

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

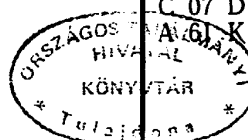
(11) (13)
193153 B

(22) A bejelentés napja: 82.11.10. (21) 3612/82
(33) GB:
(32) 81.11.12.
(31) 81 34 174

(51) Int.Cl.
C 07 D 417/04
C 07 D 401/04
C 07 D 413/04
C 07 D 405/04
C 07 D 409/04
C 07 D 417/06
C 07 D 401/06
C 07 D 413/06
C 07 D 405/06
C 07 D 409/06

(41) (42) A közzététel napja: 1984.02.28.

(45) Megjelent: 1988.10.25.



(72) Feltalálók:
HARGREAVES Rodney Brian, Poynton,
McLOUGHLIN Bernard Joseph, MILLS Stuart
Dennett, Macclesfield, Cheshire, GB

(73) Szabadalmas:
Imperial Chemical Industries PLC., Lon-
don, GB

(54) ELJÁRÁS TIADIAZINON-, OXADI- AZINON- ÉS TRIAZINON-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a (II) általános képletű új tiadiazinon-, oxadiazinon- és triazinon-származékok előállítására — a képletben.

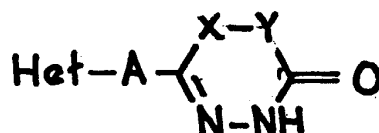
A vegyértékkötést, 1—4 szénatomos alkilén-csoportot vagy 2—4 szénatomos alkenilén-csoportot jelent,

X —CR¹R²— általános képletű csoportot és ugyanakkor Y oxigénatomot, kénatomot vagy —NH— csoportot jelent, és az utóbbi képletben R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport, vagy

X oxigénatomot, kénatomot vagy —NH— csoportot jelent, és ugyanakkor Y —CR¹R²— általános képletű csoportot képvisel, amelyben R¹ és R² jelentése a fenti, és

Het egy nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú heteroaromás csoportot vagy kinoxalincsoportot jelent, ahol a heterociklusos csoporthoz egy vagy két szubsztituens, éspedig halogénatom, ciano-, nitro-, karbamoil- vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport vagy nitrogénatomhoz kapcsolódó oxocsoport kapcsolódhat, és/vagy a Het csoport két szomszédos szénatomján benzolgyűrűvel lehet kondenzálva, azzal a feltétellel, hogy ha X —CR¹R²— általános képletű csoportot és ugyanakkor A vegyértékkötést jelent, Het csak 2-furil-csoporttól eltérő jelentésű lehet.

A (II) általános képletű vegyületek szív-működést fokozó és/vagy vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek, gyógyszerként alkalmazhatók.



(II)

A találmány tárgya eljárás új tiadiazinon-, oxadiazinon- és triazinon-származékok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerint előállítható új vegyületek szív-működést fokozó és/vagy vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek.

A szakirodalomban eddig már számos, szív- és érrendszeri hatásokkal rendelkező 6-aril-dihidro-piridazin-3-on-származékot ismertettek [lásd például *Journal of Medicinal Chemistry* 17, 273—286 (1974) és *Journal of Heterocyclic Chemistry* 11, 755—761 (1974)].

A szakirodalomban a fenti vegyületek olyan egyszerű származékait is ismertették már, amelyek a piridazin-gyűrűben egy további heteroatomot tartalmaznak. Ilyen vegyületek többek között a következők:

2-fenil-4H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-5-on és a megfelelő 6-metil-vegyület [*Chemical Abstracts* 42, 5919 (1948) és 50, 7817 (1956)]; 5-fenil-3H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-2-on, a megfelelő 6-metil-vegyület, és e vegyületek p-bróm-fenil- és 4-bifenilil-analógjai [*Liebigs Annalen der Chemie* 791 (1977)];

2-fenil-4H, 6H-1, 3, 4-oxadiazin-5-on [*Receuil des Travaux chimiques des Pays Bas*, 48, 417 (1929)] és e vegyület o-hidroxifenil-analógjai [*J. Heterocyclic Chemistry* 7, 297 (1970)];

3-fenil-4, 5-dihidro-5-metil-1H-1, 2, 4-triazin-6-on [*J. Heterocyclic Chemistry* 15, 1271 (1978)];

6-fenil-4, 5-dihidro-2H-1, 2, 4-triazin-3-on és a megfelelő 4-metil-vegyület [*Chemical Abstracts* 73, 35334 (1970)].

A szabadalmi irodalomban az 5-fenil-3H, 6H-1, 3, 4-oxadiazin-2-ont és a megfelelő 4-bróm-fenil- és 2-naftil-vegyületeket a műanyagiparban felhasználható habosítószerként ismertették (4 097 425, 4 105 848 és 4 158 094 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás).

Heterociklusos szubsztituenst hordozó tiadiazinon-, oxadiazinon- és triazinon-vegyületeket csak a *Receuil des Travaux chimiques des Pays Bas*, 83, 1047 (1964) közlemény ismerteti. A közleményben leírt 5-(2-furil)-3H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin- és -oxadiazin-2-ont, valamint a 6-(2-furil)-4, 5-dihidro-2H-1, 2, 4-triazin-3-ont bakteriosztatikus hatásuk értékelése céljából állították elő, a vegyületek tényleges aktivitásával kapcsolatban azonban a szakcikk semmiféle részletes adatot nem közöl.

A korábban idézett közlemények egyike sem utal arra, hogy az ott ismertett vegyületek gyógyászati hatással rendelkezzenek.

A fentiekhez hasonló típusú, gyógyászati hatással rendelkező vegyületeket ismerteti a 3 514 455 és 3 946 010 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás. Az előbbi közleményben leírt 4,6-diszubsztituált-2-fenil-4H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-5-on-származékok lázcsillapító, fájdalomcsillapító, gyulladás-

gátló és ödémagátló hatással rendelkeznek, míg az utóbbi közleményben ismertett 3-(o-amino-fenil)-4,5-dihidro-1 H-1, 2, 4-triazin-6-on-vegyületek gyulladásgátló hatást fejtenek ki.

A jelenlegi gyógyászati gyakorlatban elterjedten alkalmazzák az Amrinone kereskedelmi nevű, (I) képletű piridon-származékot szív-működést fokozó hatóanyagként.

Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a (II) általános képletű, közvetlenül vagy szénláncon keresztül kapcsolódó heterociklusos csoporttal szubsztituált tiadiazinon-, oxadiazinon- és triazinon-származékok értékes szív-működést fokozó és/vagy vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek.

