítjuk, a szerves fázist dekantáljuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük, végül az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 99:1-95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott vegyületet ciklohexánból átkristályosítva 2,6 g (6,44 mmól) észtert kapunk.
O.p.: 102-103 °C.

4.2. [2-[[3-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-N-[3-[(2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il)-amino]-propil]-pirimidin-4-karboxamid

0,1 literes lombikba 1 g (2,48 mmól) [2-[[3-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-

karbonsav-metil-észtert és 0,55 g (3,27 mmól) 4-[(3-amino-propil)-amino-pirimidin-2(1H)-on 15 ml propán-2-ollal készített elegyét helyezzük. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 14 órán keresztül. A termék csapadék formájában kiválik, ezt leszűrjük, majd diklór-metán és metanol elegyből átkristályosítjuk. 0,74 g (1,37 mmól) fehér szilárd anyagot kapunk. O.p.: 219-221 °C.

5. példa (23. sz. vegyület)

[2-[[3-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-N-[2-[(4-oxo-1,4-dihidro-pirimidin-2-il-amino)-etil]-pirimidin-4-karboxamid

25 ml-es lombikba 1,89 g (4,5 mmól) [2-[[3-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észtert és 0,77 g (5 mmól) 2-[(2-amino-etil)-amino]-pirimidin-4(1H)-ont 5 ml N-butanollal készített oldatát helyezzük. A reakcióelegyet 15 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt melegítjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A nyers terméket kromatográfiás eljárással szilikagéllel tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 95:5-80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott terméket diklór-metán és etil-acetát elegyből átkristályosítva 1,04 g (1,92 mmól) fehér szilárd anyagot kapunk. O.p.: 118-120 °C.

6. példa (35. sz. vegyület)

2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-N-[3-(4-oxo-1,4-dihidro-pirimidin-2-il)-amino]-propil]-

pirimidin-4-karboxamid

6.1. 2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észter

Egy literes lombikba 6,6 g (16,88 mmól) 2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-pirimidin-4-karboxamidot és 600 ml metanolt helyezünk, majd a reakcióelegyen néhány percig sósavgázt áramoltatunk át. Az elegyet ezután 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékhoz 100 ml diklór-metánt adunk és 0 °C-ra lehűtjük. Az elegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal lúgosítjuk, a szerves fázist dekantáljuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 100:0-95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott vegyületet ciklohexánból átkristályosítva 4,5 g (11,09 mmól) észtert izolálunk. O.p.: 127-129 °C.

6.2. 2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-N-[3-(4-oxo-1,4-dihidro-pirimidin-2-il)-amino]-propil]-pirimidin-4-karboxamid

100 ml-es lombikba 3,0 g (7,4 mmól) 2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észtert és 1,5 g (8,9 mmól) 2-[(3-amino-propil)-amino]-pirimidin-4(1H)-on 20 ml N-butanollal készített oldatát helyezzük. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 20

órán keresztül, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A nyers terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 98:2-80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott terméket diklór-metán/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk és így 1,7 g (3,14 mmól) fehér szilárd anyagot izolálunk. O.p.: 100-102 °C.

7. példa (79. sz. vegyület)

1,1-dimetil-etil-1-[2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-pirimidin-4-il-karbonil]-piperidin-4-karbamát - klór-hidrát

0,5 literes lombikba egymás után beadagolunk 150 ml diklór-metánt, 10,1 g hexánnal készült 25 tömeg%-os trimetil-alumínium oldatot, majd 7,0 g (35 mmól) 1,1-dimetil-etil-(piperidin-4-il)-karbamátot 10 ml diklór-metánban oldva. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd lassan hozzáadjuk 3,9 g (9,6 mmól) 2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észter 20 ml diklór-metánnal készített oldatát. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten, majd 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralva keverjük, majd 0 °C-ra lehűtjük víz, só és jég elegyével. Ezután néhány ml vizet adunk hozzá, 4 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, leszűrjük és az oldószereket vákuumban ledesztilláljuk. A kapott olajat kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 98:2-90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. 4,92 g (8,57 mmól) bázist kapunk. Ezt a bázist 10 ml

diklór-metánban feloldjuk, hozzáadunk 22,5 ml propán-2-ollal készített 0,1 sósavat, az elegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk. 4,61 g (7,55 mmól) kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 194-197 °C.

