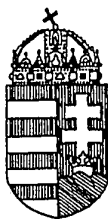


(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 109 B

(21) A bejelentés száma: 6036/87  
(22) A bejelentés napja: 1987. 10. 26.  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 87/02855  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 89/03831

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 D 401/14

C 07 D 403/14

C 07 D 491/18

C 07 D 401/12

C 07 D 403/12

A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1992. 03. 30.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1992. 08. 28. SZKV 92/08

(72) Feltaláló:

Welch, Willard M., Mystic, Connecticut (US)

(73) Szabadalmaz:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(54) **Eljárás heterociklusos karbonil-propil-pirimidinil-piperazin-vegyületek, valamint az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

Eljárás az új, nyugtató hatású (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, ahol az általános képletben

R jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m) vagy (n) képletű csoport.

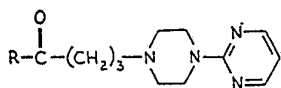
A találmány szerinti eljárás során a 4-[4-(2-pirimi-

dinil)-1-piperazinil]-butánsavat RH általános képletű aminnal, az általános képletben

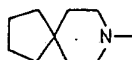
R jelentése a fenti,

a reakcióban inert oldószerben dehidratálós kapcsolási reakcióban reagáltatjuk,

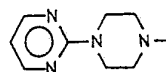
és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet sóvá alakítunk.



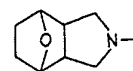
(I)



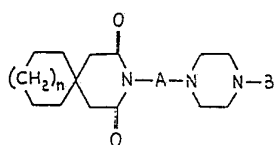
(c)



(d)



(k)



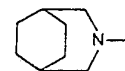
(III)



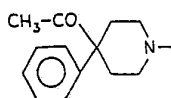
(e)



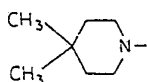
(f)



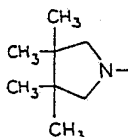
(l)



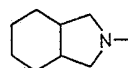
(a)



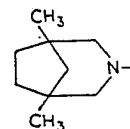
(b)



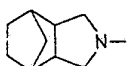
(g)



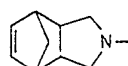
(h)



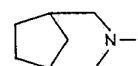
(m)



(i)



(j)



(n)

A leírás terjedelme: 10 oldal (ezen belül 3 lap ábra)

HU 206 109 B

A találmány tárgya eljárás bizonyos típusú új 1-acil-3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-propán vegyületek előállítására, amelyek nyugtató hatással rendelkeznek. Részletesebben, a találmány tárgya eljárás olyan fenti vegyületek előállítására, amelyekben az acil szubsztituens egy heterociklusos karbonilcsoport.

A 3 717 634 számú amerikai szabadalmi leírásban leírták, hogy a (III) általános képletű N-(heterociklusos)-piperazinil-alkil-azaspiro-alkán-dionok, ahol az általános képletben A jelentése 2–6 szénatomszámú alkilén-csoport, B jelentése többek között 2-pirimidinil-csoport, és n jelentése 4 vagy 5, nyugtató és hányás-ellenes hatással rendelkeznek.

A kutatásaink kimutatták, hogy bizonyos (I) általános képletű 1-acil-3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-propánok nyugtató hatással rendelkeznek. Az (I) általános képletben R jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m) vagy (n) képletű csoport.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületek és sóik könnyen előállíthatók dehidratációs kapcsolási reakció segítségével, amelynek során a 4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-butánsavat a megfelelő RH általános képletű aminnal reagáltatjuk a reakcióban inert, azaz sem a reaktánsokkal, sem a termékkel nem reagáló oldószerben. Alkalmas dehidratáló kapcsoló reagensek a szakirodalomban ismert vegyületek, mint például a karbodiimidek, például a diklohexil-karbodiimid és a di-(p-dimetil-amino-fenil)-karbodiimid, az N,N'-karbonil-diimidazol, az etil-5-fenil-izoxazolin-3'-szulfonát és a dietil-ciano-foszfát. A reakcióelegyhez általában 1-hidroxi-benzotriazolt adunk, hogy a reakciót elősegítsük. A reakcióban alkalmazható inert oldószerek például a diklór-metán, a kloroform, a tetrahidrofurán, a dioxán és a bisz(2-metoxi-etil)-éter.