A találmány tárgya tehát eljárás a (II) általános képletű vegyületek előállítására — ahol a képletben A vegyértékkötést, 1—4 szénatomos alkilénecsoportot vagy 2—4 szénatomos alkenilénecsoportot jelent,

X —CR¹R²-általános képletű csoportot és ugyanakkor Y oxigénatomot, kénatomot vagy —NH- csoportot jelent, és az utóbbi képletben R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport, vagy

X oxigénatomot, kénatomot vagy —NH- csoportot jelent, és ugyanakkor Y —CR¹R²-általános képletű csoportot képvisel, amelyben R¹ és R² jelentése a fenti, és

Het egy nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú heteroaromás csoportot vagy kinoxalincsoportot jelent, ahol a heterociklusos csoporthoz egy vagy két szubsztituens, éspedig halogénatom, ciano-, nitro-, karbamoil- vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport vagy nitrogénatomhoz kapcsolódó oxocsoport kapcsolódhat, és/vagy a Het csoport két szomszédos szénatomján benzolgyűrűvel lehet kondenzálva, azzal a feltétellel, hogy ha X —CR¹R²-általános képletű csoportot és ugyanakkor A vegyértékkötést jelent, Het csak 2-furil-csoporttól eltérő jelentésű lehet.

A (II) általános képletű vegyületekben az A szubsztituens alkilénecsoportként például metilén- vagy etilénecsoportot, alkenilénecsoportként pedig például vinilénecsoportot jelenthet.

Az R¹ és R² szubsztituens helyén álló alkilcsoport például metil- vagy etilcsoport lehet.

A Het gyűrűhöz kapcsolódó halogénatom például fluor-, klór- vagy brómatom lehet.

A Het gyűrűhöz alkil-szubsztituensként például metil- vagy etilcsoport kapcsolódhat.

A (II) általános képletű vegyületekben Het például piridil-, tienil-, furil-, pirrolil-, indolil-, benzotienil-, benzofuril-, kinolil-, izokinolil- vagy kinoxalincsoportot, így 2-, 3- vagy 4-piridil-, 1-oxi-4-piridil-, 2-tienil-, 3-tienil-, 2-furil-, 3-furil-, 2-pirrolil-, 3-indolil-, 3-benzotienil-, 2-benzo[b]tienil-, 2-benzo[b]-

furil-, 3-benzo[b]furil-, 2-, 3- vagy 4-kinolil-, 1-izokinolil- vagy 2-kinoxalilil-csoportot jelenthet. A felsorolt csoportokhoz például egy vagy két klóratom, brómatom, cianocsoport, karbamoilcsoport, nitrocsoport és/vagy metilcsoport kapcsolódhat.

A (II) általános képletű vegyületek előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben

A vegyértékkötést, metilencsoportot vagy vinilencsoportot jelent,

X $-\text{CH}_2-$ vagy $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ csoportot és ugyanakkor Y kénatomot jelent, vagy

X kénatomot és ugyanakkor Y $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ vagy $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ vagy



$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ csoportot képvisel, vagy X oxigénatomot vagy $-\text{NH}-$ csoportot és ugyanakkor Y $-\text{CH}_2-$ csoportot jelent, és

Het adott esetben egy klór-, bróm-, ciano-, karbamoil- vagy metilszubsztituenst hordozó 2-, 3- vagy 4-piridil-csoportot, adott esetben egy vagy két klór- vagy metilszubsztituenst hordozó 2- vagy 3-tienil-csoportot, szubsztituálatlan benzo[b]tienil-, benzo[b]furil-, indolil- vagy kinolil-csoportot vagy 3-metil-2-kinoxalilil-csoportot jelent.

Különösen előnyös szív működést fokozó hatással rendelkeznek azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyekben A vegyértékkötést jelent, X és Y egyike kénatomot vagy $-\text{NH}-$ csoportot, másika pedig $-\text{CH}_2-$ csoportot jelent, és Het adott esetben egy klór-, bróm-, ciano-, karbamoil- vagy metil-szubsztituenst hordozó 2-, 3- vagy 4-piridil-csoportot vagy szubsztituálatlan 2-kinolil- vagy 3-indolil-csoportot képvisel.

Kiemelkedően előnyös vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyekben A vegyértékkötést, X $-\text{CH}_2-$ csoportot, Y oxigénatomot, kénatomot vagy $-\text{NH}-$ csoportot, Het pedig 2-benzo[b]furil-, 3-benzo[b]tienil-, 2,5-diklórtien-3-il-, 5-bróm-3-piridil- vagy 5-klór-3-piridil-csoportot jelent.

A (II) általános képletű vegyületek közül példaként a következőket soroljuk fel:

5-(3-piridil-, 4-piridil-, 5-klór-3-piridil-, 2-ciano-4-piridil-, 5-karbamoil-2-piridil-, 6-karbamoil-3-piridil-, 2-karbamoil-4-piridil-, 2-benzo[b]furil- és 3-indolil)-3H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-2-on, 2-(2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-, 6-metil-2-piridil-, 5-bróm-3-piridil- és 2-kinolil)-4H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-5-on, 6,6-dimetil-2(4-piridil)-4H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-5-on, 5-(2-benzo[b]furil)-3H, 6H-1, 3, 4-oxadiazin-2-on, 3-(4-piridil)-5,6-dihidro-1, 2, 4-triazin-6(1H)-on, és 6-(3-piridil-, 4-piridil-, 5-klór-3-piridil-, 5-bróm-3-piridil-, 2,5-diklórtien-3-il- és 3-benzo[b]tienil)-4,5-dihidro-1, 2, 4-triazin-3(2H)-on.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben X oxigénatomot vagy kénatomot, Y pedig $-\text{CR}^1\text{R}^2-$ általános képletű csoportot jelent, a találmány szerint előnyösen úgy állítjuk elő, hogy a (III) általános képletű hidrazidokat vagy tiohidrazidokat — a képletben Het és A jelentése a fenti, míg X oxigénatomot vagy kénatomot jelent — (IV) általános képletű karbonsavakkal — a képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti, míg Hal halogénatomot, például klóratomot vagy brómatomot jelent — vagy azok reakcióképes származékaival reagáltatjuk.

Ha X helyén kénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyületekből indulunk ki, reagensként előnyösen magát a szabad (IV) általános képletű karbonsavat vagy a karbonsav alkil-észterét — például a megfelelő etil-észtert — használjuk fel, és a reakciót vizes oldatban, bázis, például nátrium-hidroxid jelenlétében, szobahőmérsékleten végezzük.

Ha X helyén oxigénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyületekből indulunk ki, reagensként előnyösen a (IV) általános képletű karbonsavak reakcióképes származékait — például a megfelelő acil-halogenideket — használjuk fel. A reakciót célszerűen két lépésben végezzük úgy, hogy először az acil-hidrazin-vegyületet közömbös oldószerben, például dioxánban vagy toluolban, bázis, például kálium-karbonát vagy trietilamin jelenlétében reagáltatjuk a savhalogéniddel, majd a kapott diacil-hidrazin-vegyületet bázissal, például nátrium-hidriddel reagáltatjuk egy dipoláros aprotikus oldószerben, például dimetil-formamidban, vagy acetonos vagy dimetil-formamidos közegben alkálifém-karbonáttal kezeljük. Az utóbbi reakciót megnövelt hőmérsékleten, például 60–100 °C-on végezzük.