8. példa (81. sz. vegyület)

1-[2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-pirimidin-4-il-karbonil]-piperidin-4-amin

0,5 literes lombikba 3 g (4,9 mmól) 1,1-dimetil-etil-1-[2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-pirimidin-4-il-karbonil]-piperidin-4-karbamát-klór-hidrátot adunk 20 ml vízben feloldva, majd hozzácsepegtetünk 10 ml tömény sósavat. Az elegyet 5 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd jég, só és víz keverékkel 0 °C-ra lehűtjük. A reakcióelegyhez pH≥8 eléréséig 30 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, majd diklór-metánnal extrahálunk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 2,3 g 94,9 mmól) amorf szilárd anyagot kapunk.

9. példa (85. sz. vegyület)

2-[[1-[2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-pirimidin-4-il-karbonil]-piperidin-4-il]-amino]-pirimidin-4(1H)-on

0,5 literes lombikba 2,3 g (4,9 mmól) 1-[2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-pirimidin-4-

il-karbonil]-piperidin-4-amin, 0,9 g (6,3 mmól) 2-metil-tio-uracil 40 ml m-xilollal készített oldatát adagolunk és a reakcióelegyet az oldószer forráspontján visszafolyató hűtő alatt forraljuk 14 órán keresztül. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A nyers terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 98:2-85:15 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,56 g (2,74 mmól) kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 114-117 °C.

19. példa (59. sz. vegyület)

2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-N-[2-[(furán-2-il-karbonil)-amino]-etil]-pirimidin-4-karboxamid-oxalát

25 ml-es lombikba 1,22 g (3 mmól) 2-[[2-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észtert és 0,7 g (4,5 mmól) N-(furán-2-il-karbonil)-etán-diamin propán-2-ol/metanol 3:1 térfogatarányú elegyével készített oldatát, majd a reakcióelegyet 7,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, az oldószereket vákuumban ledesztilláljuk és a kapott olajat kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 100:0-95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,58 g bázist kapunk. Ezt a bázist 50 ml metanolban feloldjuk és hozzáadunk 0,7 g (3 mmól) oxálsavat. Az elegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot propán-2-ol/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. 1,5 g

(2,43 mmól) kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 128-132 °C.

11. példa (17. sz. vegyület)

[[2-[[3-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-il-karbonil]-amino]-N-propil-acetamid

0,1 literes lombikba 2,4 g (5,7 mmól) [[2-[[3-[4-(5-klór-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-amino]-pirimidin-4-karbonsav-metil-észtert, 2,4 g (14,4 mmól) N-propil-glicinamid-klór-hidrát 30 ml propán-2-ol és 30 ml 1,2-diklór-etán elegyével készített oldatát adagoljuk, majd hozzáadunk 2,1 ml (15 mmól) trietil-amint. A reakcióelegyet 14 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, hozzáadunk 100 ml diklór-metánt és 100 ml vizet. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószereket vákuumban ledesztilláljuk. A nyers terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/metanol 98:2-90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. A maradékot diklór-metán és acetonitril elegyből átkristályosítjuk és így 1,8 g (3,57 mmól) kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 143,5-144,5 °C.

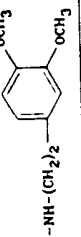
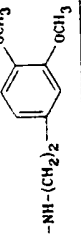
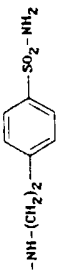
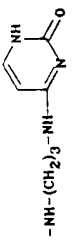
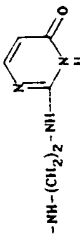
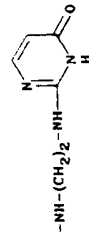
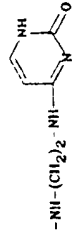
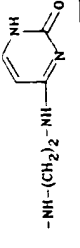
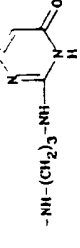
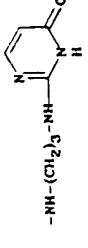
Az 1. táblázatban feltüntetjük néhány találmány szerinti vegyület kémiai szerkezetét és fizikai tulajdonságát.