A kapcsolási reakció sztöchiometriája az egyes reaktánsok ekvimoláris mennyiségét igényli, a gyakorlatban azonban az amin(sav) kapcsoló reagens (1-hidroxi-benzotriazol) alkalmazott molaránya 1 : 1 : 1–1 : 1,5. A reaktánsok más molarányát is alkalmazhatjuk az (I) általános képletű termék hozamának optimalizálása céljából, amely változtatások a szakember számára ismertek. A reakciót általában 0 °C-szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A termékeket ismert eljárással izoláljuk.

A reakcióban alkalmazott 4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-butánsav savkomponens általában dihidroklorid-só formában áll rendelkezésre és ennélfogva ilyen formában használjuk a reakcióban. Emiatt megfelelő mennyiségű bázist kell alkalmazni, hogy a sóban jelen lévő savat neutralizáljuk. Különböző bázisok alkalmazhatók erre a célra. Előnyösen alkalmazható bázisok a tercier szerves aminok, mint például a trietil-amin és az N-metil-morfolin.

A 4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-butánsavat 1-(2-pirimidinil)-piperazin és etil-4-bróm-butiráttal a reakcióban inert oldószerben, például metil-izobutil-ketonban, az elegy visszafolytatás melletti forrás hőmérsékletén a reakció teljes befejeződéséig reagáltatva állíthatjuk elő. A reaktánsokat moláris arányban alkal-

mazzuk mintegy 10% felesleg nátrium-hidrogénkarbonát savkötőszert alkalmazása mellett. A reakció meggyorsítása érdekében az etil-4-bróm-butiráttal mennyiségére számított 1–10 tömeg% mennyiségű káliumjodidot is alkalmazunk a reakcióelegyben. Az így előállított észter a szilárd melléktermékek leszűrésével, majd az oldószer eltávolításával izoláljuk. Az észter savas hidrolízisével, amelyet például sósavval végezhetünk az elegy visszafolytatás melletti forrás hőmérsékletén a kívánt savat állíthatjuk elő.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek nyugtató aktivitását a módosított Vogel anti-konfliktus teszttel határoztuk meg. Az eljárás azon alapul, hogy a vegyületek milyen mértékben képesek növelni az elviselt sokkok számát olyan szorjas patkányokban, amelyeket ivásra készítünk. A vizsgálat során hím CD patkányokat (160–170 g) 6 állat/ketrec osztásban helyezünk el 1 héttel a vizsgálat megkezdése előtt. Az állatoktól a konfliktus tesztvizsgálat megkezdése előtt 48 órával a vizet megvonjuk.

A tesztvizsgálat előtt az állatokat 8-as csoportokban kísérleti cellába helyezzük 3 perces betanítás céljából. Mitán az ivőfejet a ketrecbe szereltük, minden állatot hagyunk büntetésmentesen 3 percig inni, majd kivesszük őket a ketrecből.

Ezután az állatokat hordozóanyaggal vagy a hatóanyaggal beoltjuk, majd változó előkezelési idő után visszahelyezzük a ketrecbe a konfliktusteszt végrehajtásához. Az első 20 korty ivás után 0,5 másodperces sokkot adunk az itatócsővön és a cella alaprácsán keresztül az állatoknak. A szájbani sokk az ivócsőtől való visszahúzóással mérhető vagy észlelhető. Ezután az állatoknak sokkot adunk minden huszadik korty után körülbelül 15 perc időtartamig. Az analízisből azokat az állatokat elhagyjuk, amelyek az első 5 perc alatt nem találják meg az ivőfejet. Az első sokk utáni 10 perc adatait analizáljuk.

Egy standard nyugtató hatású anyagot is alkalmazunk, hogy a találmány szerinti vizsgált vegyületek hatását ennek hatásával összehasonlítsuk. Az egyes csoportokban alkalmazott átlagos sokkértéket összehasonlítjuk statisztikus módszerrel a megfelelő kontroll csoport átlag válaszával.