Az X helyén $-\text{CR}^1\text{R}^2-$ általános képletű csoportot és Y helyén kénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket előnyösen úgy állítjuk elő, hogy az (V) általános képletű cil-halogenideket — a képletben Het, A, R^1 , R^2 és Hal jelentése a fenti — (VI) vagy (VII) általános képletű tiokarbazátokkal reagáltatjuk — a képletekben R^{10} 1–4 szénatomos alkil-csoportot, például metil- vagy etilcsoportot, M^+ pedig alkálifém- vagy ammónium-iont jelent.

A reakciót szerves hígítószer vagy oldószer, például acetonitril vagy etanol jelenlétében, szobahőmérsékleten vagy megnövelt (például az oldószer vagy hígítószer forráspontjáig terjedő) hőmérsékleteken hajthatjuk végre.

Az X helyén $-\text{CR}^1\text{R}^2-$ csoportot és Y helyén oxigénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket előnyösen a (VIII) általános képletű vegyületek — a képletben Het, A, R^1 , R^2 és R^{10} jelentése a fenti, R^{11} pedig hidrogénatomot vagy legfőljebb 4 szénatomos alkanoilcsoportot, például acetyl-csoportot jelent — gyűrűzárásával állítjuk

elő. A gyűrűzárast bázis, például nátrium-etoxid jelenlétében, hígítószerben vagy oldószerben, például etanolban, szobahőmérsékleten hajthatjuk végre.

A kiindulási anyagokként felhasznált (VIII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (IX) általános képletű vegyületeket — a képletben Het, A, R¹, R² és R¹⁰ jelentése a fenti — (X) általános képletű alkil-karbazátokkal reagáltatjuk — a képletben R¹⁰ jelentése a fenti.

Az X helyén —NH— csoportot és Y helyén —CR¹R² általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket előnyösen úgy állítjuk elő, hogy a (XI) általános képletű vegyületeket — a képletben Het, A, R¹ és R² jelentése a fenti, és a két R¹⁰ csoport azonos vagy eltérő 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent — hidrazinnal reagáltatjuk.

A reakciót hígítószer vagy oldószer, például etanol jelenlétében, a felhasznált hígítószer vagy oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékleteken hajthatjuk végre.

Az utóbbi reakcióban kiindulási anyagokként felhasznált (XI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (XII) általános képletű vegyületeket — a képletben Het, R¹, R², R¹⁰ és A jelentése a fenti — (R¹⁰)₃OBf₄ általános képletű oxónium-trifluor-borátokkal reagáltatjuk — a képletben R¹⁰ jelentése a fenti —, vagy a (XIII) általános képletű vegyületeket — a képletben Het, A és R¹⁰ jelentése a fenti — H₂NCR¹-R²COOR¹⁰ általános képletű glicin-észterekkel reagáltatjuk — a képletben R¹, R² és R¹⁰ jelentése a fenti.

Az X helyén —CR¹R²— általános képletű csoportot és Y helyén —NH— csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket előnyösen úgy állítjuk elő, hogy a (XIV) általános képletű vegyületeket — a képletben Het, A, R¹, R² és R¹⁰ jelentése a fenti — hidrazinnal reagáltatjuk.

A reakciót hígítószer vagy oldószer, például etanol jelenlétében, a felhasznált hígítószer vagy oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékleteken hajthatjuk végre.

Az utóbbi reakcióban kiindulási anyagokként felhasznált (XIV) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (XV) általános képletű vegyületeket — a képletben Het, A, R¹, R² és R³ jelentése a fenti — R¹⁰OCOCl általános képletű klór-hangyasav-észterekkel reagáltatjuk — a képletben R¹⁰ jelentése a fenti.

Miként már korábban közöltük, a (II) általános képletű vegyületek egyes képviselői szív működést fokozó hatással rendelkeznek. Ezek a vegyületek farmakológiai kísérletek-

ben növelik az altatott macskák aortás vérnyomásának változási sebességét. A vizsgált vegyületek a hatásos — tehát 25%-osnál nagyobb növekedést okozó — dózisban semmiféle toxikus mellékhatást nem fejtek ki.

A (II) általános képletű vegyületek más képviselői vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek. Ezek a vegyületek farmakológiai kísérletekben csökkentik a normális vérnyomású macskák, illetve a spontán magas vérnyomású patkányok vérnyomását. A vérnyomáscsökkentő hatás jele az is, hogy ezek a vegyületek értágító aktivitással rendelkeznek; a hatóanyagok csökkentik a patkány májkapuér-preparátum spontán összehúzódsait.

A (II) általános képletű vegyületek kardiotóniás hatását a következőképpen vizsgáltuk:

Mindkét nemű, 1,8—3,0 kg testtömegű macskákat 40 mg/kg nátrium-pentobarbitonnal érzéstelenítettünk, majd vagotomizáltunk és tracheotomizáltunk, és az állatokat spontán lélegezni hagytuk. Az állatok bal karotid artériájába, jobb femorális artériájába és jobb femorális vénájába kanült helyeztünk el; a bal karotid artériában elhelyezett kanülhöz az aortás vérnyomás mérésére és a nyomásváltozás mértékének elektronikus differenciálással történő regisztrálására alkalmas készüléket, míg a jobb femorális artériában elhelyezett kanülhöz a szisztémás vérnyomás mérésére alkalmas készüléket kötöttünk. A vizsgálandó vegyületet a jobb femorális vénában elhelyezett kanülon keresztül intravénásan adtuk be az állatoknak. A vezetékes II. ECG-t és a szív működést is folyamatosan észleltük. Az állatok hőmérsékletét 37 C°-on tartottuk.

Az állatoknak teljes mértékű β-blokkolás előidézése céljából intravénásan 5 mg/kg atenololt adtunk be, majd 20 perc elteltével intravénásan beadtuk a vizsgálandó vegyületet. Az injekciós oldat előállítása során 10 mg vizsgálandó vegyületet 0,5 ml dimetilszulfoxid és 9,5 ml poli(etilén-glikol) elegyében oldottuk, és az oldatot felhasználás előtt poli(etilén-glikol) és fiziológiás nátrium-klorid oldat elegyével 100 µg/ml hatóanyag-tartalomig hígítottuk.

A vizsgálandó vegyületet egymás utáni 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0 és 2,0 mg/kg-os intravénás dózisokban addig adagoltuk, amíg az aortás vérnyomás változásának sebessége 50%-kal nem nőtt. A vizsgált vegyület aktivitását a vérnyomásváltozási sebesség 50%-os növekedését előidéző akkumulatív dózissal jellemeztük (ED₅₀).

Az eredményeket az (A) táblázatban közöljük.