1. táblázat

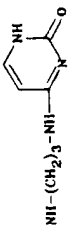
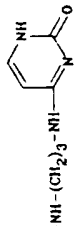
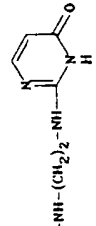
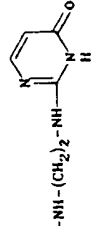
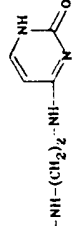
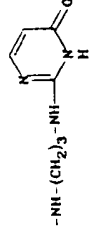
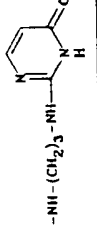
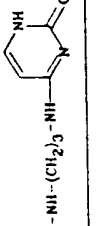
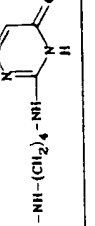
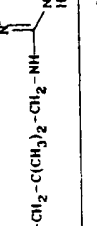
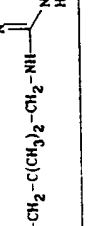
(I) általános képletű vegyületek

N°	X	R	n	-NR ₁ R ₂	Só vagy bázis	O.p. (°C)
1	3-Cl	H	3	-NH-CH ₃	HCl	166-168
2	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-CH ₃	HCl	175,5-177,5
3	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	C ₂ H ₂ O ₄	173,5-175
4	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	C ₂ H ₂ O ₄	150-151,5
5	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-(CH ₂) ₂ -OH	base	135-136
6	3-Cl	H	3	-NH-(CH ₂) ₃ -OH	C ₂ H ₂ O ₄	157-159
7	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-(CH ₂) ₃ -OH	bázis	94-95,5
8	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -OCH ₃	bázis	124,5-125,5
9	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-CH ₂ -CH(OCH ₃)-CH ₂ -OCH ₃	C ₂ H ₂ O ₄	148-150
10	3-Cl	H	3	-NH-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -NH ₂	2HCl	191-193
11	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -NH ₂	bázis	165,5-167,5
12	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-(CH ₂) ₂ -SO ₂ -CH ₃	bázis	104,5-106,5
13	3-Cl	H	3	-NH-(CH ₂) ₂ -NH-SO ₂ -CH ₃	2HCl	174-176
14	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-(CH ₂) ₂ -NH-SO ₂ -CH ₃	bázis, $\frac{1}{2}$ H ₂ O	127-129
15	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-CH ₂ -CO-NH ₂	HCl, $\frac{1}{2}$ H ₂ O	195-197
16	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-CH ₂ -CO-N(CH ₃) ₂	bázis	153,5-154,5

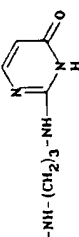
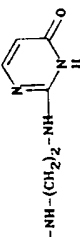
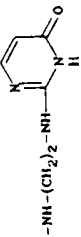
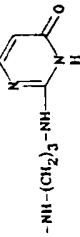
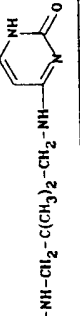
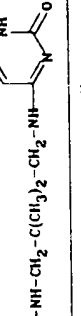
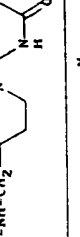
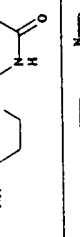
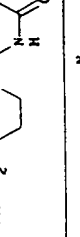
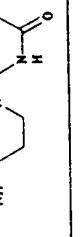
1. táblázat folytatása

N°	X	R	n	-NR ₁ R ₂	Só vagy bázis	O.p. (°C)
17	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-CH ₂ -CO-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	bázis	143,5-145,5
18	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-NH-CH ₂ -CO-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	bázis	122-124
19	3-Cl	H	3		2HCl	172,5-174
20	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		2HCl	182-185
21	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		2HCl	204-205
22	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	227-230
23	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		bázis	118-120
24	2-OCH ₃ , 5-F	H	3		bázis	99-101
25	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		base, ½H ₂ O	229-232
26	2-OCH ₃ , 5-F	H	3		bázis	218,5-221
27	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		bázis	101-103
28	2-OCH ₃ , 5-F	H	3		bázis	94-97

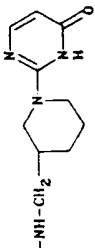
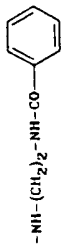
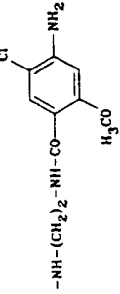
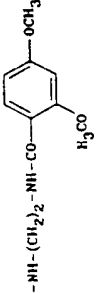
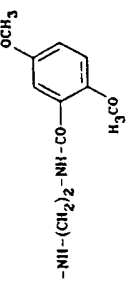
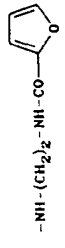
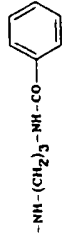
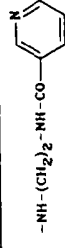
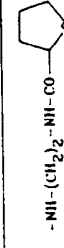
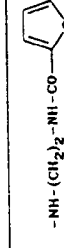
1. táblázat folytatása