A találmány szerinti vegyületek legalább megkettőzik azoknak a sokkoknak a számát, amit a kezelt állatok elviselnek a kontroll állatokhoz hasonlítva. A kontroll állatok nem kapnak nyugtató hatóanyag-kezelést.

A találmány szerinti vegyületeket nyugtató hatás kifejtésére, vagy önmagukban, vagy gyógyszerészeti formált alakban alkalmazzuk oly módon, hogy a gyógyszerészeti formált alak az (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóját, valamint gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokat vagy hígítóanyagokat tartalmaz. A gyógyszerészeti formált alakban az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sója aránya általában 20 : 1–1 : 1, előnyösen 10 : 1–1 : 1 a hordozóanyagra vonatkoztatva; azonban bármely adott arányt is választunk. Ez függ például az aktív hatóanyag oldhatóság-

gától, a kívánt dózistól és a pontos dózishatártól. Az orális előnyös adagolási forma esetében az alkalmazható gyógyszerészeti hatóanyagok inert hígító- vagy töltőanyagok, és ezekkel tablettá, por, kapszula és hasonló formált alak állítható elő. Ezek a gyógyszerészeti formált alakok kívánt esetben további adalékanyagokat, mint például ízesítő-, kötő-, hordozóanyagot is tartalmazhatnak. Például a tablettá formált alak különféle hordozóanyagot, mint például nátrium-citrátot tartalmazhat, és emellett különféle dezintegráló szerek, mint például keményítő, algininsav és bizonyos komplex szilikátok is alkalmazhatók, valamint kötőanyagok, mint például polivinil-pirrolidon, szukróz, zselatin, és akácia is alkalmazhatók. Ezen túlmenően a formált alakban kenőanyagok, mint például magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát és talkum is alkalmazhatók a jobb tablettá előállítás céljából. A hasonló típus szilárd formált alakok, mint töltőanyagok is alkalmazhatók lágy és kemény zselatin kapszulákban. Ebből a célból alkalmazható előnyös töltőanyagok a laktóz, a tejcukor és a nagymolekulasúlyú polietilén-glikolok.

Amennyiben a találmány szerinti eljárással előállított vegyületet emberre alkalmazzuk, a napi dózist az orvos határozza meg. Általában ez a dózis függ a beteg korától, és a betegség szimptomáitól. Azonban a legtöbb esetben az (I) általános képletű vegyületeknek, vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóiknak nyugtatóként hatásos dózisa 1–300 mg/nap, előnyösen 5–100 mg/nap egyszeri, vagy megosztott dózisban alkalmazva. Természetesen a találmány szerinti aktívabb hatóanyagok alacsonyabb dózisban alkalmazandók, míg a kevésbé hatásos hatóanyagokat magasabb dózisban kell alkalmazni.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk. A mágneses magrezonancia spektroszkópiái (NMR) analízis adatokat ppm értékben a tetrametil-szilánra vonatkoztatva adjuk meg.

#### 1–14. példák

##### Az (I) általános képletű vegyületek általános előállítási eljárása

A megfelelő amin, egy mólekvalens 4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-butánsav-dihidroklorid, 2 ekvivalens 1-hidroxi-benzotriazol diklór-metánban készült oldatát háromnyakú hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel, mágneses keverővel és hőmérővel ellátott gömblombikba helyezzük, majd jeges vizes fürdővel 0 °C-ra hűtjük. Az elegyhez 1.1 ekvivalens diciklohexil-karbodiimidet adunk. A kapott keveréket 3 óráig 0 °C-on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük.

A diciklohexil-karbamidot leszűrjük, és a szűrletet 3×100 ml vízzel, majd kétszer telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, hogy az 1-hidroxi-benzotriazol nyomait eltávolítsuk. A vizes oldatokat egyesítjük és diklór-metánnal visszamoszuk. Az egyesített szerves oldatokat megszáritjuk, leszűrjük, és bepároljuk. Félszilárd terméket kapunk, amelyet minimális mennyiségű acetonban oldunk és egy óráig keverünk, hogy a maradék esetleges diciklohexil-karbamid ki-

kristályosodjon. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük, és a szűrletet barna olajos anyaggá bepároljuk.