(A) táblázat

Het-A-	X	Y	ED ₅₀ µg/kg
2-piridil-	-S-	-CH ₂ -	375
3-piridil-	-S-	-CH ₂ -	1600
4-piridil-	-S-	-CH ₂ -	2000
6-metil-2-pi- ridil-	-S-	-CH ₂ -	320
2-tienil-	-S-	-CH ₂ -	710
3-tienil-	-S-	-CH ₂ -	760
3-benzo[b]tienil-	-S-	-CH ₂ -	610
2-furil-	-S-	-CH ₂ -	500
2-kinolil-	-S-	-CH ₂ -	1000
3-piridil-	-CH ₂ -	-S-	315
4-piridil-	-CH ₂ -	-S-	1900
1-oxido-4-pi- ridil-	-CH ₂ -	-S-	1100
4-karbamoil-2-pi- ridil-	-CH ₂ -	-S-	1550
6-karbamoil-3-pi- ridil-	-CH ₂ -	-S-	240
2-karbamoil-4-pi- ridil-	-CH ₂ -	-S-	750
2-tienil-	-CH ₂ -	-S-	315
5-klór-2-tienil-	-CH ₂ -	-S-	440
3-benzo b tienil-	-CH ₂ -	-S-	200
3-metil-2-ki- noxalil-	-CH ₂ -	-S-	760
4-piridil-	-CH(CH ₃)	-S-	320
4-piridil-	-NH-	-CH ₂ -	71
1-oxido-3-pi- ridil-	-NH-	-CH ₂ -	1240
2-(2-tienil)- etenil	-NH-	-CH ₂ -	1000
3-furil-	-NH-	-CH ₂ -	1700
3-piridil-	-CH ₂ -	-NH-	700
4-piridil-	-CH ₂ -	-NH-	780
5-klór-2-pi- ridil-	-CH ₂ -	-NH-	470
5-bróm-2-pi- ridil-	-CH ₂ -	-NH-	620
2,5-diklór- -3-tienil-	-CH ₂ -	-NH-	345
3-benzo[b]tienil-	-CH ₂ -	-NH-	260

A (II) általános képletű heterociklusos vegyületeket a szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve a humán- és állatgyógyászatban felhasználható gyógyászati készítményekké alakíthatjuk.

A gyógyászati készítmények például tabletták, kapszulák, vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók, diszpergálható porkészítmények, emulziók, injekciós oldatok vagy aeroszolok vagy szuszpenziók, permetek vagy aeroszolok készítmények lehetnek.

A gyógyászati készítmények a (II) általános képletű vegyületeken kívül egyéb,

szinergikus hatást nem mutató gyógyhatású anyagokat is tartalmazhatnak. Az egyéb gyógyhatású anyagok közül példaként a következőket soroljuk fel: nyugtatók, így fenobarbiton, meprobamat, klórpromazin és benzodiazepin-vegyületek (például klórdiazepin-oxid és diazepam); érzéketlenítők, például hidralazin, gliceril-trinitrát, pentaeritrit-tetranitrát és izoszorbid-dinitrát; diuretikumok, például klórtiazid, hidroklorotiazid, amilorid, bendrofluazid és klórtalidon; β -adrenerg blokkoló hatóanyagok, például propranolol és atenolol; szívmembrán-stabilizáló hatóanyagok, például kinidin; a Parkinson-

-kór és egyéb remegések kezelésére alkalmas anyagok, például benzhexol; szív működést fokozó anyagok, például digitális-készítmények.

A (II) általános képletű vegyületeket a humán gyógyászatban várhatóan 100–2000 mg-os napi orális dózisban használhatjuk fel krónikus szív működési rendellenességek vagy magas vérnyomás kezelésére. Ezt a hatóanyag mennyiséget napi 6–8 részletre osztva adhatjuk be. A hatóanyagokat napi 5–100 mg-os intravénás dózisokban is beadhatjuk.

Az orálisan adagolható gyógyszerformák előnyösen 50–500 mg, célszerűen 100 mg vagy 500 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták vagy kapszulák lehetnek. Az intravénásan adagolható gyógyszerformák célszerűen steril vizes oldatok lehetnek, amelyek 0,05-l tömeg%, előnyösen 0,1 tömeg% hatóanyagot tartalmazhatnak.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

1,41 g (bróm-metil)-(4-piridil)-keton-hidrobromid, 10 ml etanol és 1,64 g, 5 ml vízben

I. táblázat

(IIa) általános képletű vegyületek

Het	Op. C°	Kristályosításhoz használt oldószer
1-oxido-4-piridil-	228-230 (boml.)	metanol
2-karbamoil-4-piridil-	158-159	(kromatografáljuk)
2-ciano-4-piridil-	199-203	(kromatografáljuk)
3-piridil-	175-177	etanol
5-bróm-3-piridil-	191-193	etanol
5-klór-3-piridil-	0.25 H ₂ O, 180-183 (boml.)	metanol
6-karbamoil-3-piridil-	308	metanol
4-karbamoil-2-piridil-	243-245	etanol
5-nitro-2-piridil-	203-205	toluol
2-tienil-	132-133	metanol
5-klór-2-tienil-	203-206 (boml.)	metanol
2,5-diklór-3-tienil-	126-129	etil-acetát/petroléter (fp.: 60-80 C°)
3-indolil-	248-250	metanol
3-kinolil-	239 (boml.)	etanol
3-metil-2-kinoxalil-	203-205	(kromatografáljuk)
2-benzo[b]furil-	221-224	etil-acetát
3-benzo[b]furil-	178-181	(kromatografáljuk)

A 2. példában közöltek szerint járunk el, azonban (1-bróm-etil)-(4-piridil)-ketonból indulunk ki. A terméket metilén-kloridból kristályosítjuk. 172–174 C°-on olvadó 6-metil-5-(4-piridil)-3H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-2-ont kapunk 14%-os hozammal.

6

5 feloldott ammónium-tiokarbazát elegyét 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot vízzel elkeverjük, és az elegyet szűrjük. 1,0 g így kapott szilárd S-[2-oxo-2(4-piridil)-etil]-tiokarbazát, 15 ml etanol és 0,2 ml tömény vizes sósavoldat elegyét 15 percig visszafolyatás közben forraljuk, majd az elegyet lehűtjük és szűrjük. A szilárd terméket metanoltól kristályosítjuk. 0,15 g 227–228 C°-on olvadó 5-(4-piridil)-3H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-2-ont kapunk. Hozam: 13%.

2. példa

1,275 g (bróm-metil)-(3-benzo[b]tienil)-keton, 0,8 g metil-tiokarbazát és 80 ml acetonnitril elegyét 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd a szilárd terméket leszűrjük és acetonnitrilből kristályosítjuk. 226–228 C°-on bomlás közben olvadó 5-(3-benzo[b]tienil)-3H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-2-ont kapunk. Hozam: 48%.

25 A fenti eljárással állítjuk elő a megfelelő bróm-metil-ketonokból kiindulva az I. táblázatban felsorolt (IIa) általános képletű vegyületeket.