N°	X	R	n	-NR ₁ R ₂	Só vagy bázis	O.p. (°C)
29	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		bázis, $\frac{1}{2}$ H ₂ O	218-219,5
30	2-OCH ₃ , 5-F	H	3		bázis	219-221
31	3-Cl	H	2		bázis	112-116
32	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	123-126
33	3-Cl	H	2		bázis	242-245
34	3-Cl	H	2		bázis	111-115
35	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis, $\frac{1}{2}$ H ₂ O	100-102
36	3-Cl	H	2		bázis	197-200
37	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	98-100
38	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		bázis	116-120
39	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	117-121

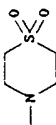
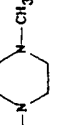
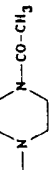
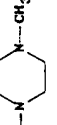
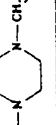
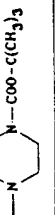
1. táblázat folytatása

N°	X	R	n	-NR ₁ R ₂	Só vagy bázis	O.p. (°C)
40	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃	H	2		bázis	95-97
41	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃	H	3		bázis	105-110
42	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃	H	2		bázis	103-107
43	2-OCH ₃ , 5-F	H	2		bázis	120-122
44	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	125-128
45	2-OCH ₃ , 5-F	H	2		bázis	184-187
46	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		$\frac{1}{2}$ C ₂ H ₂ O ₄ , $\frac{1}{2}$ H ₂ O	138-142
47	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		C ₂ H ₂ O ₄ , H ₂ O	136-140
48	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		C ₂ H ₂ O ₄ , $\frac{1}{2}$ H ₂ O	155-160
49	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	112-116

1. táblázat folytatása

N°	X	R	n	-NR ₁ R ₂	Só vagy bázis	O.p. (°C)
50	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	104-108
51	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		bázis	124-127
52	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		C ₂ H ₂ O ₄ , ½H ₂ O	153-157
53	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		C ₂ H ₂ O ₄	113-117
54	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		C ₂ H ₂ O ₄	106-110
55	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		C ₂ H ₂ O ₄	126-130
56	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		½C ₂ H ₂ O ₄	172-175
57	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		C ₂ H ₂ O ₄	118-122
58	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		C ₂ H ₂ O ₄	151-155
59	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		C ₂ H ₂ O ₄	128-132
60	3-Cl	H	3	-N(CH ₃) ₂	2HCl	194-198
61	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3	-N(CH ₃) ₂	HCl	196-199

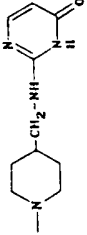
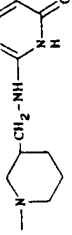
1. táblázat folytatása

N°	X	R	n	-NR ₁ R ₂	Só vagy bázis	O.p. (°C)
62	3-Cl	H	3		2HCl	194-195
63	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		2HCl	194-197
64	3-Cl	H	3		2HCl	192-196
65	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		2HCl	166-169
66	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		bázis	98,5-99,5
67	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		2HCl	189-191
68	3-Cl	H	3		2HCl, H ₂ O	162-165
69	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		2HCl, ½H ₂ O	253-256
70	3-Cl	H	3		HCl	179-181
71	3-Cl	H	2		2HCl	254-257
72	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		2HCl	255-257
73	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		HCl	206,5-207,5
74	3-Cl	H	3		HCl	207-209

1. táblázat folytatása

Példa- szám	X	R	n	-NR ₁ R ₂	Só vagy bázis	O.p. (°C)
75	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		HCl	210-211, 5
76	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		HCl	162-165
77	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		bázis	107-110
78	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	110-113
79	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		HCl	194-197
80	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	72-76
81	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	szilárd amorf anyag
82	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	szilárd amorf anyag
83	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	szilárd amorf anyag
84	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		bázis	128-131
85	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	114-117
86	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		C ₂ H ₂ O ₄ , H ₂ O	150-154

1. táblázat folytatása

N°	X	R	n	-NR ₁ R ₂	só vagy bázis	O.p. (°C)
87	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		C ₂ H ₂ O ₄	147-150
88	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	2		bázis	105-108
89	2-OCH ₃ , 5-Cl	H	3		bázis	87-92
90	3-Cl	CH ₃	3	-N(CH ₃) ₂	HCl	163-166

Megjegyzések:

A só vagy bázis oszlopban HCl klór-hidrátot jelöl, 2HCl diklór-hidrátot jelöl, C₂H₂O₄ savas oxalátot jelöl, $\frac{1}{2}$ C₂H₂O₄ semleges oxalátot jelöl, H₂O hidratált vegyületet jelöl és $\frac{1}{2}$ H₂O félhidrátot jelöl.