A tisztított terméket vagy közvetlenül a barna, olajos anyag etil-acetátból történő átkristályosításával, vagy szilikagélén végzett gyorskromatográfia segítségével állítjuk elő. A végterméket ezután etil-acetátból átkristályosítjuk. A termelések nem optimált értékek. A fentiek szerint az alábbi vegyületeket állítottuk elő:

Az alábbiakban a 3-azabicyclo(3.2.2)nonamid-százamazék (12. sz. vegyület) előállítását részletesen is ismertetjük:

##### 4-[4-(2-pirimidinil)-piperazinil]-vajsav-etil-észter

11,0 g (46 mmól) 4-(2-pirimidinil)-piperazin-dihidrokloridot 30 ml vízben oldunk, pH-értékét tömény nátrium-hidroxid-oldattal 14-re állítjuk be, a kapott szabad bázist háromszor 30 ml metil-izobutil-ketonnal extraháljuk, az extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, és szűrjük, majd az egyesített oldathoz 7,50 g (38,5 mmól) 4-bróm-vajsav-etil-észtert adunk, és 4,50 g (42,5 mmól) vízmentes nátrium-karbonát-oldattal és katalitikus mennyiségű nátrium-jodiddal kezeljük, majd az elegyet 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, és a szűrletet bepárolva halványosárga olajat kapunk, melyet 80 g szilikagélén kromatografálunk. Eluensként etil-acetátot alkalmazva és az eluátumot bepárolva a kívánt terméket 49%-os kitermeléssel és analitikai tisztaságban kapjuk. A termék egy részletét az igen higroszkópos dihidrokloriddá alakítjuk acetonban.

Op.: 179–182 °C, 160 °C-on történő lágyulás után dihidroklorid.

##### 4-[4-(2-pirimidinil)-piperazinil]-vajsav

1,03 g (3,67 mmól) 4-[4-(2-pirimidinil)-piperazinil]-vajsav-etil-észter 10 ml 6 n sósavval készített oldatát 3,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk.

A lehűtött reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a színtelen maradékot abszolút etanolban felvesszük, majd abból az aminosav-dihidrokloridot fehér szilárd anyaggá kikristályosítjuk.

Kitermelés: 660 mg (66%), op.: 227–229 °C.

##### 4-[4-(2-pirimidinil)-piperazinil]-vajsav-3-azabicyclo(3.2.2.) nonamid

500 ml-es, mágneses keverővel, kondenzáló feltétellel és hőmérővel ellátott háromnyakú lombikba 8,6 g (26,6 mmól) 4-[4-(2-pirimidinil)-piperazinil]-vajsavat, 3,4 g (26,6 mmól) 3-azabicyclo(3.2.2.) nonánt, 7,8 ml (5,62 g, 55,6 mmól) trietil-amint 5,4 g (39,9 mmól) 1-hidroxi-benzotriazolt és 200 ml metilén-dikloridot mérünk be. A kapott elegyet nitrogénatmoszférában, 0–5 °C hőmérsékleten keverjük, majd 6,0 g (29,1 mmól) diciklohexil-karbodiimidet adunk. A keletkezett reakcióelegyet 3 órán át 0–5 °C hőmérsékleten keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és egy éjszakán át keverjük.

A keletkezett fehér diciklohexil-karbamidot kiszűrjük, és eldobjuk, a szűrletet vízzel és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal alaposan kirázzuk. A vizes fázist egyszer metilén-dikloriddal extraháljuk, és az extraktumot egyesítjük a szerves fázissal, majd szárítjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot

minimális mennyiségű acetonban felvesszük, melyből a visszamaradt benzotriazol mellékterméket kikristályosítjuk, és elválasztjuk. A szűrletet barna olaj-

já pároljuk be, majd etil-acetátból kikristályosítjuk a kívánt terméket (két részletben). Kitermelés: 2,23 g (23%), op.: 105–106 °C.

| Példa szám | R csoport | Op. °C  | Termelés % | NMR (ppm)                                                                                                                                                                                        | IR (KBr) mikron                                                                                      | MS nagy felbontású (m/e)                                                                                                                                                      |
|------------|-----------|---------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.         | (a)       | 115–116 | 18         | (CDCl <sub>3</sub> ) delta<br>8,26 (2H, d)<br>7,20–7,40 (5H, m)<br>6,42 (1H, t)<br>3,80 (4H, t)<br>3,38 (2H, t)<br>3,10 (2H, t)<br>2,30–2,50 (12H, m)<br>1,92 (3H, s)<br>1,80–1,90 (2H, m)       | 2,96, 3,44,<br>3,56,<br>6,00, 6,20,<br>6,44,<br>6,52, 6,78,<br>7,22,<br>7,42, 7,70, 8,00             | 435.2610 (M <sup>+</sup> ,<br>a C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> képletre számított<br>435.2631), 435,<br>420, 272 (100%),<br>191, 177, 163      |
| 2.         | (b)       | 87–88   | 47         | (CDCl <sub>3</sub> )<br>8,28 (2H, d)<br>6,42 (1H, t)<br>3,80 (4H, t)<br>3,54 (2H, t)<br>3,38 (2H, t)<br>2,48 (6H, t)<br>2,30–2,50 (4H, m)<br>1,96 (2H, t)<br>1,30–1,40 (2H, m)<br>0,98 (6H, s)   | 3,45, 3,58,<br>3,65,<br>5,80, 6,18,<br>6,35,<br>6,45, 6,72,<br>6,98,<br>7,22, 7,42,<br>7,70,<br>8,00 | 345.2553 (M <sup>+</sup> ,<br>a C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O képletre számított<br>345.2524), 345,<br>250, 225, 191,<br>182 (100%), 177, 163              |
| 3.         | (c)       | 98–99   | 22         | (CDCl <sub>3</sub> )<br>8,30 (2H, d)<br>6,50 (1H, t)<br>3,80–4,00 (4H, széles t)<br>3,54 (2H, t)<br>3,40 (2H, t)<br>2,40–2,70 (12H, m)<br>1,94 (2H, m)<br>1,54–1,70 (4H, m)<br>1,40–1,52 (4H, m) | 2,92, 3,40,<br>3,50,<br>3,54, 6,14, 6,34<br>6,52, 6,72, 6,94<br>7,35, 7,86, 7,96                     | 371.2720 (M <sup>+</sup> ,<br>a C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O képletre számított<br>371.2680), 371,<br>224, 208 (100%),<br>191, 177, 163                   |
| 4.         | (d)       | 138–139 | 20         | (CDCl <sub>3</sub> )<br>8,30 (4H, m)<br>6,52 (1H, t)<br>6,48 (1H, t)<br>3,80–3,90 (8H, m)<br>3,70 (2H, t)<br>3,58 (2H, t)<br>2,40–2,60 (8H, m)<br>1,90–2,00 (2H, m)                              | 2,86, 3,42, 3,50<br>3,58, 6,10, 6,34<br>6,44, 6,72, 6,90<br>7,40, 7,68, 8,00                         | 396.2397 (M <sup>+</sup> ,<br>a C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> O képletre számított<br>396.2386), 396,<br>288, 233, 191,<br>177, (100%), 163                  |
| 5.         | (e)       | 178–180 | 25         | (DMSO)<br>8,44 (2H, d)<br>6,78 (1H, t)<br>4,68 (2H, d)<br>3,00–3,60 (12H, m)<br>2,40 (2H, t)<br>1,70–2,02 (6H, m)                                                                                | –                                                                                                    | 303.1936 (M <sup>+</sup> ,<br>a C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O képletre számított<br>303.2056), 303.3 (P)<br>233, 208, 191,<br>177, 163, 148,<br>140 (100%) |

| Példa szám | R csoport | Op. °C  | Termelés % | NMR (ppm)                                                                                                                                                                                          | IR (KBr) mikron                                                                    | MS nagy felbontású (m/e)                                                                                                             |
|------------|-----------|---------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6.         | (f)       | 178–180 | 37         | (DMSO)<br>8,44 (2H, d)<br>6,80 (1H, t)<br>4,68 (2H, d)<br>3,38–3,60 (8H, m)<br>3,00–3,20 (4H, m)<br>2,44 (2H, t)<br>1,90–2,04 (2H, m)<br>1,40–1,64 (6H, m)                                         | –                                                                                  | 317.2264 ( $M^+$ ,<br>a $C_{17}H_{27}N_5O$ képletre számított<br>317.2212), 317 (P)<br>222, 197, 191, 177,<br>163, 154 (100%)        |
| 7.         | (g)       | 168–170 | 41         | (DMSO)<br>8,44 (2H, d)<br>6,80 (1H, t)<br>4,70 (2H, d)<br>3,40–3,60 (4H, m)<br>3,30 (2H, s)<br>3,18 (2H, s)<br>3,0–3,1 (4H, m)<br>2,38 (2H, t)<br>1,90–2,0 (2H, m)<br>0,90 (12H, s)                | –                                                                                  | 359.2604 ( $M^+$ ,<br>a $C_{20}H_{33}N_5O$ képletre számított<br>359.2680), 360 (P)<br>239, 196 (100%),<br>191, 177, 163             |
| 8.         | (h)       | 114–115 | 34         | ( $CDCl_3$ )<br>8,30 (2H, d)<br>6,50 (1H, t)<br>3,82 (4H, széles t)<br>3,20–3,50 (4H, m)<br>2,10–2,60 (10H, m)<br>1,80–2,00 (2H, m)<br>1,30–1,70 (8H, m)                                           | 3,40, 3,56, 3,68<br>6,30, 6,52, 6,62<br>6,90, 7,04, 7,28<br>7,50, 8,02             | 357.2503 ( $M^+$ ,<br>a $C_{20}H_{31}N_5O$ képletre számított<br>357.2529), 357, 262,<br>249, 194 (100%), 191,<br>177, 163           |
| 9.         | (i)       | 110–111 | 39         | ( $CDCl_3$ )<br>8,30 (2H, d)<br>6,42 (1H, t)<br>3,80 (4H, széles t)<br>3,60–3,70 (2H, m)<br>3,10–3,20 (2H, m)<br>2,00–2,60 (12H, m)<br>1,80–2,00 (2H, m)<br>1,30–1,50 (3H, m)<br>1,00–1,20 (3H, m) | 3,42, 3,54,<br>3,68,<br>6,18, 6,40,<br>6,52,<br>6,80, 7,02,<br>7,42,<br>7,70, 8,20 | 369.2556 ( $M^+$ ,<br>a $C_{21}H_{31}N_5O$ képletre számított<br>369.2529), 369, 274,<br>261, 249, 224, 206 (100%),<br>191, 177, 163 |
| 10.        | (j)       | 94–95   | 30         | ( $CDCl_3$ )<br>8,30 (2H, d)<br>6,44 (1H, t)<br>6,10–6,20 (2H, m)<br>3,82 (4H, széles t)<br>3,60–3,70 (2H, m)<br>3,20–3,40 (2H, m)<br>2,20–2,80 (12H, m)<br>1,80–2,00 (2H, m)<br>1,40–1,50 (2H, m) | 3,46, 3,58,<br>6,22,<br>6,38, 6,42,<br>6,82,<br>7,00, 7,40,<br>7,70,<br>8,20       | 367.2350 ( $M^+$ ,<br>a $C_{21}H_{29}N_5O$ képletre számított<br>367.0372), 367, 301, 247, 204,<br>191, 177 (100%), 163              |

| Példa szám | R csoport | Op. °C    | Termelés % | NMR (ppm)                                                                                                                                                                                             | IR (KBr) mikron                                                                                      | MS nagy felbontású (m/e)                                                                                                                                                |
|------------|-----------|-----------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11.        | (k)       | 123–124   | 21         | (CDCl <sub>3</sub> )<br>8,30 (2H, d)<br>6,42 (1H, t)<br>4,34 (2H, széles s)<br>3,80–3,90 (6H, m)<br>3,20–3,30 (2H, m)<br>2,20–2,60 (10H, m)<br>1,80–2,00 (2H, m)<br>1,60–1,80 (2H, m)<br>1,42 (2H, d) | 3,42, 3,52, 6,15<br>6,38, 6,44,<br>6,70,<br>6,90, 7,30,<br>7,52,<br>7,92                             | 371.231 (M <sup>+</sup> ,<br>a C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> képletre számított<br>371.2321), 371, 251, 208<br>(100%),<br>191, 177, 163 |
| 12.        | (l)       | 105–106   | 22         | (CDCl <sub>3</sub> )<br>8,24 (2H, d)<br>6,42 (1H, t)<br>3,80 (4H, t)<br>3,70 (2H, t)<br>3,50 (2H, t)<br>2,40–2,60 (8H, m)<br>2,00 (2H, m)<br>1,80–1,94 (2H, m)<br>1,50–1,70 (8H, m)                   | 3,24, 3,30,<br>3,42,<br>3,55, 3,60,<br>6,12,<br>6,35, 6,45,<br>6,92,<br>7,30, 7,60,<br>7,78,<br>7,88 | 357.249 (M <sup>+</sup> ,<br>a C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O képletre számított<br>357.2514), 357, 194,<br>(100%), 191, 177,<br>163                  |
| 13.        | (m)       | 210–211,5 | 45         | (DMSO)<br>8,44 (2H, d)<br>6,80 (1H, t)<br>4,70 (2H, d)<br>4,00 (1H, d)<br>3,60–3,80 (5H, m)<br>3,00–3,12 (4H, m)<br>2,30–2,60 (4H, m)<br>1,90–2,10 (2H, m)<br>1,20–1,60 (6H, m)<br>1,00 (6H, s)       | 3,25, 3,50,<br>3,58,<br>4,12, 6,32,<br>6,60,<br>7,02, 7,22,<br>7,38,<br>7,62, 7,90, 8,22             | 371.2710 (M <sup>+</sup> ,<br>a C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O képletre számított<br>371.2685), 371, 251,<br>208 (100%), 191, 177,<br>163             |
| 14.        | (n)       | 77–78     | 17         | (CaCl <sub>2</sub> )<br>8,30 (2H, d)<br>6,42 (1H, t)<br>4,30 (1H, d)<br>3,80 (4H, széles t)<br>3,60 (1H, d)<br>3,10 (1H, d)<br>2,20–2,70 (11H, m)<br>1,80–2,00 (2H, m)<br>1,40–1,80 (6H, m)           | 3,52, 3,58,<br>3,12,<br>6,28, 6,52,<br>6,78,<br>7,20, 7,64, 7,88                                     | 343.2348 (M <sup>+</sup> ,<br>a C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O képletre számított<br>343.2368), 343,<br>248, 203, 191,<br>180 (100%), 177, 163        |

### 1. előállítás

#### Etil-4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-butirát

1,2 ekvivalens 1-(2-pirimidinil)-piperazin-hidrokloridot oldunk vízben, és az oldatot 10%-os nátrium-hidroxiddal erősen meglúgosítjuk (pH 12–14). A kétfázisú elegyet háromszor metil-izobutil-ketonnal extraháljuk. A szerves oldatot mágneses keverővel, visszacsépegő hűtővel és nitrogéngáz bevezetővel ellátott egyenylakú gömblombikba mérjük, amelyre Dean–Stark vízelválasztót is szerelünk. Az oldathoz 1 ekvivalens etil-4-bróm-butirátot, 1,1 ekvivalens nátriumkarboná-

50 tot és katalitikus mennyiségű kálium-jodidot adunk. A kapott elegyet 4 óráig visszafolytatás mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A szervesen sókat kiszűrjük és az oldószert elpárologtatjuk. Olajos, sárga cimbéli vegyületet kapunk. Termelés 75%.

55

### 2. előállítás

#### 4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-butánsav-hidroklorid

60 Az 1. előállításban kapott terméket és 6 n sósavat mágneses keverővel, nitrogéngáz bevezetővel és hűtő-

vel ellátott gömblombikba mérjük, és az elegyet 2 óráig visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután lehűtjük, és a vizet vákuumban elpárologtatjuk. 70% termeléssel a címbeli savat kapjuk, amely sárga szilárd anyag, és amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépésben.

Op.: 254–255 °C. M/e: 250, 191, 177, 163, 122, 108 (100%), 80.

NMR (DMSO), ppm: 8,44 (2H, d), 6,80 (1H, t), 4,62 (2H, d), 3,52 (2H, d), 3,38–3,50 (2H, széles t), 3,00–3,20 (4H, m), 2,32 (2H, t), 1,70–2,00 (2H, m).

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, ahol az általános képletben R jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m) vagy (n) képletű csoport, *azzal jellemezve*, hogy a 4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-butánsavat RH általános képletű aminnal, ahol az általános képletben R jelentése a fenti, a reakcióban inert oldószerben dehidratálós kapcsolási reakcióban reagáltatjuk,

és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet sóvá alakítunk.

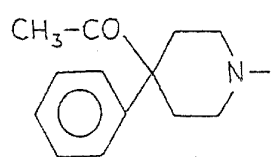
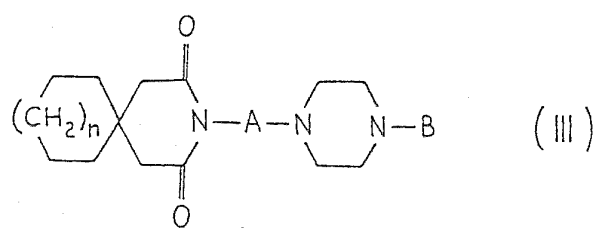
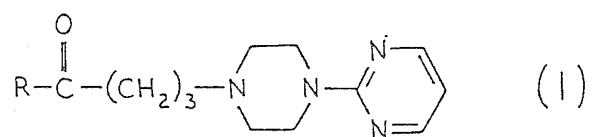
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R jelentése (c) képletű csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagot alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R jelentése (h) általános képletű csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagot alkalmazzuk.

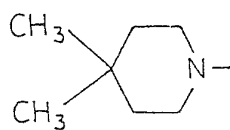
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R jelentése (k) általános képletű csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagot alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R jelentése (l) képletű csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Eljárás humángyógyászati célra, idegesség kezelésére alkalmas gyógyszerészeti formált alakok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját egy vagy több gyógyszerészeti hordozóanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal elegyítünk.



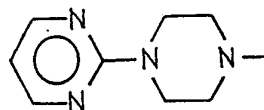
(a)



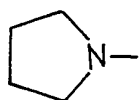
(b)



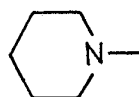
(c)



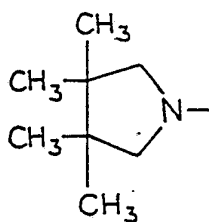
(d)



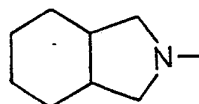
(e)



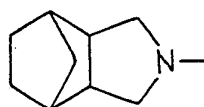
(f)



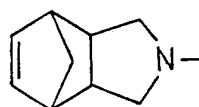
(g)



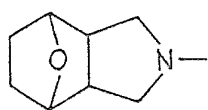
(h)



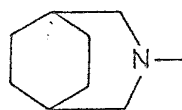
(i)



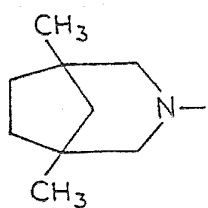
(j)



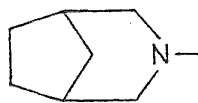
(k)



(l)



(m)



(n)