3. példa

7,65 g piridin-4-karbotiohidrazid és 25 ml 2 N vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyéhez keverés közben 7,0 g brómcetsavat adunk, és a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet szűrjük, a szűrle-

65

tet tömény vizes sósavoldattal pH=4 értékre savanyítjuk, 15 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük. A szilárd terméket 100 ml vízből kristályosítjuk; az oldatot tömény vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pH=7-re semlegesítjük. 193–195 C°-on

olvadó 2-(4-piridil)-4H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-5-ont kapunk 36%-os hozammal.

A 3. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a megfelelő karbotiohidrazidokból a II. táblázatban felsorolt (IIb) általános képletű vegyületeket.

II. táblázat

(IIb) általános képletű vegyületek

Het	Op. C°	Kristályosításhoz használt oldószer
3-piridil-	183–187	metanol
5-bróm-3-piridil-	248–250 (b)	dimetil-formamid
2-piridil-	166–168	etil-ecetát
6-metil-2-piridil-	167–169	etil-acetát
2-tienil-	128–130	metanol
3-tienil-	139–141	metanol
3-benzo [b] tienil-	188–191	etil-acetát/petrol-éter (fp.: 60–80 C°)
2-kinolil-	209–210	metanol
2-furil-	124–126	metanol

A kiindulási anyagként felhasznált piridin-karbotiohidrazidot a következőképpen állítjuk elő:

87,9 g piridin-4-aldehid és 39,5 g kén elegyéhez keverés közben, lassú ütemben 104,7 g piridint adunk. Exoterm reakció indul be, és a reakcióelegy felforr. A beadagolás után az elegyet 90 percig keverés és visszafolytatás közben forraljuk, majd lehűtjük, és az elegyhez lassú ütemben 500 ml vizet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd szűrjük, és a szilárd terméket ciklohexánból kristályosítjuk. 115–116 C°-on olvadó N-(piridin-4-karbotioil)-piperidint kapunk. Hozam: 99%.

10 g így kapott termék, 10 ml hidrazin-hidrát és 30 ml metanol elegyét 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 16 órán át állni hagyjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot metanollal elkeverjük, az elegyet szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Olajos maradékként piridin-4-karbotiohidrazidot kapunk 95%-os hozammal, amit további tisztítás nélkül használunk fel a reakcióban.

Hasonlóan állítjuk elő a kiindulási anyagokként felhasznált további karbotiohidrazidokat a megfelelő heterociklusos aldehidekből kiindulva. Az így előállított (XVI) általános képletű karbotioil-piperidin-vegyületeket — amelyek a reakció során közbeni termékeként képződnek — a III. táblázatban soroljuk fel. A csillaggal megjelölt vegyületek esetén piperidin helyett reagensként morfolint használtunk fel, a vegyületek tehát karbotioil-morfolin-származékok.

III. táblázat

(XVI) általános képletű vegyületek

Het	Op. C°
3-piridil-	86–89*
5-bróm-3-piridil-	110–112*
6-metil-2-piridil-	122–123
2-tienil-	87–88
3-tienil-	94–95
3-benzo [b] tienil-	95–98
2-kinolil-	128–130
2-furil-	53–54

4. példa

3,82 g piridin-4-karbotiohidrazid és 12,5 ml 2 N vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyéhez keverés közben 3,7 ml 2-bróm-2-metil-propionsav-etil-észtert adunk, majd az elegyhez a szilárd anyag teljes feloldódásához szükséges mennyiségű metanolt adunk. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és a maradékhoz vizet adunk. Az elegyet szűrjük, és a szilárd terméket izopropanolból kristályosítjuk. 196–197 C°-on olvadó 6,6-dimetil-2-(4-piridil)-4H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-5-ont kapunk. Hozam: 16%.

A fenti eljárást ismételjük meg úgy, hogy 2-bróm-2-metil-propionsav-etil-észter helyett 2-bróm-propionsav-etil-észterből, illetve 2-bróm-3-metil-vajsav-etil-észterből indulunk ki. A következő vegyületeket kapjuk:

6-metil-2-(4-piridil)-4H, 6H-1, 3, 4-tiadiazin-5-on, op.: 196–198 C° (metanolos kristályosítás után), hozam: 23%; és 6-izopropil-2-(4-piridil)-4H, 6H-1,3,4-tiadizin-5-on, op.: 137–138 C° (toluolos kristályosítás után), hozam: 32%.

5. példa

3,12 g 2-(2-tienil)-aceto-hidrazid 80 ml di-oxánnal készített oldatához keverés közben, 10 C°-on 2,8 ml trietil-amint, majd 1,5 ml klóracetil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük, és a szilárd anyagot 100 ml etil-acetáttal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott szilárd maradékot etil-acetátból kristályosítjuk. 152–154 C°-on olvadó N¹-klóracetil-N²-2-(2-tienil)-acetil-hidrazint kapunk 56%-os hozammal.

2,32 g, a fentiek szerint előállított diacil-hidrazin 80 ml dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben 1,8 g kálium-karbonátot adunk, és a reakcióelegyet 2 órán át 60–80 C°-on keverjük. Az elegyet 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal hígítjuk, majd háromszor 80 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, négy-szer 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szul-át fölött szárítjuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot tisztítás céljából szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk; eluálószerként etil-acetát és petroléter (forráspont-tartomány: 60–80 C°) 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. A szilikagél-lemezen, etil-acetát futtatószer felhasználásakor 0,7 R_F-értékű terméket összegyűjtjük és etil-acetát és petroléter (forráspont-tartomány: 60–80 C°) elegyből kristályosítjuk. 94–96 C°-on olvadó 2-(tien-2-il-metil)-4H, 6H-1, 3, 4-oxadiazin-5-ont kapunk. Hozam: 31%.

6. példa

5,48 g (acetoxi-metil)-(2-benzo [b] furil)-keton-etoxikarbonil-hidrazon 30 ml etanollal készített oldatához keverés közben 0,45 g nátrium 30 ml etanollal készített oldatát adjuk, és a reakcióelegyet 2 napig szobahő-mérsékleten keverjük. Az elegyhez ismét 0,45 g nátrium 30 ml etanollal készített oldatát adjuk, és a keverést szobahőmérsékleten még 30 órán át folytatjuk. A reakcióele-gyet 300 ml vízzel hígítjuk, ecetsavval pH = 5 értékre savanyítjuk, majd 100 ml és 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktu-mokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klo-rid-oldattal mossuk, szárítjuk, végül száraz-ra pároljuk. A maradékot tisztítás céljából 400 g Merck 7734 minőségű szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk; eluáló-szerként petroléter (forráspont-tartomány: 60–80 C°) és etil-acetát 3:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 7500 ml fenti összetételű

eluálószer felhasználása után az eluálást 1000 ml etil-acetáttal folytatjuk; az előző eluátumot elöntjük. Az etilacetátos eluátu-mot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és a maradékot metanol és dietil-éter ele-gyével elkeverjük. Az elegyet szűrjük, és a terméket kromatográfiás úton tisztítjuk. A kromatografálást Merck 9385 minőségű szili-kagéllal töltött, 25 cm hosszú, 20 mm átmé-rőjű oszlopon végezzük; eluálószerként petro-léter (forráspont-tartomány: 60–80 C°) és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét hasz-náljuk. Az első 40 ml térfogatú eluátumfrak-ciót elöntjük, és a következő, 90 ml térfoga-tú eluátumfrakciót csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot dietil-éter és petroléter (forráspont-tartomány: 60–80 C°) elegyével elkeverjük, és az elegyet szűrjük. Szilárd terméként 209–211 C°-on olvadó 5-(2-benzo-[b]furil)-3H, 6H-1, 3, 4-oxadiazin-2-ont kapunk 1,4%-os hozammal.