A találmány szerinti vegyületeknek megvizsgáltuk α_1 -adrenerg receptorokat gátló hatását az alsó húgyutakban.

A vegyületek in vitro hatását nyúl izolált uréterén vizsgáltuk. Felnőtt nyúl uréteréből gyűrűket készítettünk Ueda és munkatársai, Eur. J. Pharmacol., (1984), 103, 249-254 eljárása szerint, majd noradrenalin érzékennyé tétel után meghatároztuk a fenil-efrin adagolásra adott reakciót különböző koncentrációknál a vizsgálandó vegyület jelenlétében és anélkül. Az egyes vegyületek α_1 -adrenerg antagonizmusának erősségét a pA_2 számításával adjuk meg. Ez az antagonista azon moláris koncentrációjának antilogaritmus, amelynek jelenlétében az agonista koncentrációját meg kell kétszerezni ahhoz, hogy ugyanolyan hatást érzünk el, mint az antagonista nélkül.

A vizsgált vegyületek pA_2 értéke 5,5 és 9 közötti.

A találmány szerinti vegyületek in vivo hatását úgy vizsgáltuk, hogy megnéztük hatásukat az alhasi ideg szimpatikus rostjai stimulálása révén uréterben létrejövő hipertóniára macskánál altatás alatt.

Felnőtt hímnemű macskákat nátrium-pentobarbitállal elaltatunk és ezeket Theobald, J. Auton. Pharma., (1983), 3, 235-239 eljárása szerint kipreparáljuk annak érdekében, hogy az uréterben hipertóniát idézzünk elő az alhasi ideg szimpatikus rostjainak stimulálásával. Feljegyezzük a uréter összehúzódsait az alhasi ideg elektromos stimulálására a vizsgálandó vegyületek intravénás adagolása előtt és után. A vegyületet 1-1000 μ /kg kumulatív dózisban adagoljuk. Az egyes vegyületek α_1 -adrenerg antagonizmusának mértékét a DI_{50} számításával

határozzuk meg. Ez az a dózis, amely az uréterben a hipertóniát 50 %-ban gátolja.

A találmány szerinti vegyületek DI_{50} értéke 0,01-1 mg/kg.

Az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületeknek in vitro α_1 -adrenerg receptor antagonist hatásuk van az alsó húgyutak (uréter) simaizmára, amelyet egy α_1 -adrenerg agonistával (fenil-efrin) stimulálunk. In vivo a vegyületek gátolják a szimpatikus ideg stimulálásával uréterben létrejövő hipertóniát.

A találmány szerinti vegyületek tehát olyan betegségek és tünetek kezelésére használhatók, amelyek az alsó húgyutak α -adrenerg rendszere hiperaktivitásával jár. A vegyületek tehát különösen jól használhatók a prosztata jóindulatú hipertrófia, vizelési zavarok vagy gyakori vizelés kezelésére.

Ebből a célból a vegyületek bármely enterális vagy paren-
terális adagolásra alkalmas formában kisserelhetők gyógyszeré-
szeti célra megfelelő vivőanyagokkal együtt. Kisserelhetjük a
vegyületeket tabletták, drazsék, gélek, kapszulák, iható vagy
injektálható oldatok vagy szuszpenziók, kúpok formájában. A
hatóanyagból a napi dózis általában 0,5 és 100 mg közötti.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik,
ahol
- n értéke 2 vagy 3,
X jelentése egy vagy több hidrogénatom, fluoratom, klóratom
vagy metoxicsoport,
R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
R¹ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
R² jelentése
- 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 - 2-3 szénatomos hidroxi-alkil-csoport,
 - 2-3 szénatomos hidroxi-metoxi-alkil-csoport,
 - 2-3 szénatomos dimetoxi-alkil-csoport,
 - 2-amino-szulfonil-etil-csoport,
 - 2-metil-szulfonil-etil-csoport,
 - 2-metil-szulfonil-amino-etil-csoport,
 - egy -CH₂-CO-NY₁Y₂ általános képletű csoport, ahol
Y₁ és Y₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy
1-6 szénatomos alkilcsoport,
 - egy -(CH₂)₂-Ar általános képletű csoport, ahol
Ar jelentése adott esetben egy vagy több metoxi- vagy
amin-szulfonil-csoporttal helyettesített fenilcsoport,
 - egy (1) vagy egy vagy több (tautomer) általános képletű
csoport, ahol m értéke 0 vagy 1, p értéke 1 vagy 2, Z¹ és
Z² közül az egyik szubsztituens jelentése CH-csoport és a
másik jelentése nitrogénatom, és X₁, X₂ és X₃ definícióját
úgy adjuk meg, hogy vagy X₁, X₂ és X₃ jelentése hidrogén-

atom vagy X_1 és X_2 jelentése metilcsoport és X_3 jelentése hidrogénatom, vagy X_1 jelentése hidrogénatom és X_2 és X_3 együttesen egy $-(CH_2)_4-p$ általános képletű csoport, ahol p jelentése a fenti, vagy

- egy (2) általános képletű csoport, ahol r értéke 2 vagy 3, Ar jelentése vagy egy adott esetben egy vagy több klór-atommal, metoxi- vagy aminocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy egy furán-2-il- vagy egy tetrahydrofurán-2-il- vagy egy piridil-3-il-csoport, vagy

R^1 és R^2 jelentése a közbezárt nitrogénatommal együtt

- egy (3) általános képletű csoport, ahol Z^3 jelentése oxigénatom vagy kénatom, szulfonilcsoport, vagy $N-R^4$ általános képletű csoport, amelyben R^4 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, acetyl csoport, tercier-butoxi-karbonil-csoport, fenoxi-karbonil-csoport, vagy egy (4) vagy (4') (tautomer) általános képletű csoport, amelyben Z^1 és Z^2 jelentése a fenti, vagy
- egy (5) általános képletű csoport, ahol s értéke 0, és ebben az esetben t értéke 2, vagy s értéke, és ebben az esetben t értéke 1, u értéke 0 vagy 1 és R^3 jelentése hidrogénatom, tercier-butoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-csoport, vagy egy (4) vagy (4') (tautomer) általános képletű csoport, amelyben Z^1 és Z^2 jelentése a fenti.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **azzal jellemezve, hogy** R^2 jelentése egy (1) vagy (1') általános képletű csoport, ahol m , p , Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 és X_3 jelentése az 1. igénypont szerinti.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **azzal jellemezve, hogy** R^1 és R^2 a közbezárt nitrogénatommal együtt egy (3) általános képletű csoportot alkot, ahol Z_3 jelentése $N-R^4$ általános képletű csoport, amelyben R^4 jelentése (4) vagy (4') általános képletű csoport, ahol Z_1 és Z_2 jelentése az 1. igénypont szerinti.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **azzal jellemezve, hogy** R^1 és R^2 a közbezárt nitrogénatommal együtt egy (5) általános képletű csoportot alkot, ahol s értéke 0, ebben az esetben p értéke 2, vagy s értéke 1, ebben az esetben p értéke 1, u értéke 0 vagy 1 és R^3 jelentése egy (4) vagy (4') általános képletű csoport, ahol Z_1 és Z_2 jelentése az 1. igénypont szerinti.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **azzal jellemezve, hogy** R^1 és R^2 a közbezárt nitrogénatommal együtt egy (3) általános képletű csoportot alkot, ahol Z_3 jelentése $N-R^4$ általános képletű csoport, amelyben R^4 jelentése hidrogénatom, metil-, acetil-, t-butoxi-karbonil- vagy fenil-oxi-karbonil-csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **azzal jellemezve, hogy** R^2 jelentése egy (2) általános képletű csoport, amelyben R értéke 2 vagy 3 és Ar jelentése adott esetben egy vagy több klóratommal, metoxi- vagy aminocsoporttal szubsztituált fenil-csoport, vagy furán-2-il-, tetrahidrofurán-2-il- vagy piridin-3-il-csoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **azzal jellemezve, hogy** R^2 jelentése 2-3 szénatomos hidroximetoxi-alkil- vagy 2-3 szénatomos dimetoxi-alkil-csoport.

8. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, ahol

n értéke 2 vagy 3,

X jelentése egy vagy több hidrogénatom, fluoratom, klóratom vagy metoxicsoport,

R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R² jelentése

- 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- 2-3 szénatomos hidroxil-alkil-csoport,
- 2-3 szénatomos hidroxil-metoxil-alkil-csoport,
- 2-3 szénatomos dimetoxil-alkil-csoport,
- 2-amino-szulfonil-etil-csoport,
- 2-metil-szulfonil-etil-csoport,
- 2-metil-szulfonil-amino-etil-csoport,
- egy $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NY}_1\text{Y}_2$ általános képletű csoport, ahol
Y₁ és Y₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy
1-6 szénatomos alkilcsoport,
- egy $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ar}$ általános képletű csoport, ahol
Ar jelentése adott esetben egy vagy több metoxil- vagy
amin-szulfonil-csoporttal helyettesített fenilcsoport,
- egy (1) vagy egy vagy több (tautomer) általános képletű
csoport, ahol m értéke 0 vagy 1, p értéke 1 vagy 2, z¹ és
z² közül az egyik szubsztituens jelentése CH-csoport és a
másik jelentése nitrogénatom, és X₁, X₂ és X₃ definícióját
úgy adjuk meg, hogy vagy X₁, X₂ és X₃ jelentése hidrogén-
atom vagy X₁ és X₂ jelentése metilcsoport és X₃ jelentése
hidrogénatom, vagy X₁ jelentése hidrogénatom és X₂ és X₃

együttesen egy $-(CH_2)_{4-p}$ általános képletű csoport, ahol p jelentése a fenti, vagy

- egy (2) általános képletű csoport, ahol r értéke 2 vagy 3, Ar jelentése vagy egy adott esetben egy vagy több klór-atommal, metoxi- vagy aminocsoporttal szubsztituált fenil-csoport, vagy egy furán-2-il- vagy egy tetrahydrofurán-2-il- vagy egy piridil-3-il-csoport, vagy

R^1 és R^2 jelentése a közbezárt nitrogénatommal együtt

- egy (3) általános képletű csoport, ahol Z^3 jelentése oxigénatom vagy kénatom, szulfonilcsoport, vagy $N-R^4$ általános képletű csoport, amelyben R^4 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, acetyl-csoport, terciér-butoxi-karbonil-csoport, fenoxi-karbonil-csoport, vagy egy (4) vagy (4') (tautomer) általános képletű csoport, amelyben Z^1 és Z^2 jelentése a fenti, vagy
- egy (5) általános képletű csoport, ahol s értéke 0, és ebben az esetben t értéke 2, vagy s értéke, és ebben az esetben t értéke 1, u értéke 0 vagy 1 és R^3 jelentése hidrogénatom, terciér-butoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-csoport, vagy egy (4) vagy (4') (tautomer) általános képletű csoport, amelyben Z^1 és Z^2 jelentése a fenti,

azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű amidot, ahol n, X és R jelentése a tárgyi kör szerinti, alifás alkohollal reagáltatunk, majd a kapott (III) általános képletű észtert egy (IV) általános képletű aminnal reagáltatjuk, ahol R^1 és R^2 jelentése a tárgyi kör szerinti, vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületet, ahol R' jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, a többi szubsztituens jelentése ugyanaz, mint a (I) általános képletben, egy (IV) általános képletű aminnal reagáltatunk, ahol R^1 és R^2 jelentése a tárgyi kör szerinti, és

kívánt esetben a bármely fenti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületből sót képzünk.

9. A 8. igénypont szerinti a) eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a (II) általános képletű vegyület és az alifás alkohol reakcióját sav jelenlétében végezzük és a (III) és (IV) általános képletű vegyület reakciójánál a (IV) általános képletű vegyületet primer amin esetén, amikor R^1 hidrogénatomot jelent, közvetlenül, szekunder amin esetén pedig, vagyis amikor R^1 metilcsoportot jelent, a megfelelő dimetil-alumínium-amid formájában alkalmazzuk, amelyet előzetesen trimetil-alumíniummal állítunk elő.

10. A 8. igénypont szerinti b) eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a (IV) általános képletű amint primer amin esetén, vagyis amikor R^1 hidrogénatomot jelent, közvetlenül, szekunder amin esetén pedig, vagyis amikor R^1 metilcsoportot jelent, egy előzetesen trimetil-alumíniummal előállított dimetil-alumínium-amid formájában alkalmazzuk.

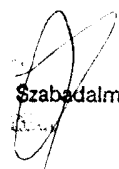
11. Gyógyszer, **azzal jellemezve, hogy** egy 1. igénypont szerinti vegyületből áll.

12. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve, hogy** egy 1. igénypont szerinti vegyületből és megfelelő vivőanyagból áll.

13. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, **azzal jellemezve, hogy** egy vagy több a 8. igénypont szerint előállí-

tott (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag alkalmazható sóját, ahol X , n , R , R^1 és R^2 jelentése a 8. igény-pont szerinti, gyógyszerészeti célra alkalmas vivő- és adott esetben egyéb segédanyagokkal összekeverünk és a keveréket gyógyszerkészítménnyé kiszereljük.

A meghatalmazott:

 DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
12. 88'

2 kg. mps



2143/92

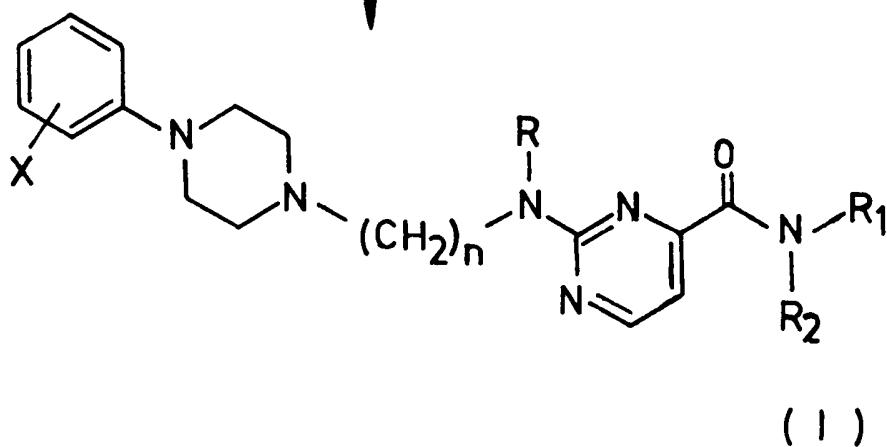
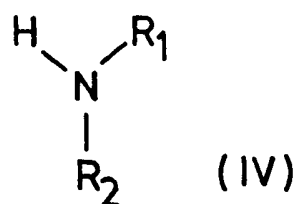
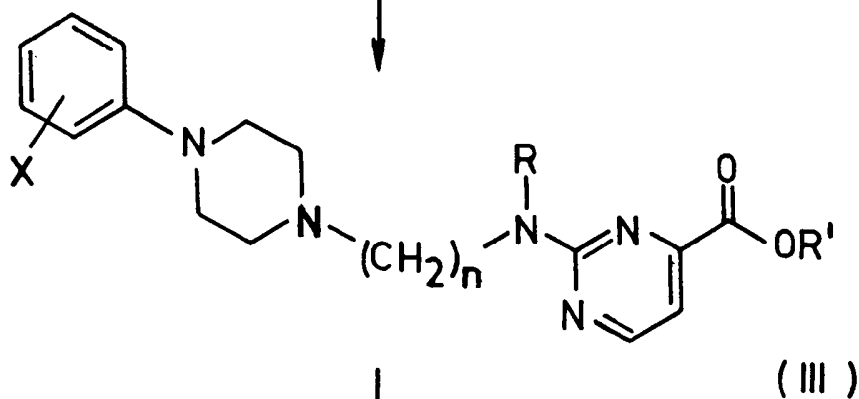
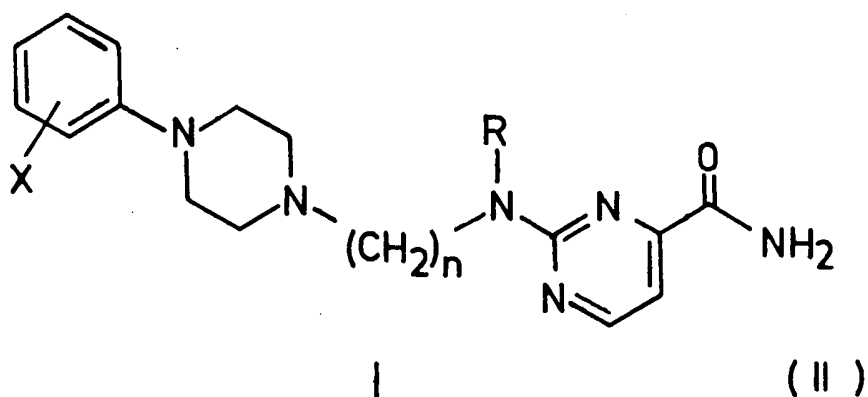
37073

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

2/1.

1.) reakcióvázlat

61749



200/00

37072

2/2.