A kiindulási anyagként felhasznált hidra-zon-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

3,9 g 2-brómacetil-benzo [b]-furán, 8,0 g nátrium-acetát, 0,8 ml tömény vizes sósav-oldat, 40 ml víz és 40 ml etanol elegyét 75 percig visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, eredeti térfogatá-nak felére bepároljuk, és a maradékot 100 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyével összeráz-zuk. A szerves extraktumot félretesszük, és a vizes fázist újabb 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szá-razra pároljuk.

3,7 g így kapott 2-(acetoxi-acetil)-benzo [b]furán és 1,94 g etil-karbazát 100 ml eta-nollal készített oldatát 21 órán át visszafo-lyatás közben forraljuk, majd az elegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetát és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat keverékével össze-rázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárít-juk, végül csökkentett nyomáson szárazra pá-roljuk. Olajos maradékként (acetoxi-metil)-(2-benzo [b] furil)-keton-etoxikarbonil-hid-razont kapunk, amit további tisztítás nél-kül használunk fel a reakcióban.

7. példa

9,0 g metil-N-(etoxi-karbonil-metil)-piri-din-4-karboximidát, 100 ml etanol és 3,0 ml hidrazin-hidrát elegyét 15 órán át szobahő-mérsékleten tartjuk. Az elegyet szűrjük, és a szilárd terméket metanoból kristályosítjuk. 269–273 C°-on olvadó 4,5-dihidro-3-(4-piri-dil)-1, 2, 4-triazin-6 (1H)-ont kapunk. Ho-zam: 45,3%.

A fenti eljárással állítjuk elő a IV. táblá-zatban felsorolt (IIc) általános képletű ve-gyületeket a megfelelő imidátokból kiindulva.

IV. táblázat

(IIc) általános képletű vegyületek

Het	A	Op. C°	Kristályosításhoz használt oldószer
2-klór-4-piridil	-	280-238 (boml.)	etanol
2-tienil-	-	248-250	etanol
2-tienil-	-CH=CH-	238-240 (boml.)	etanol
3-furil-	-	183-185	etanol

A kiindulási anyagként felhasznált metil-N-(etoxi-karbonil-metil) - piridin-4-karboximidátot a következőképpen állítjuk elő:

0,12 g nátrium 48 ml metanollal készített oldatához keverés közben 5,2 g 4-ciano-piridint adunk. A reakcióelegyet 22 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegybe pH=6 érték eléréséig ecetsavat csepegtetünk. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetátban oldjuk, és az oldatot kétszer 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az oldatot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk.

5,77 g így kapott metil-piridin-4-karboximidát, 29,59 g glicin-etil-észter-hidroklorid, 120 ml metilén-klorid és 55 ml víz elegyét 3 órán át szobahőmérsékleten erélyesen keverjük, majd a fázisokat elválasztjuk egymástól. A vizes fázist 70 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd szárazra pároljuk. Maradékként metil-N-(etoxi-karbonil-metil) - piridin - 4- karbox-

imidátot kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel a reakcióban. Hozam: 80%.

Hasonlóan állítjuk elő az egyéb kiindulási imidátokat is a megfelelő cianidokból kiindulva.

8. példa

2,68 g N-[2-(2,5-diklór-tien-3-il)-2-oxo-etil]-karbaminsav-metil-észter, 2 ml hidrazin-hidráttal és 100 ml etanol elegyét 2 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyhez 0,23 g nátrium 20 ml etanollal készített oldatát adjuk, és az elegyet újabb 16 órán át keverés és visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot vízzel és etil-acetáttal összerázzuk, az elegyet szűrjük, és a szilárd terméket metanoltól kristályosítjuk. 240-242 C°-on olvadó 6-(2,5-diklór-tien-3-il)-4,5-dihidro-1, 2, 4-triazin-3 (2H)-ont kapunk 37%-os hozammal.

Hasonlóan állítjuk elő az V. táblázatban felsorolt (IId) általános képletű vegyületeket a megfelelő karbaminsav-metil- vagy -etil-észterekből kiindulva.

V. táblázat

(IId) általános képletű vegyületek

Het	Op. C°	Kristályosításhoz használt oldószer
4-piridil-	242-244	vizes metanol
3-piridil-	198-200	víz
5-klór-3-piridil-*	184-187	dimetil-formamid
5-bróm-3-piridil-*	287-289 (boml.)	dimetil-formamid
3-benzo[b]-tienil-	271-273 (boml.)	etanol
2,5-dimetil-3-tienil-	220-232 (boml.)	etanol

*A megfelelő karbaminsav-etil-észterből indulunk ki.

A kiindulási anyagként felhasznált N-[2-(2,5-diklór-tien-3-il)-2-oxo-etil]-karbaminsav-metil-észtert a következőképpen állítjuk elő:

7,8 g 3-acetil-2,5-diklór-tiofén 100 ml metilén-kloriddal készített oldatához keverés közben 6,4 g bróm 30 ml metilén-kloriddal

60 készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml metilén-kloriddal hígítjuk, és egymás után vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül ismét vízzel mossuk. Az elegyet magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd 6,2 g hexametilén-tetramin 100 ml

metilén-kloriddal készített oldatához adjuk. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük, és a szilárd terméket keverés közben 100 ml etanol és 20 ml tömény vizes sósavoldat elegyéhez adjuk. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson 50 ml végtérfogatra betöményítjük. A koncentrátumot szűrjük, és a szilárd terméként kapott 2-(2,5-diklór-tien-3-il)-2-oxo-etil-amin-hidrokloridot etanollal mossuk. A terméket 100 ml vízben oldjuk, az oldathoz 6,8 ml klórhangyasav-metil-észter és 0,1 g benzil-trietil-ammónium-klorid 100 ml etil-acetáttal készített oldatát adjuk, és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez részletekben 14,8 g nátrium-hidrogén-karbonátot

adunk. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a fázisokat elválasztjuk egymástól, és a vizes fázist kétszer 100 ml etil-acetáttal mossuk. Az etil-acetátos oldatokat egyesítjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot ciklohexánból kristályosítjuk. 96–98 °C-on olvadó N-[2-(2,5-diklór-tien-3-il)-2-oxo-etil]-karbaminsav-metil-észtert kapunk 42%-os hozammal.

Hasonlóan állítjuk elő a VI. táblázatban felsorolt (XVII) általános képletű karbaminsav-észtereket klórhangyasav-metil- vagy -etil-észter és a megfelelő acetil-heterociklusos vegyület reakciójával.

VI. táblázat

(XVII) általános képletű vegyületek

Het	R ¹⁰	Op. C°	Kristályosításhoz használt oldószer
4-piridil-	metil-	100-103	dietil-éter
3-piridil-	metil-	202-203	dietil-éter/etanol
		(hidroklorid)	
5-klór-3-piri-	etil-	118-124	etil-acetát
dil-			
5-bróm-3-pi-	etil-	107-110	toluol
ridil-			
3-benzo[b] tie-	metil-	121-122	etil-acetát
nil			

SZABADALMI IGENYPONTOK

1. Eljárás a (II) általános képletű tiadiazinon-, oxadiazinon- és triazinon-származékok előállítására — a képletben A vegyértékkötést, 1—4 szénatomos alkilcsoportot vagy 2—4 szénatomos alkenilcsoportot jelent,

X —CR¹R²— általános képletű csoportot és ugyanakkor Y oxigénatomot, kénatomot vagy —NH— csoportot jelent, és az utóbbi képletben R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport, vagy

X oxigénatomot, kénatomot vagy —NH— csoportot jelent, és ugyanakkor Y —CR¹R²— általános képletű csoportot képvisel, amelyben R¹ és R² jelentése a fenti, és

Het egy nitrogén-, oxigén-, vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hatlagú heteroaromás csoportot vagy kinoxalincsoportot jelent, ahol a heterociklusos csoporthoz egy vagy két szubsztituens, és pedig halogénatom, ciano-, nitro-, karbamoil- vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport vagy nitrogénatomhoz kapcsolódó oxocsoport kapcsolódhat, és/vagy a

40 Het csoport két szomszédos szénatomján benzolgyűrűvel lehet kondenzálva, azzal a feltétellel, hogy ha X —CR¹R²— általános képletű csoportot és ugyanakkor A vegyértékkötést jelent, Het csak 2-furil-csoporttól eltérő jelentésű lehet,

45 a z z a l j e l l e m e z v e, hogy
a) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben X oxigénatomot vagy kénatomot és Y —CR¹R²— általános képletű csoportot jelent, valamely (III) általános képletű hidrazidot vagy tiohidrazidot — a képletben Het és A jelentése a tárgyi kör szerinti és X oxigénatomot vagy kénatomot jelent — egy (IV) általános képletű karbonsavval — a képletben R¹ és R² jelentése a tárgyi kör szerinti és Hal halogénatomot jelent — vagy reakcióképes származékával reagáltatunk; vagy

60 b) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben X —CR¹R²— általános képletű csoportot és Y kénatomot jelent, valamely (V) általános képletű halogenidet — a képletben Het, A, R¹, R² és Hal jelentése a tárgyi körben, illetve az a) pontban megadott — egy (VI) vagy (VII) általános képletű tiokarbazáttal reagálta-

tunk — a képletekben R^{10} 1—4 szénatomos alkilcsoportot, M^+ pedig alkálifém- vagy ammónium-iont jelent —; vagy

c) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben $X - CR^1R^2 -$ általános képletű csoportot és Y oxigénatomot jelent, valamely (VIII) általános képletű vegyületet — a képletben Het , A , R^1 és R^2 jelentése a tárgyi kör szerinti, R^{10} 1—4 szénatomos alkilcsoportot, R^{11} pedig hidrogénatomot vagy legfőljebb 4 szénatomos alkanoil-csoportot jelent — ciklizálunk; vagy

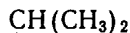
d) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben $X - NH -$ csoportot és $Y - CR^1R^2 -$ általános képletű csoportot jelent, valamely (XI) általános képletű vegyületet — a képletben Het , A , R^1 és R^2 jelentése a tárgyi kör szerinti, és a két R^{10} csoport azonos vagy eltérő 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent — hidrazinnal reagáltatunk; vagy

e) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben $X - CR^1R^2 -$ általános képletű csoportot és $Y - NH -$ csoportot jelent, valamely (XIV) általános képletű vegyületet — a képletben Het , A , R^1 és R^2 jelentése a tárgyi kör szerinti és R^{10} 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent — hidrazinnal reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan kiindulási anyagokat használunk fel, amelyekben

A vegyértékkötést, metilén-csoportot vagy vinilén-csoportot jelent,

$X - CH_2 -$ vagy $-CH(CH_3) -$ csoportot és ugyanakkor Y kénatomot jelent, vagy X kénatomot és ugyanakkor $Y - CH_2 -$,



$-CH(CH_3) -$, $-CH -$ vagy

$-C(CH_3)_2 -$ csoportot jelent, vagy

X oxigénatomot vagy $-NH -$ csoportot és ugyanakkor $Y - CH_2 -$ csoportot jelent, és

Het adott esetben egy klór-, bróm-, ciano-, karbamoil- vagy metil-szubsztituenst hordozó 2-, 3- vagy 4-piridil-csoportot, adott esetben egy vagy két klór- vagy metil-szubsztituenst hordozó 2- vagy 3-tienil-csoportot, szubsztituálatlan benzo[b]tienil-,

benzo[b]furil-, indolil- vagy kinolil-csoportot, vagy 3-metil-2-kinoxalinil-csoportot jelent.

3. Az 1. igénypont szerinti a), b), c), d) vagy e) eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan kiindulási anyagokat használunk fel, amelyekben

A vegyértékkötést jelent,

X és Y egyike kénatomot vagy $-NH -$ csoportot, másika pedig $-CH_2 -$ csoportot jelent, és

Het adott esetben egy klór-, bróm-, ciano-, karbamoil- vagy metil-szubsztituenst hordozó 2-, 3- vagy 4-piridil-csoportot vagy szubsztituálatlan 2-kinolil- vagy 3-indolil-csoportot képvisel.

4. Az 1. igénypont szerinti b), c) vagy e) eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan kiindulási anyagokat használunk fel, amelyekben

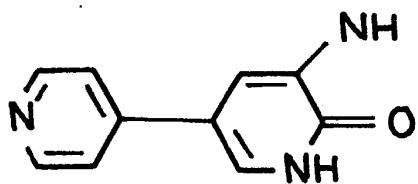
A vegyértékkötést, $X - CH_2 -$ csoportot, Y oxigénatomot, kénatomot vagy $-NH -$ csoportot, míg Het 2-benzo[b]furil-, 3-benzo[b]tienil-, 2,5-diklór-tien-3-il-, 5-bróm-3-piridil- vagy 5-klór-3-piridil-csoportot jelent.

5. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan kiindulási anyagokat használunk fel, amelyekben A vegyértékkötést, $X - CH(CH_3) -$ csoportot, Y kénatomot és Het 4-piridil-csoportot jelent.

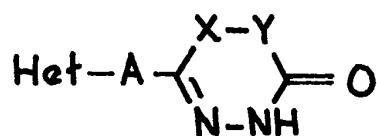
6. Eljárás humán- vagy állatgyógyászati készítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (II) általános képletű vegyületet — a képletben A , X , Y és Het jelentése az 1. igénypontban megadott — adott esetben egy vagy több további, a (II) általános képletű vegyületekkel szinergizmust nem mutató hatóanyaggal együtt a szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a készítményhez további hatóanyagként egy vagy több nyugtatót, értágítót, diuretikumot, β -adrenerg blokkoló anyagot, szívmembrán-stabilizáló anyagot, a Parkinson-kór és egyéb remegések kezelésére alkalmas anyagot és/vagy szív működést fokozó anyagot adunk.

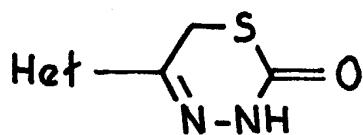
Int.Cl. C 07 D 417/04, C 07 D 401/04, C 07 D 413/04, C 07 D 405/04,
C 07 D 409/04, C 07 D 417/06, C 07 D 401/06, C 07 D 413/06, C 07 D 405/06,
C 07 D 409/06, A 61 K 31/54



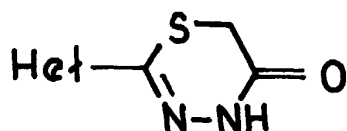
(I)



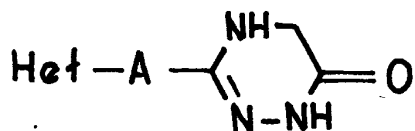
(II)



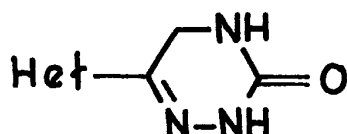
(II a)



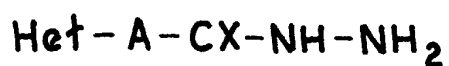
(II b)



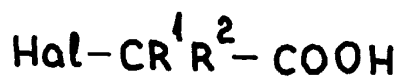
(II c)



(II d)



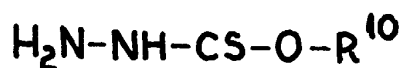
(III)



(IV)

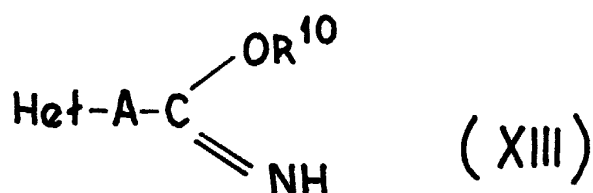
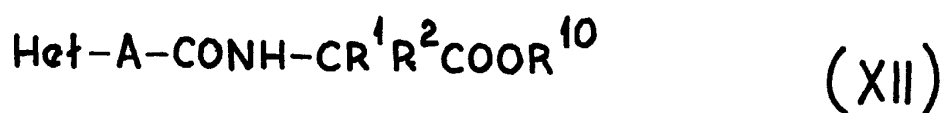
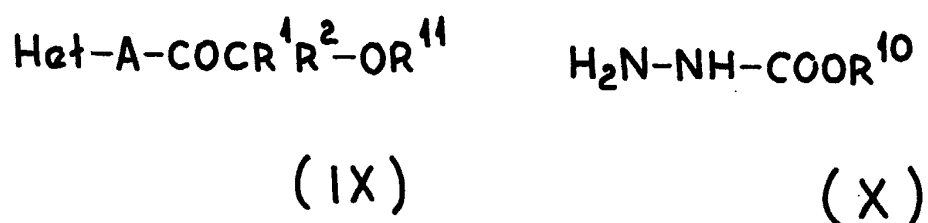
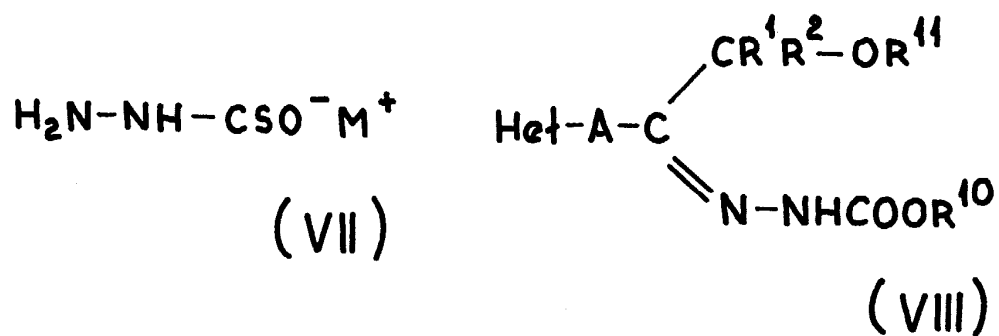


(V)

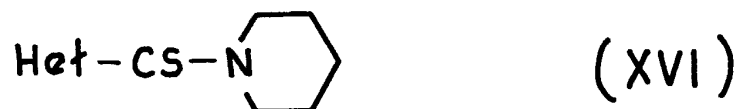
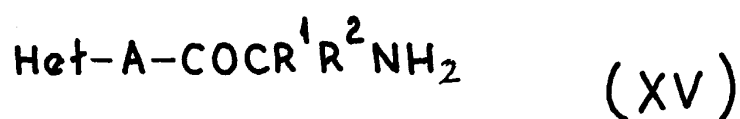
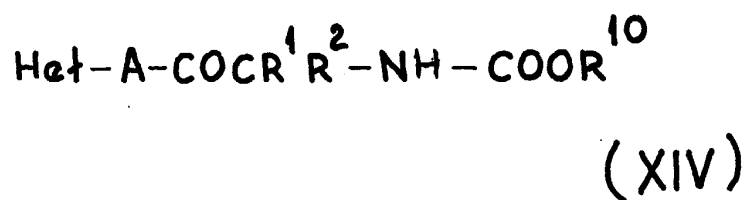


(VI)

Int.Cl. C 07 D 417/04, C 07 D 401/04, C 07 D 413/04, C 07 D 405/04,
C 07 D 409/04, C 07 D 417/06, C 07 D 401/06, C 07 D 413/06, C 07 D 405/06,
C 07 D 409/06, A 61 K 31/54



Int.Cl. C 07 D 417/04, C 07 D 401/04, C 07 D 413/04, C 07 D 405/04,
C 07 D 409/04, C 07 D 417/06, C 07 D 401/06, C 07 D 413/06, C 07 D 405/06,
C 07 D 409/06, A 61 K 31/54



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 4241. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod