



H U 0 0 0 2 1 4 3 3 1 B

(19) Országkód:

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 02021

(22) A bejelentés napja: 1992. 06. 17.

(40) A közzététel napja: 1993. 12. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 03. 02.

(11) Lajstromszám:

214 331 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 403/14

C 07 D 403/04

C 07 D 475/08

C 07 D 475/06

C 07 D 239/50

C 07 D 237/22

C 07 D 403/06

C 07 D 239/48

A 61 K 31/495

(72) Feltalálók:

dr. Zubovics Zoltán, 20%, Budapest (HU)
 dr. Goldschmidt dr. Horváth Katalin, 15%, Bu-
 dapest (HU)
 dr. Szilágyi Géznáné, 15%, Budapest (HU)
 dr. András Ferenc, 10%, Budapest (HU)
 Hoduláné dr. Szentkúti Eszter, 10%, Budapest (HU)
 dr. Toldy Lajos, 10%, Budapest (HU)
 dr. Sutka Klára, 4%, Budapest (HU)

Fittler Zsuzsanna, 3.5%, Budapest (HU)
 Sebestyén László, 3.5%, Budapest (HU)
 dr. Görgényi Ákosné, 3%, Budapest (HU)
 dr. Sziráki István, 3%, Budapest (HU)
 dr. Gyimesi József, 2%, Budapest (HU)
 Vitkócziné Kardos Valéria, 1%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

Gyógyszerkutató Intézet Kft., Budapest (HU)

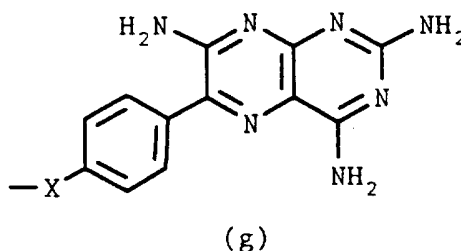
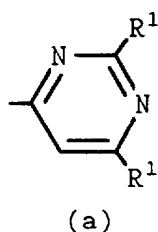
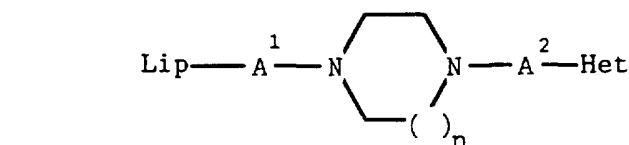
(54) **Eljárás piperazin- és homopiperazinszármazékok és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új,
 lipidek peroxidációját gátló piperazin- és homo-
 piperazin-származékok, valamint ezek gyógyászatilag
 elfogadható savaddíciós sói előállítására, ahol az (I) ál-
 talános képletben

Lip jelentése hidrogénatom; 15–20 szénatomot tartal-
 mazó alkilcsoport, 10–20 szénatomot tartalmazó alkanó-

ilcsoport vagy 10–20 szénatomot tartalmazó
 alkenoilcsoport; adott esetben halogénatommal helyette-
 sített tritilcsoport; adamantilcsoport; 1-vagy 2-naftil-
 -oxi-csoport vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahydro-
 naftil-oxi-csoport; vagy aminocsoportot védő csoport;
 A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül egy kémiai
 kötés, vagy 2–3 szénatomot tartalmazó, adott eset-
 ben hidroxilcsoporttal vagy oxocsoporttal helyette-
 sített alkilén-csoport;



n jelentése 1 vagy 2 ; és

Het jelentése

(a) általános képletű csoport, ahol R¹ jelentése

aminocsoport vagy 1-pirrolidinil-csoport ;

4-klór-3-oxo-2,3-dihidro-5-piridazinil-csoport ;

4-amino-6,7-dimetoxi-2-kinazolinil-csoport;

4,7-diamino-6-fenil-2-pteridinil-csoport;

2,7-diamino-6-fenil-4-pteridinil-karbonil-csoport;

2,4,7-triamino-6-pteridinil-karbonil-csoport; vagy

(g) általános képletű csoport, ahol

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy adott esetben

1–7 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített nitrogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy ha

Het jelentése (a) általános képletű csoport, valamint

A¹ és A² jelentése kémiai kötés, akkor Lip jelentése csak hidrogénatomtól eltérő lehet,

továbbá azzal a megkötéssel, hogy ha

Lip jelentése naftil-oxi-csoporttól vagy oxo-tetrahidro-naftil-oxi-csoporttól eltérő, akkor A¹ jelentése csak egy kémiai kötés lehet,

továbbá azzal a megkötéssel, hogy ha

Lip jelentése naftil-oxi-csoport vagy oxo-tetrahidro-naftil-oxi-csoport, akkor

A¹ jelentése egy kémiai kötéstől csak eltérő lehet, továbbá azzal a megkötéssel, hogy

A¹ és A² egyidejűleg nem jelenthet 2–3 szénatomot tartalmazó, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy oxocsoporttal helyettesített alkilcsoportot.

A találmány tárgya eljárás lipid peroxidáció gátló hatású, új piperazin- és homopiperazin-származékok előállítására.

Ismeretes, hogy az élő szervezet lipidjeinek peroxidációja fémionok által katalizált, gyökös folyamat, amely számos kóros állapotban és betegségben, sőt az öregedésben is fontos szerepet játszik. Ilyen, a lipid peroxidációval összefüggő betegségek és állapotok például az agy és a gerincvelő sérülései, az akut agyi katasztrófa (stroke), az agyi érgörcsök egyes fajtái, a vérrellátási zavarokból eredő (és különösen a véráramlás helyreállása során és után bekövetkező, úgynevezett reperfüziós) szövetkárosodások, a szívinfarktus, atherosclerosis, a gyulladásos betegségek, mint például a reumás ízületi gyulladás, egyes autoimmun betegségek, egyes gyógyszer-mellékhatások, asztma, és más hasonló [lásd például B. Halliwell, FASEB J. 1, 358 (1987) és J. M. Gutteridge, B. Halliwell, Methods in Enzymology, 186, 1–84 (1990)].

Világszerte intenzív kutatás folyik egyrészt az élő szervezetben lezajló oxidációs folyamatokat általában mérséklő vagy gátló anyagok (antioxidánsok), másrészt specifikusan a lipidek peroxidációját gátló hatóanyagok keresésére. A lipid peroxidáció gátló hatóanyagokat e hatások révén emlősökön, beleértve az embert is, az említett folyamattal kapcsolatos betegségek és állapotok megelőzésére és/vagy kezelésére használhatjuk. E hatóanyagoknak óriási gyógyászati jelentőségük lehet, és például a központi idegrendszer sérüléseinek kezelésére alkalmas ilyen szerek életmentő gyógyszerekként jöhetnek számításba.

Az emlősök szervezetének belső szabályozó rendszerében jelen van több olyan endogén anyag is, amely gátolja a lipid peroxidációt, ilyen például az alfatokoferol, más néven E-vitamin, lásd például M. J. Kelly a „Progress in Medicinal Chemistry” című sorozat 25. kötetében, 250. oldal, szerkesztette : G. P. Ellis és G. B. West, 1988, Elsevier Science Publisher.

A jelen találmány célkitűzése az volt, hogy olyan új piperazin- és homopiperazin-származékokat állítsunk elő, amelyek hatásosan gátolják a lipid peroxidációt, és ezáltal emlősök, beleértve az embert is, bizonyos olyan betegségeinek és állapotainak kezelésére használhatók, amelyekben kívánatos a lipid peroxidáció gátlása.

Meglepő módon azt találtuk, hogy e követelménynek kitűnően megfelelnek az olyan piperazin- és homopiperazin-származékok, amelyek egyik nitrogénatomjához – közvetlenül vagy egy rövid alkilénláncan keresztül – egy nitrogénatomokat tartalmazó hattagú heterociklus, például egy helyettesített pirimidin vagy pedig egy kondenzált ilyen heterociklus, például fenil-pteridin, a másik nitrogénatomjához viszont valamely, az alábbiakban részletezett szénhidrogén-csoport (vagy adott esetben hidrogénatom) kapcsolódik.

Az irodalom számos olyan vegyületet leír, amely a fenti három fő szerkezeti elemből, tehát egy nyítláncú vagy gyűrűs szénhidrogén-csoportból, egy piperazinyűrűből és egy helyettesített, nitrogénatomo(ka)t tartalmazó heterociklusból áll.

E vegyületeknek különféle élettani hatásai vannak. Egyik fontos csoportjukat olyan molekulák alkotják, amelyekben az említett, nitrogénatomo(ka)t tartalmazó heterociklus például egy – aminocsoporttal (-csoportokkal) helyettesített – piridingyűrű vagy pirimidingyűrű, és a szénhidrogén-csoport széles határok között változhat. Így e szénhidrogén-csoport lehet például szteroidváz (WO 87/01706 és WO 87/07895 számon közrebocsátott PCT-bejelentések), szekoszteroid (WO 88/07527 számon közrebocsátott PCT-bejelentés) vagy különféle, közepes lánc hosszúságú, helyettesített alkilcsoportok, különféle mono- és biciklusok, például helyettesített fenilcsoport, fenoxi-alkilcsoport, benzopiranylcsoport és más hasonló (WO 88/08424 számon közrebocsátott PCT-bejelentés). E vegyületcsaládokról leírták, hogy lipid peroxidáció gátló hatásuk van. Megjegyezzük, hogy e vegyületek között nem szerepelnek alkenilcsoportot, alkanoilcsoportot, alkenoilcsoportot vagy 14 szénatomosnál hosszabb szénláncú alkilcsoportot tartalmazó molekulák.

A fent említett három jellemző szerkezeti elemet tartalmazó vegyületek egy további nagy csoportjában az előző bekezdésben említetttel közel azonos nitrogén-heterociklusok mellett szénhidrogén-csoportként részint a fentiekhez hasonló, részint eltérő típusú csoportok szerepelnek. Így jellemző szerkezeti elemként például fenilcsoport, benzilcsoport, benzhidrilcsoport [1,507,062 számú francia szabadalmi leírás, 1,947,332

és 2,211,738 számú német közrebocsátási irat, 739,283 számú belga és 983,497 számú kanadai szabadalmi leírások és 74/76887 számú japán közrebocsátási irat (Kokai)], benzodioxolilcsoport és benzodioxanilcsoport (979,894, 983,493, 983,494, 983,495 számú kanadai szabadalmi leírások és 74/72270, 74/72271, 74/72272 és 74/72273 számú japán közrebocsátási iratok (Kokai)], továbbá 3-tritil-n-propilcsoport [G. R. Regnier és munkatársai, *J. Med. Chem.* 15, 29S (1972)] fordul elő. (Megjegyezzük, hogy e vegyületek között nem szerepelnek naftil-oxi-csoportot vagy a piperazingyűrűhöz közvetlenül kapcsolódó tritilcsoportot vagy adamantilcsoportot tartalmazó származékok.) Ez utóbbi, nagyszámú vegyületről igen sokféle élettani hatást írnak le (így például értágító, nyugtató, fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő, légzőkönnyítő hatásukat tárgyalják), de esetleges lipid peroxidáció gátló hatásokról nem tesznek említést.

A fenti, piperazingyűrűt és további nitrogéntartalmú heterociklus(oka)t tartalmazó vegyületcsoportoknál kívül a szakirodalom számos más vegyülettípusról közli, hogy lipid peroxidáció gátló hatásuk van. Az alábbiakban példaképpen felsorolunk néhány ilyen vegyületcsoportot: gyűrűs hidroxámsavak [Y. Teshima és munkatársai, *J. Antibiot.* 44, 685 (1991)]; pirimidin-dionok (447,324 számú európai közrebocsátási irat); acil-amino-7-hidroxi-indán-származékok [Y. Oshiro és munkatársai, *J. Med. Chem.* 34, 2014 (1991)]; a C-vitamin amino-analógjai (446,359 és 447,325 számú európai közrebocsátási iratok); monociklusos E-vitamin-analógok (01,226,843 számú japán szabadalmi leírás); 4-aryl-tio-piperidin-származékok (433,167 számú európai közrebocsátási irat); 1,4-benzokinonok [például G. Goto, *Chem. Pharm. Bull.* 33, 4422 (1985)]; karboxi-alkil- és hidroxi-alkil-naftokinonok [K. Okamoto és munkatársai, *Chem. Pharm. Bull.* 30, 2797 (1982)]; szelén-vegyületek [A. Müller és munkatársai, *Biochem. Pharmacol.* 33, 3235 (1984) és A. L. Tappel, *Fed. Proc.* 24, 73 (1965)]; kurkuminoidok [S. Toda és munkatársai, *J. Ethnopharmacology* 23, 105 (1988)]; kinazolin-származékok (302,967 számú európai közrebocsátási irat); piridin-kinolinok (289,365 számú európai közrebocsátási irat); dihidrokinolin-származékok (A. Blázovics és munkatársai, *Free Radical Res. Commun.* 4, 409 (1988)]; antron- és akridin-származékok [P. Frank, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 140, 797 (1986)]; dihidro-piridin-tionok (A. G. Odyets és munkatársai, *Eksp. Med. (Riga)* 21, 127 (1986); *Chem. Abstr.* 106, 148956); pirazonon-származékok (62,149,617 számú japán szabadalmi leírás); benzotiazinok (01,287,077 számú japán szabadalmi leírás); flavonoidok (például R. Campos és munkatársai, *Planta Med.* 55, 417 (1989)); pirimido-pirimidinek (I. Bellido és munkatársai, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 13, 371 (1991)); metilezett húgysav-analógok (Y. Nishida, *J. Pharm. Pharmacol.* 43, 885 (1991)); metil-prednizolon (például H. B. Demopoulos és munkatársai, *J. Physiol. Pharm.* 60, 1415 (1982)); dehidro-alanin-származékok (P. Buc-Calderon és munkatársai, *Arch. Biochem. Biophys.* 273, 339 (1989)); acilezett poliaminok (J. M. Braughler és munkatársai, *Biochem. Pharmacol.* 37, 3853 (1988)).

A fent részletezett irodalmi adatok egyrészt azt szemléltetik, hogy a piperazingyűrűt és ehhez kapcsolódó mono- vagy diamino-(nitrogén-heterociklus)-t tartalmazó vegyületek nem törvénytörően rendelkeznek lipid peroxidáció gátló hatással, másrészt viszont azt, hogy e hatás megjelenése szempontjából nem szükségszerű a fenti nitrogéntartalmú heterociklusok jelenléte.

Amint ezt a fentiekben említettük, a kívánt lipid peroxidáció gátló hatást olyan új piperazin-származékok is mutatják, amelyekben a piperazingyűrű egyik nitrogénatomjához – adott esetben egy alkilénláncon keresztül – egy fenil-pteridin gyűrűrendszer kapcsolódik, és a legelőnyösebb ilyen vegyületekben a piperazingyűrű másik nitrogénatomja hidrogénatomot visel.

A 901,850 számú belga szabadalmi leírás és a 2,700,073 számú német közrebocsátási irat ismerteti az (A) általános képletű vegyületeket, ahol R jelentése helyettesített aminocsoport és Alk jelentése adott esetben helyettesített alkilénlánc. Az ezen vegyületekben R helyén szereplő aminocsoport lehet például mono- vagy dialkilaminocsoport, benzil-aminocsoport vagy öt- vagy hattagú, adott esetben egy vagy két további heteroatomot tartalmazó heterociklusból leszármaztatható csoport, mint például morfolinilcsoport, piperidinilcsoport, pirrolidinilcsoport vagy 4-metil-1-piperazinil-csoport. E szabadalmi leírások nem említik R csoportként a 4-es helyen helyettesítetlen vagy metilcsoporttól eltérő csoporttal helyettesített piperazinilcsoportot tartalmazó vegyületeket.

A fenti leírásokban szereplő vegyületekről egyrészt e szabadalmi leírások, másrészt közlemények (lásd például: H. Prierer és munkatársai, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 35, 1819 (1985); *Pharm. Res.* 3, 102 (1986); és *Drugs of the Future* 11, 669 (1986)) is leírják, hogy vízajtó, kálium-visszatartó, kalcium-antagonista és kardioprotektív (a szívet védő) hatásaik vannak, de esetleges lipid peroxidáció gátló hatásokról nem esik szó.

A jelen találmány szerinti új, lipid peroxidáció gátló piperazin- és homopiperazin-származékokban e heterociklus egyik nitrogénatomjához – adott esetben egy alkilénláncon keresztül – egy hattagú, két nitrogénatomot tartalmazó, adott esetben benzolgyűrűvel vagy piperazingyűrűvel kondenzált és adott esetben helyettesített heterociklusos csoport (például pirimidinilcsoport, piridazinilcsoport, kinazolinilcsoport vagy pteridinilcsoport) kapcsolódik, míg a piperazingyűrű (vagy homopiperazingyűrű másik nitrogénatomjához – adott esetben egy alkilénláncon keresztül – egy hosszú, nyílt szénláncú szénhidrogéncsoport, egy oxigénatomon keresztül csatlakozó, adott esetben részlegesen telített, két kondenzált karbociklust tartalmazó csoport (naftilcsoport), egy 3 nem-kondenzált, telítetlen karbociklust viselő metilcsoport (tritilcsoport), vagy egy J kondenzált, telített karbociklusból álló csoport (adamantilcsoport) kapcsolódhat, vagy pedig e nitrogénatom helyettesítetlen is lehet.

Így a jelen találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, ahol

Lip jelentése hidrogénatom; 15–20 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 10–20 szénatomot tartalmazó

alkenoilcsoport; adott esetben halogénatommal helyettesített tritilcsoport; adamantilcsoport; 1-vagy 2-naftil-oxi-csoport vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidro-naftil-oxics csoport; vagy – valamely, például a peptidkémiaiban, szokásosan alkalmazott – aminocsoportot védő csoport;

A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül egy kémiai kötés, vagy 2–3 szénatomot tartalmazó, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy oxocsoporttal helyettesített alkilén-csoport ;

n jelentése 1 vagy 2 ; és

Het jelentése

(a) általános képletű csoport, ahol R¹ jelentése aminocsoport vagy 1-pirrolidinilcsoport;

(b) képletű 4-klór-3-oxo-2,3-dihidro-5-piridazinil-csoport;

(c) képletű 4-amino-6,7-dimetoxi-2-kinazolinil-csoport;

(d) képletű 4,7-diamino-6-fenil-2-pteridinil-csoport;

(e) képletű 2,7-diamino-6-fenil-4-pteridinil-csoport;

(f) képletű 2,4,7-triamino-6-pteridinil-karbonil-csoport; vagy

(g) általános képletű csoport, ahol

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal helyettesített nitrogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy ha

Het jelentése (a) általános képletű csoport, valamint

A¹ és A² jelentése kémiai kötés, akkor Lip jelentése csak hidrogénatomtól eltérő lehet,

továbbá azzal a megkötéssel, hogy ha

Lip jelentése naftil-oxi-csoporttól vagy oxo-tetrahidro-naftil-oxi-csoporttól eltérő, akkor

A¹ jelentése csak egy kémiai kötés lehet,

továbbá azzal a megkötéssel, hogy ha

Lip jelentése naftil-oxi-csoport vagy oxo-tetrahidro-naftil-oxi-csoport, akkor

A¹ jelentése egy kémiai kötéstől csak eltérő lehet,

továbbá azzal a megkötéssel, hogy

A¹ és A² egyidejűleg nem jelenthet 2–3 szénatomot tartalmazó, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy oxocsoporttal helyettesített alkilén-csoportot, vegyületek és ezek gyógyászati lag elfogadható sói előállítására.

Lipid peroxidáció gátló hatásuk révén előnyösek egyrészt azon (I) általános képletű vegyületek, ahol

Lip jelentése egy nyíltláncú vagy gyűrűs lipofil csoport, például 10–20 szénatomot tartalmazó alkenoil-csoport, o-klór-tritil-csoport, 1- vagy 2-naftil-oxi-csoport,

A¹ jelentése egyszeres kémiai kötés, 2-hidroxi-1,3-propilén-csoport vagy CH₂CO képletű csoport,

A² jelentése egyszeres kémiai kötés,

n jelentése 1 vagy 2, és

Het jelentése (a) általános képletű csoport.

Szintén lipid peroxidáció gátló hatásuk révén előnyösek továbbá azon (I) általános képletű vegyületek, ahol

Lip jelentése hidrogénatom,

A¹ jelentése egyszeres kémiai kötés,

A² jelentése adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 1,3-propilén-csoport, vagy adott esetben oxocsoporttal helyettesített etilén-csoport vagy 1,3-propilén-csoport,

5 n jelentése 1 vagy 2, és

Het jelentése (g) általános képletű csoport, ahol

X jelentése a fenti.

Előnyösek továbbá bizonyos olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol Lip jelentése valamely – például a peptidkémiaiban szokásosan alkalmazott – amin-védő-csoport.

10 Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lag elfogadható sói a szokásos, önmagában ismert, nem-toxikus szerves és szervetlen savakkal képzett sók, mint például a hidrokloridok, szulfátok, foszfátok, tartarátok, fumarátok, citrátok és más hasonlóak.

15 A jelen találmány szerinti vegyületeket többféle, önmagában ismert módszerrel előállíthatjuk. E módszerek abban térnek el egymástól, hogy kivitelezésük során más és más sorrendben építjük össze a találmány szerinti vegyületek egyes szerkezeti elemeit, például a Lip csoportot, a piperazingyűrűt és a Het csoportot.

Így a jelen találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, ahol Lip, A¹, n, A² és Het jelentése a fenti bevezetőben megadott, vegyületek és ezek gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sói előállítására, amely abban áll, hogy

a) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

30 Lip jelentése a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése aminocsoportot védő csoporttól vagy hidrogénatomtól csak eltérő lehet,

35 A¹ jelentése: a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy ha Lip jelentése naftil-oxi-csoport vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidro-naftil-oxi-csoport, akkor A¹ jelentése egy kémiai kötéstől csak eltérő lehet, és

n, A² és Het jelentése a bevezetőben megadott, valamely (II) általános képletű, ahol

40 Lip és A¹ jelentése a fenti, és

L¹ jelentése lehasadó csoport, vegyületet egy (III) általános képletű, ahol

n, A² és Het jelentése a fenti, vegyülettel reagáltatunk, vagy

45 b) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

Lip jelentése naftil-oxi-csoport vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidronaftil-oxi-csoport

50 A¹ jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített 1,3-propilén-csoport, és

n, A² és Het jelentése a bevezetőben megadott, valamely (IV) általános képletű, ahol Lip jelentése a fenti,

vegyületet egy (III) általános képletű, ahol

55 n, A² és Het jelentése a fenti, vegyülettel reagáltatunk, vagy

c) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

60 Lip jelentése a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése hidrogénatomtól csak eltérő lehet,

- A¹ jelentése a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy ha Lip jelentése naftil-oxi-csoport vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidro-naftil-oxi-csoport, akkor A¹ jelentése egy kémiai kötéstől csak eltérő lehet, továbbá azzal a megkötéssel, hogy ha Lip jelentése aminocsoportot védő csoport, akkor A¹ jelentése kémiai kötés, és
- n, A² és Het jelentése a bevezetőben megadott, valamely (V) általános képletű, ahol
Lip, A¹ és n jelentése a fenti, vegyületet egy (VI) általános képletű, ahol
- A² és Het jelentése a fenti, és
- L² jelentése lehasadó csoport, vegyülettel reagáltatunk, vagy
d) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- Lip jelentése naftil-oxi-csoport vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidronaftil-oxi-csoport,
- A¹ jelentése egy kémiai kötéstől eltérő, és
- n, A² és Het jelentése a bevezetőben megadott, valamely (VII) általános képletű, ahol
- A¹, n, A² és Het jelentése a fenti, és L¹ jelentése lehasadó csoport, vegyületet egy Lip-H általános képletű, ahol
- Lip jelentése a fenti, vegyülettel reagáltatunk, vagy
e) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- Lip jelentése a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése, naftil-oxi-csoporttól vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidro-naftil-oxi-csoporttól eltérő,
- A¹ jelentése kémiai kötés,
Het jelentése (g) általános képletű csoport, ahol
- X jelentése a bevezetőben megadott, és
n és A² jelentése a bevezetőben megadott, valamely (VIII) általános képletű, ahol
- Lip jelentése a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése hidrogénatomtól, naftil-oxi-csoporttól vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidronaftil-oxi-csoporttól csak eltérő lehet, és
- X, n és A² jelentése a fenti, vegyületet a (IX) képletű 5-nitrózó-2,4,6-triaminopirimidinnel reagáltatunk, majd abban az esetben, ha
- Lip jelentése aminocsoportot védő csoport, a kapott vegyületről e védőcsoportot lehasítjuk, vagy
f) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- Lip jelentése a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése naftil-oxi-csoporttól vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidronaftil-oxi-csoporttól eltérő,
- A¹ és A² jelentése egyaránt kémiai kötés,
Het jelentése (d) képletű csoport, és
- n jelentése a bevezetőben megadott, valamely (X) általános képletű, ahol
- Lip jelentése a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése hidrogénatomtól, naftil-oxi-csoporttól vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidronaftil-oxi-csoporttól csak eltérő lehet, és
- n jelentése a fenti, vegyületet benzil-cianiddal reagáltatunk, majd abban az esetben, ha
Lip jelentése aminocsoportot védő csoport, a kapott vegyületről e védőcsoportot lehasítjuk, vagy g) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- 5 Lip jelentése a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése, naftil-oxi-csoporttól vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidro-naftil-oxi-csoporttól eltérő,
- 10 A¹ és A² jelentése egyaránt kémiai kötés,
Het jelentése (e) képletű csoport, és
n jelentése a bevezetőben megadott, valamely (XI) általános képletű, ahol
Lip jelentése a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése hidrogénatomtól, naftil-oxi-csoporttól vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidronaftil-oxi-csoporttól csak eltérő lehet, és
- 15 n jelentése a bevezetőben megadott, vegyületet benzil-cianiddal reagáltatunk, majd abban az esetben, ha Lip jelentése aminocsoportot védő csoport, a kapott vegyületről e védőcsoportot lehasítjuk, vagy h) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- Lip jelentése a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése naftil-oxi-csoporttól vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidronaftil-oxi-csoporttól eltérő,
- 25 A¹ és A² jelentése egyaránt kémiai kötés,
Het jelentése (f) képletű csoport, és
n jelentése a bevezetőben megadott, valamely (XII) általános képletű, ahol
- 30 Lip jelentése a bevezetőben megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése hidrogénatomtól, naftil-oxi-csoporttól vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidronaftil-oxi-csoporttól csak eltérő lehet, és
- 35 n jelentése a fenti, vegyületet a (IX) képletű 5-nitrózó-2,4,6-triaminopirimidinnel reagáltatunk, majd abban az esetben, ha
- Lip jelentése aminocsoportot védő csoport, a kapott vegyületről e védőcsoportot lehasítjuk,
és kívánt esetben az a)-h) eljárásváltozatok bármelyikével előállított (I) általános képletű vegyületből savaddíciós sót készítünk.
- 40 A (II), (VI) és (VII) általános képletű vegyületekben szereplő L¹ és L² lehasadó csoportok egymástól függetlenül a T.A. Geissman, Principles of Organic Chemistry, 3. kiadás, W.H. Freeman London (1968) 140–141. oldalán ismertetettek lehetnek, így például halogénatomok, mint például klór-, bróm- vagy jódatom, vagy szulfonil-oxi-csoportok, mint például metán-szulfonil-oxi-csoport, benzol-szulfonil-oxi-csoport vagy p-toluol-szulfonil-oxi-csoport.
- 45 Amennyiben az (V), (VIII), (X), (XI) és (XII) általános képletű vegyületekben Lip, jelentése aminocsoportot védő csoport, akkor ez lehet bármely, például a Wolman Y., Protection of the Aminogroup, The Chemistry of Aminogroup, kiadó J. Wiley New York (1968) szakirodalmi hely 670–694 oldalán ismertetett, a peptidkémiaiában szokásosan alkalmazott aminocsoportot védő csoport, előnyös ilyen csoportok például a tercier-butoxi-karbonilcsoport, a
- 50
- 55
- 60

formilcsoport, a benzil-oxi-karbonil-csoport és más hasonló.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a fenti a)-h) eljárásváltozatok előnyös kivitelezési módjait.

a) eljárásváltozat

A (II) általános képletű vegyületeket egy semleges szerves oldószerben, például egy halogénezett szénhidrogénben, mint például kloroformban vagy diklór-metánban, egy alkoholban, mint például metanolban vagy etanolban, egy éterszerű oldószerben, mint például dietil-éterben, vagy pedig tetrahidrofuránban, acetonitrilben, dimetil-formamidban vagy más hasonlóban, 0 °C és az oldószer forrpontja közötti hőmérsékleten, adott esetben egy szerves bázis, mint például kálium-karbonát vagy egy szerves bázis, mint például trietil-amin vagy piridin jelenlétében reagáltatjuk a (III) általános képletű vegyületekkel. Megjegyezzük, hogy a piridint oldószerként is használhatjuk.

A kiindulási (II) általános képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók vagy az irodalomból ismert módszerekkel előállíthatók.

Megjegyezzük, hogy ha egy előállítani kívánt (I) általános képletű vegyületben Lip jelentése acilcsoport,

és A¹ jelentése egy kémiai kötés, akkor az acilcsoport beviteléhez használhatunk olyan (II) általános képletű karbonsavakat is, ahol

L¹ jelentése hidroxilcsoport.

Ilyen esetekben a (III) általános képletű vegyületekkel lejátszódó reakciót célszerűen egy kondenzálószer, például egy karbodiimid, mint például diciklohexil-karbodiimid, vagy például karbonil-diimidazol vagy más hasonló jelenlétében végezzük.

A (III) általános képletű vegyületek részint az irodalomból ismertek [WO 87/01706 számon közrebocsátott PCT-bejelentés, továbbá T. H. Althuis, H. J. Hess, J. Med. Chem. 20, 146 (1977)], részint pedig az alábbiakban példákkal szemléltetett módszerekkel állíthatók elő.

b) eljárásváltozat

A (IV) általános képletű vegyületeket egy semleges oldószerben, például egy alkoholban, mint például metanolban vagy etanolban, szobahőmérséklet és az oldószer forrpontja közötti hőmérsékleten reagáltatjuk a (III) általános képletű vegyületekkel.

A kiindulási (IV) általános képletű vegyületek az irodalomból ismertek vagy az ismert ilyen vegyületekkel analóg módon előállíthatók, lásd F. Tourneau, M. Trefonet, Bull. Soc. chim. France [4] 43, 457 (1928).

c) eljárásváltozat

Az (V) általános képletű vegyületeket a b) eljárásváltozat ismertetésénél említetthez hasonló körülmények között, 50 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk a (VI) általános képletű vegyületekkel.

A kiindulási (V) és (VI) általános képletű vegyületek ismertek vagy az ismert ilyen vegyületekkel analóg módon előállíthatók [például P. E. Aldrich és munkatársai, J. Med. Chem. 14, 535 (1971); B. Roth és munkatársai, J. Am. Chem. Soc. 72, 1914 (1950); J. Mowry, J. Am.

Chem. Soc. 75, 1909 (1953); 2,550,111 számú német közrebocsátási irat, továbbá a WO 87/01706 és WO 88/08424 számon közrebocsátott PCT-bejelentés].

5 d) eljárásváltozat

A (VII) általános képletű vegyületeket egy semleges szerves oldószerben, például egy poláros oldószerben, mint például acetonitrilben vagy dimetil-formamidban, egy halogénezett szénhidrogénben, mint például kloroformban vagy diklór-metánban, adott esetben egy szerves bázis, mint például kálium-karbonát, vagy egy szerves bázis, mint például trietil-amin vagy piridin jelenlétében, 0 °C és az oldószer forrpontja közötti hőmérsékleten reagáltatjuk a Lip-H általános képletű vegyületekkel. Eljárhatunk úgy is, hogy először önmagában ismert módon elkészítjük a Lip-H általános képletű vegyület valamely alkalmas bázissal képzett (például alkálifém-) sóját, és ezt reagáltatjuk a (VII) általános képletű vegyülettel.

A kiindulási (VII) általános képletű vegyületeket egyszerűen előállíthatjuk oly módon, hogy a megfelelő (III) általános képletű vegyületeket például az a) eljárásváltozat ismereténél megadott körülmények között az L¹-A¹-L² általános képletű, ahol A¹ jelentése az (I) általános képletre megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése egy kémiai kötéstől csak eltérő lehet, és

L¹ és L² jelentése egymástól függetlenül lehasadó csoport, vegyületekkel reagáltatjuk.

e) eljárásváltozat

A (VIII) általános képletű vegyületeket a 2,4,7-triamino-6-aryl-pteridinek irodalomból ismert előállításakor szokásosan alkalmazott körülmények között (lásd például D. J. Brown, Fused Pyrimidines, 113-120 és 359-360. oldal, a „The Chemistry of Heterocyclic Compounds” című sorozatban, szerkesztette: E. C. Taylor és A. Weissberger, John Wiley and Sons, Interscience, 1988; továbbá a 195,817 számú magyar szabadalmi leírást), egy semleges oldószerben, például egy helyettesített alkoholban, mint például 2-metoxi-etanolban vagy 2-etoxi-etanolban, vagy például dimetil-formamidban, N-metil-pirrolidonban vagy más hasonlóban, szobahőmérséklet és az oldószer forrpontja közötti hőmérsékleten, előnyösen 100 °C és 140 °C közötti hőmérsékleten, egy erős bázis, például egy alkálifém hidroxidja, karbonátja vagy alkoholátja, mint például nátrium-hidroxid, kálium-karbonát vagy nátrium-(2-etoxi-etilát) jelenlétében reagáltatjuk a (IX) képletű 5-nitrózó-2,4,6-triamino-pirimidinnel.

Abban az esetben, ha a jelen eljárásváltozatban a Lip helyén aminocsoportot védő csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, akkor a védőcsoportot lehasíthatjuk valamely szokásos, önmagában ismert módszerrel, például egy külön reakciólépésben. A védőcsoport lehasításához használt módszert az adott védőcsoport jellege szerint választjuk meg, így például a tercier-butoxi-karbonil-csoportot vizes vagy vízmentes közegben valamely alkalmas sav, például sósav, hangyasav vagy trifluor-ecetsav segítségével, a benzil-oxi-karbonil-csoportot kata-

litikus hidrogénezéssel, míg a formilcsoportot például egy erős ásványi savval, mint például sósavval vagy egy erős bázissal, mint például egy alkálifém-hidroxiddal melegítve távolíthatjuk el. Eljárhatunk azonban úgy is, hogy a Lip helyén aminocsoportot védő csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet nem különítjük el, hanem a védőcsoportot már a védett vegyület előállítására szolgáló reakcióelegyben lehasítjuk, és az így előállított, Lip helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet különítjük el és tisztítjuk meg.

A kiindulási (VIII) általános képletű vegyületeket például az A-reakcióvázlalon bemutatott két úton állíthatjuk elő.

A reakcióvázlalon feltüntetett A) módszer szerint úgy járunk el, hogy először egy (Va) általános képletű vegyületet, [vagyis egy olyan (V) általános képletű vegyületet, ahol

A¹ jelentése egyszeres kémiai kötés], ahol

Lip és n jelentése az (I) általános képletre megadott, azzal a megkötéssel, hogy Lip jelentése hidrogénatomtól eltérő,

például az a) eljárásváltozat ismertetésénél megadott körülmények között egy L¹-A²-L² általános képletű, ahol

A² jelentése az (I) általános képletre megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése egy kémiai kötéstől csak eltérő lehet, és

L¹ és L² jelentése egymástól függetlenül lehasadó csoport, vegyülettel vagy epiklórhidrinrel reagáltatunk, és így (XIII) vagy (XIV) általános képletű, ahol

Lip, n és A² jelentése az (I) általános képletre megadott, azzal a megkötéssel, hogy A² jelentése egy kémiai kötéstől csak eltérő lehet, és

L² jelentése lehasadó csoport, vegyületet állítunk elő. Ezután a kapott (XIII) vagy (XIV) általános képletű vegyületet egy semleges szerves oldószerben, adott esetben egy bázis jelenlétében egy (XV) általános képletű, ahol

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy adott esetben rövidszénlancú alkilcsoporttal helyettesített nitrogénatom,

helyettesített benzil-cianiddal reagáltatunk, és így jutunk a (VIII) általános képletű vegyülethez.

Másrészt, a reakcióvázlalon bemutatott B) módszer szerint úgy járunk el, hogy először egy (XV) általános képletű, ahol X jelentése a fenti, helyettesített benzil-cianidot például az A) módszer ismertetésénél megadott körülmények között, önmagában ismert módon egy L¹-A²-L² általános képletű, ahol

L¹, L² és A² jelentése az előző bekezdésben megadott, vegyülettel vagy epiklórhidrinrel reagáltatunk, majd az így kapott (XVI) vagy (XVII) általános képletű, ahol L², A² és X jelentése az előző bekezdésben megadott, vegyületet egy (Va) általános képletű, ahol

Lip és n jelentése az előző bekezdésben megadott, vegyülettel reagáltatjuk. Ezen az úton szintén a (VIII) általános képletű vegyülethez jutunk.

A fentiekben ismertetett kétféle módszerben alkalmazott kiindulási vegyületek, vagyis az (Va) és a (XV) általános képletű vegyületek részint ismertek, részint az

alábbiakban példákkal szemléltetett, önmagában ismert módszerekkel előállíthatók. Ugyancsak ismertek az L¹-A²-L² általános képletű vegyületek, előnyös ilyen vegyületek például az 1-brom-3-klór-propán és a 2-klór-acetil-klorid.

5 A jelen eljárásváltozatban ugyancsak kiindulási vegyületként használt (IX) képletű 5-nitrózó-2,4,6-triamino-pirimidin ismert, lásd például H. Sato és munkatársai, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect. 72, 866 (1951).

10

f) eljárásváltozat

A (X) általános képletű vegyületeket például az e) eljárásváltozat ismertetésénél megadott módon reagáltathatjuk benzil-cianiddal, és az adott esetben jelenlévő védőcsoportot ugyancsak az ott megadott módon hasíthatjuk le.

A kiindulási (X) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy először valamely (Va) általános képletű, ahol

20 Lip és n jelentése az (I) általános képletre megadott, azzal a megkötéssel, hogy Lip jelentése csak hidrogénatomtól eltérő lehet, vegyületet például a 39,190 számú európai közrebocsátási iratban ismertetett módon S-metil-izotioikarbamid-hidroxidddal reagáltatva előállítjuk a

25 (XVIII) általános képletű, ahol Lip és n jelentése az (Va) általános képletre megadott, piperazinil-amidin-hidroxidot. Ezután a (XVIII) általános képletű vegyületből például az E. C. Taylor és munkatársai által leírt módon [J. Am. Chem. Soc. 81., 2442 (1959)] izonitrózó-malonitrillel (XIX) általános képletű, ahol Lip és n jelen-

30 tése az (Va) általános képletre megadott, sőt képzünk. Végül a kapott (XIX) általános képletű sőt egy alkalmas bázissal, például egy alkálifém-hidroxiddal vagy alkálifém-karbonáttal kezelve a kívánt (X) általános képletű vegyületté izomerizáljuk.

35 Megjegyezzük, hogy a (X) általános képletű vegyületek fent ismertetett előállításának utolsó lépését (az izomerizációt), majd az (I) általános képletű vegyületekhez vezető, benzil-cianiddal lefolytatott reakciójukat célszerűen elvégezhetjük ugyanabban a reakcióelegyben, a (X) általános képletű vegyületek elkülönítése nélkül is, például a 195,815 számú magyar szabadalmi leírásban ismertetett módon.

45

g) eljárásváltozat

A (XI) általános képletű vegyületeket például az e) eljárásváltozat ismertetésénél megadott módon reagáltathatjuk benzil-cianiddal, és az adott esetben jelenlévő védőcsoportot ugyancsak az ott megadott módon hasíthatjuk le.

A kiindulási (XI) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy a (XX) általános képletű, ahol

55 Lip és n jelentése az (I) általános képletre megadott, azzal a megkötéssel, hogy Lip jelentése csak hidrogénatomtól eltérő lehet,

60 vegyületeket például a H. Sato és munkatársai fent idézett közleményében [lásd az e) eljárásváltozat ismertetését] megadott módon nitrozáljuk.

Az ehhez kiindulási anyagként használt (XX) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon, a 2,6-diamino-4-klór-pirimidinből és a megfelelő (Va) általános képletű vegyületből kiindulva állíthatjuk elő (lásd a 2,198,132 számú brit szabadalmi leírást).

h) eljárásváltozat

A (XII) általános képletű vegyületeket például az e) eljárásváltozat ismertetésénél megadott módon reagáltathatjuk a (IX) képletű 5-nitrózó-2,4,6-triamino-pirimidinnel, és az adott esetben jelenlévő védőcsoportot ugyancsak az ott megadott módon hasíthatjuk le.

A kiindulási (XII) általános képletű vegyületeket cián-ecetsav-etil-észterből és a megfelelő (Va) általános képletű vegyületből kiindulva, önmagában ismert módszerekkel készíthetjük el [lásd például T. S. Osden és munkatársai, J. Med. Chem. 10, 165 (1967)]. Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóit valamely szokásos, önmagában ismert módszerrel állíthatjuk elő, például oly módon, hogy a bázis formájú (I) általános képletű vegyületet egy semleges szerves oldószerben, vízben vagy ezek elegyeiben a kívánt sav 1–4 egyenértéknyi mennyiségével reagáltatjuk, és a kapott sót – annak oldhatóságától függően – a reakcióelegyből egyszerűen kiszűrjük, vagy adott esetben az oldószer ledesztillálása, oldószeres eldörzsölés és/vagy kicsapás és szűrés útján különítjük el.

Amennyiben a Lip helyén aminocsoportot védő csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekről a védőcsoportot egy sav segítségével hasítjuk le, akkor e művelet során közvetlenül megkaphatjuk a Lip helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek megfelelő savaddíciós sóit.

A jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói értékes élettani hatásokkal rendelkeznek. Részletesebben, e vegyületek gátlják a lipidek peroxidációját, és ennélfogva olyan betegségek és állapotok kezelésére használhatók, amelyekben kívánatos a lipidek peroxidációjának gátlása.

A jelen találmány szerinti vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói lipid peroxidáció gátló hatását biokémiai és farmakológiai vizsgálatokkal mutathatjuk ki, illetve mérhetjük ki. Az alábbiakban megadunk néhány ilyen vizsgálatot és az ezen vizsgálatokban a jelen találmány szerinti jellemző vegyületekkel kapott eredményeket. E biológiai vizsgálatokban összehasonlító anyagként ismert lipid peroxidáció gátló vegyületeket használunk, ezek a következők: 3,5-di(tercier-butil)-4-hidrox-toluol [„butilezett hidrox-toluol”, BHT, lásd például W. Snipes és munkatársai, Science 188, 64 (1975)], alfa-tokoferol (E-vitamin, lásd például M. J. Kelly fent idézett tanulmányát), valamint a 21-[4-[2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-1-piperazinil]-16alfa-metil-pregna-1,4,9(11)-trién-3,20-dion [U74006F, lásd például J. M. Braugher és munkatársai, J. Biol. Chem. 262, 10438 (1987)], és a 2-[[4-[2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-1-piperazinil]-metil]-6-hidrox-2,5,7,8-tetrametil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán [U78517F, lásd például E. D. Hall és munkatársai, J. Pharmacol. Exp. Ther. 258, 688 (1991)].

Biokémiai vizsgálatok

1. A vas(II)-ionoktól függő lipid peroxidáció gátlását patkány agy-homogenátban a J. M. Braugher és munkatársai [J. Biol. Chem. 262, 10438 (1987)], valamint a J. A. Buege és S. D. Aust [Methods in Enzymology 52, 302 (1978)] által leírt módon mérjük. Az alábbi 1. táblázatban megadjuk a jelen találmány szerinti néhány vegyületnek és az összehasonlító anyagoknak az ezen vizsgálatban kimért, mikromólokban kifejezett IC₅₀-értékeit. Az IC₅₀-érték a vizsgált vegyületek azon koncentrációja, amely 50%-kal csökkenti a lipid peroxidáció mértékére nézve mérvadónak tekintett, tiobarbitursavval reagálni képes anyagok (elsősorban malondialdehid) mennyiségét.

1. táblázat

Vegyület (példa száma)	IC ₅₀ , mikromól
<i>Összehasonlító anyagok</i>	
BHT	1
alfa-tokoferol	7
U74006F	39
39U78517F	0,3
<i>A jelen találmány szerinti vegyületek</i>	
1	30
3	52
9	51
12	18
20	94
22	13
23	9
26	19
27	8
30 ¹⁾	12
33	20
36	30

¹⁾ Hidrogén-tartarát

2. Az arachidonsav vas(II)-ionoktól függő peroxidáció gátlását szintén a J. M. Braugher és munkatársai [J. Biol. Chem. 262, 10438 (1987)], valamint a J. A. Buege és S. D. Aust [Methods in Enzymology 52, 302 (1978)] által leírt módon mérjük. Az alábbi 2. táblázatban megadjuk a jelen találmány szerinti néhány vegyületnek és az összehasonlító anyagoknak az ezen vizsgálatban kimért, mikromólokban kifejezett IC₅₀-értékeit.

2. táblázat

Vegyület (példa száma)	IC ₅₀ , mikromól
<i>Összehasonlító anyagok</i>	
BHT	>100
alfa-tokoferol	2
U74006F	>100
U78517F	>50
<i>A jelen találmány szerinti vegyületek</i>	
37 ¹⁾	17
50 ¹⁾	15
51 ¹⁾	28
52 ¹⁾	12
53 ¹⁾	0,9
54 ¹⁾	17
57 ²⁾	49
58 ²⁾	38

¹⁾ Ditararát ²⁾ Hidroklorid

3. A NADPH-függő lipid peroxidáció gátlását a T. L. Player és A. A. Harton [J. Neurochem. 37, 422 (1981)], valamint a Z. Duniec [Biochem. Pharmacol. 32, 2283 (1983)] által leírt módon mérjük. Az alábbi 3. táblázatban megadjuk a jelen találmány szerinti néhány vegyületnek és az összehasonlító anyagoknak az ezen vizsgálatban kimért, mikromólokban kifejezett IC₅₀-értékeit.

3. táblázat

Vegyület (példa száma)	IC ₅₀ , mikromól
<i>Összehasonlító anyagok</i>	
BHT	2
alfa-tokoferol	>100
U74006F	>100
U78517F	0,7
<i>A jelen találmány szerinti vegyületek</i>	
23	13
26	59
27	22
30 ¹⁾	16

¹⁾ Hidrogén-tartarát

Farmakológiai vizsgálatok

1. Az E. D. Hall és munkatársai által leírt [J. Neurosurg. 68, 456 (1988)] akut fejsérüléssel vizsgálatban, egészen a jelen találmány szerinti vegyületek és az összehasonlító anyagok az alább megadott intravénás dózisokban a megadott mértékben gátolják az agyi károsodást (javítják az állatok neurológiai állapotát).

4. táblázat

Vegyület (példa száma)	Dózis, mg/kg	Javulás, %
<i>Összehasonlító anyagok</i>		
alfa-tokoferol	30	97
U74006F	30	77
U78517F	20	31
<i>A jelen találmány szerinti vegyületek</i>		
1	10	68
12	10	46
27	20	82
50 ¹⁾	20	93

¹⁾ Dítartarát

2. A D. A. Parks és munkatársai által leírt [Surgery, 92, 869 (1982)] vizsgálatban, patkányon a bél-izkémiával kiváltott bélsúlynövekedést a jelen találmány szerinti vegyületek, illetve az összehasonlító anyagok 25 mg/kg-os orális (szájon át adott) dózisa az alábbi 5. táblázatban megadott mértékben gátolja.

5. táblázat

Vegyület (példa száma)	Gátlás, %
<i>Összehasonlító anyagok</i>	
alfa-tokoferol	—
U74006F	59
U78517F	20
<i>A jelen találmány szerinti vegyületek</i>	
1	55
3	31
4	46
6	25

5. táblázat (folytatás)

Vegyület (példa száma)	Gátlás, %
<i>A jelen találmány szerinti vegyületek</i>	
7	34
9	37
10	56
11	57
12	52
15	32
16	45
18 ¹⁾	31
20	28
23	52
24	20
25	35
26	45
27	60
28	64
30 ²⁾	42
31	79
33	53
34	69
36	24
37 ³⁾	35
39	34
50 ³⁾	78
52 ³⁾	34
53 ³⁾	56
54 ³⁾	56
55 ³⁾	47
56 ³⁾	44
59 ³⁾	30

¹⁾ Hidroklorid

²⁾ Hidrogén-tartarát

³⁾ Dítartarát

Toxicitási vizsgálatok

A jelen találmány szerinti néhány vegyület akut toxicitását patkányokon határozzuk meg. E vegyületek toxicitása általában kedvező, így például az 1., 10., 27., 28., 34. és 50. példa szerinti vegyületek 1000 mg/kg-os orális (szájon át beadott) dózisa egyáltalán nem okoz pusztulást (LD₅₀ > 1000 mg/kg), az összehasonlító anyagként használt, fent említett U74006F jelzésű vegyülethez hasonlóan.

A fent bemutatott adatok tanúsítják, hogy számos, a jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyület in vitro körülmények között számottevő mértékben gátolja a lipid peroxidációt, és ennél fogva e vegyületek képesek az élő szervezetben különféle, a lipidek fokozott peroxidációjával járó kóros folyamatok visszaszorítására, amint ezt a fenti in vivo vizsgálati eredmények is alátámasztják. Továbbá, e hatások kedvező toxicitással párosulnak.

Gyógyászati célokra a jelen találmány szerinti vegyületeket és ezek gyógyászatilag elfogadható sóit alkalmazhatjuk önmagukban vagy célszerűen gyógyászati készítmények formájában.

E gyógyászati készítmények hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának a hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét tartalmazzák, a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott, önmagában ismert vivőanyagok, töltőanyagok, hígítószerke és/vagy egyéb segédanyagok kíséretében.

Habár a jelen találmány szerinti vegyületeknek a gyógyászati hatás kifejtéséhez szükséges dózisa a kezelendő betegek egyéni állapotától és életkorától függ, ettől függően változhat, és végső soron a kezelőorvos határozza meg, az olyan betegségek megelőzésére és/vagy kezelésére, amelyekben kívánatos a lipidek peroxidációjának gátlása, általában e vegyületeknek a testtömeg 1 kg-jára számítva körülbelül 0,1 mg és körülbelül 100 mg közötti napi orális (szájon át adott) dózisait használhatjuk.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban, a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül, példákkal szemléljük.

1. példa

1-(10-Undecenoil)-4-[2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-piperazin

2,25 g (7,4 millimól) 1-(2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)-piperazin 45 ml vízmentes piridinnel készült oldatához 0–5 °C hőmérsékleten, keverés közben hozzácepegtetünk 1,85 ml (1,75 g, 8,6 millimól) 10-undecenoil-kloridot. A reakcióelegyet 1 órán át ugyan ezen a hőmérsékleten keverjük, majd 450 ml vízre öntjük. Negyedórás keverés után a kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és levegőn megszárítjuk. Az így nyert sárga színű, porszerű anyagot acetonitrilből átkristályosítva 2,86 g (hozam : 82,0%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 93–96 °C.

A kiindulási 1-[2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-piperazint például az irodalomban leírt módon (WO 87/01706 számon közrebocsátott PCT-bejelentés) állíthatjuk elő. Hasonló módon készítjük el az 1-[2,6-di-(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-homopiperazint, op.: 106–110 °C, hozam : 68,4%.

2. példa

1-(n-Oktadekanoil)-4-[2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-piperazin

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírt módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 10-undecenoil-klorid helyett n-oktadekanoil-kloridot használunk, op.: 102–104 °C, hozam : 50,0%.

3. példa

1-(10-Undecenoil)-4-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazin

1,26 g (3,0 millimól) 1-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazin-bisz-trifluor-acetát és 1,38 g (10,0 millimól) vízmentes kálium-karbonát 120 ml acetonitrilrel készült elegyét fél órán át forralva keverjük. Utána hozzácepegtetünk 0,74 ml (0,70 g, 3,4 millimól) 10-undecenoil-kloridot, és az elegyet további 1 órán át forralva keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 100 ml víz és 100 ml diklór-metán között megosztjuk. A vizes részt elválasztjuk és további kétszer 40 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket kétszer 50 ml vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott nyersteget diizopropil-éterrel eldörzsöljük. Ily módon kristályos anyag formájában 1,5 g (hozam : 69,4%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 100–104 °C.

A kiindulási 1-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazin-bisz-trifluor-acetátot úgy állítjuk elő, hogy az 59. példa a) lépésében leírt módon előállított 1-(tercierbutoxi-karbonil)-4-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazinról a védőcsoportot a 60. példa c) lépésében leírt módon lehasítjuk. A kapott bisz-trifluor-acetát op.-ja : 192–198 °C, hozam : 98,7%.

Az analóg 1-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-homopiperazint úgy állítjuk elő, hogy a 2,6-diamino-4-klór-pirimidint a 19. példában leírt módon, etanolos oldatban, bombacsőben 5 mól nem védett homopiperazinnal reagaltatjuk, a bázis formájú termék hozama : 91,3%, op.: 62–72 °C.

4–8. példa

A 3. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő az alábbi 6. táblázatban megadott, olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol

A¹ és A² jelentése egyaránt egyszeres kémiai kötés, Lip és n jelentése a táblázatban megadott, és Het jelentése (a) általános képletű csoport, ahol R¹ jelentése a táblázatban megadott.

6. táblázat

Példa száma	Lip	n	R ¹	Op., °C	Hozam, %
4	oktadecil	1	NH ₂	121–123	54,5
5	oktadecil	1	1-pirrolidinil	75–77	68,2 ¹⁾
6	oktadekanoil	2	1-pirrolidinil	63–66	95,0 ¹⁾
7	oktadekanoil	1	NH ₂	110–114	88,4
8	9-oktadecenoil	1	1-pirrolidinil	75–82	45,1 ¹⁾

1) A bázis formájú kiindulási piperazin-származékra számított 2 mól kálium-karbonátot használva

9. példa

1-Tritil-4-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazin

2,1 g (5,0 millimól) 1-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazin-bisz-trifluor-acetát, 1,0 g (7,5 millimól) kálium-karbonát és 1,36 g (5,0 millimól) tritil-klorid 50 ml

acetonitrilrel készült elegyét 3 órán át szobahőmérsékleten erélyesen keverjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 100 ml vízzel 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott sárgás, porszerű anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk és levegőn

megszárítjuk. Ezt a terméket egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyét használjuk. Ily módon 0,88 g (hozam : 40,4%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 152–160 °C.

10–14. példa

A 9. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő az alábbi 7. táblázatban megadott, olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol

- 5 Lip és n jelentése a táblázatban megadott,
A¹ és A² jelentése egyaránt egyszeres kémiai kötés, és
Het jelentése (a) általános képletű csoport, ahol
R¹ jelentése a táblázatban megadott.

7. táblázat

Példa száma	Lip	n	R ¹	Op., °C	Hozam, %
10	tritol	1	1-pirrolidinil	246–250	33,5
11	tritol	2	1-pirrolidinil	215–218	59,1
12	o-klór-tritol	1	NH ₂	160–170	62,0
13	o-klór-tritol	1	1-pirrolidinil	242–250	54,2
14	o-klór-tritol	2	1-pirrolidinil	151–152	46,6

15–17. példa

A 9. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő az alábbi 8. táblázatban megadott, olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol

- Lip és n jelentése a táblázatban megadott,
A¹ és A² jelentése egyaránt egyszeres kémiai kötés, és
Het jelentése a táblázatban megadott.

8. táblázat

Példa száma	Lip	n	Het	Op., °C	Hozam, %
15	o-klór-tritol	1	4,7-diamino-6-fenil-2-pteridinil	250–252	56,8 ¹⁾
16	o-klór-tritol	1	2,4,7-triamino-6-pteridinil-karbonil	>260 (bomlik)	51,6 ²⁾
17	o-klór-tritol	1	4-amino-6,7-dimetoxi-kinazolinil	164–168	73,7

¹⁾ Az 58. példa szerinti vegyületből kiindulva

²⁾ A 60. példa szerinti vegyületből kiindulva

18. példa

1-(1-Adamantil)-4-(4-klór-3-oxo-2,3-dihidro-5-piridazinil)-piperazin

2,2 g (10 millimól) 1-(1-adamantil)-piperazin, 1,36 ml (10 millimól) trietil-amin és 1,65 g (10 millimól) 4,5-diklór-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin 25 ml etanollal készült elegyét 5 órán át forraljuk. Lehűtés után a kivált csapadékot kiszűrjük, etanollal mossuk és megszárítjuk. Ily módon 2,57 g (hozam : 73,6%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 292–294 °C.

A fenti terméket 25 ml etanol, 6 ml víz és 2 ml tömény sósav elegyében forralva feloldjuk, és a forró oldatot aktív szénrel derítjük. A leszűrt oldatból lehűlés során színtelen kristályok formájában a cím szerinti vegyület hidrokloridja válik ki, tömege : 2,0 g, op.: 306–308 °C.

19. példa

1-(1-Adamantil)-4-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazin

0,43 g (3,0 millimól) 2,6-diamino-4-klór-pirimidin és 0,66 g (3,0 millimól) 1-(1-adamantil)-piperazin 30 ml etanollal készült oldatát bombacsőben 3 órán át 170 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehűtés után az oldószert ledesztilláljuk, a maradék szilárd anyagot 45 ml vízben oldjuk, és az oldatot tömény sósavval pH=3-ra savanyít-

juk. Utána az elegyet 50 °C hőmérsékletre melegítjük, az oldatlan részeket kiszűrjük, majd keverés és hűtés közben 10 normál nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel semlegesre mossuk és levegőn megszárítjuk. Ily módon monohidrát formájában 0,79 g (hozam : 76,6%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 265–268 °C.

20. példa

1-[2-Hidroxi-3-(1-naftil-oxi)-propil]-4-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazin

- 0,85 g (2,0 millimól) 1-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazin-bisz-trifluor-acetát és 0,69 g (5,0 millimól) kálium-karbonát 60 ml etanollal készült elegyét fél órán át keverve forraljuk. Utána az oldatlan részeket melegen kiszűrjük, és a szűrlethez hozzáadjuk 0,6 g (3,0 millimól) 1,2-epoxi-3-(1-naftil-oxi)-propán 10 ml etanollal készült oldatát. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk, majd az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot 80 ml etil-acetát és 80 ml víz között megosztjuk. A vizes részt elválasztjuk és 40 ml etil-acetáttal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket telített vizes nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetát, meta-

nol és tömény ammónium-hidroxid-oldat 75 : 20:5 arányú elegyét használjuk. Ily módon habos anyag formájában 0,58 g (hozam : 74,3%) cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet diizopropil-éterrel eldörzsölünk, op.: 122–124 °C.

A kiindulási epoxidot [(IV) általános képletű vegyület, ahol Lip jelentése 1-naftil-oxi-csoport] az irodalomban leírt módon állítjuk elő, lásd F. Tourneau, M. Trefonet, Bull. Soc. chim. France [4], 43, 457 (1928).

R¹ jelentése a táblázatban megadott.

9. táblázat

Példa száma	Lip	n	R ¹	Op., °C	Hozam, %
21	1-naftil-oxi	2	NH ₂	120–125	39,2
22	1-naftil-oxi	1	1-pirrolidinil	132–138	63,4
23	1-naftil-oxi	2	1-pirrolidinil	56–58	61,2
24	2-naftil-oxi	1	NH ₂	224–228	67,8
25	2-naftil-oxi	2	NH ₂	57–63	39,3
26	2-naftil-oxi	1	1-pirrolidinil	145–147	48,7
27	2-naftil-oxi	2	1-pirrolidinil	102–106	72,9
28	1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil-oxi	1	NH ₂	194–197	28,5
29	1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil-oxi	1	1-pirrolidinil	146–150	64,1
30	1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil-oxi	2	1-pirrolidinil	182–186 ¹⁾	62,5

¹⁾ Hidrogén-tartarát

A 24–30. példa szerinti vegyületek előállításához használt 1,2-epoxi-2-(2-naftil-oxi)-propánt (op.: 51–56 °C, hozam : 52,7%) és az 1,2-epoxi-3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil-oxi)-propánt (olaj, hozam : 87,9%) F. Tourneau és M. Trefonet fent idézett módszerével állítjuk elő.

31. példa

1-[2-(1-Naftil-oxi)-acetil]-4-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazin

1,1 g (2,5 millimól) 1-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazin-bisz-trifluor-acetát és 1,38 g (10 millimól) kálium-karbonát 100 ml acetonnitrillel készült szuszpenzióját erélyes keverés közben fél órán át forraljuk. Utána hozzásepegtetjük 0,65 g (3,0 millimól) 2-(1-naftil-oxi)-acetil-klorid 5 ml acetonnitrillel készült oldatát, és az elegyet további 1 órán át forraljuk. Ezután az oldatlan részeket melegen kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 100 ml vízzel 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a csapadékot kiszűrjük, vízzel semlegesre mossuk és levegőn szárítjuk. Ily módon 0,90 g (hozam : 59,2%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 205–210 °C.

32. példa

1-[2-(2-Naftil-oxi)-acetil]-4-

-[2 6-di,1-pirrolidinil]-4-pirimidinil]-homopiperazin

1,1 g (5,0 millimól) 2-(2-naftil-oxi)-ecetsav 25 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben, részletekben hozzáadunk 0,80 g (5,0 millimól) karbonil-diimidazolt. Negyedórás utánkeverést követően az elegyhez hozzásepegtetjük

21–30. példa

A 20. példában leírthoz hasonló módon eljárva állítjuk elő az alábbi 9. táblázatban megadott, olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol

A¹ jelentése 2-hidroxi-1,3-propilén-csoport,

A² jelentése egyszeres kémiai kötés,

Lip és n jelentése a táblázatban megadott, és

Het jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

1,58 g (5,0 millimól) 1-(2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-homopiperazin 15 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát. Az elegyet 8 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot 100 ml diklór-metánban feloldjuk, az oldatot háromszor 60 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott nyersteget egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként benzol és etil-acetát 1:2 arányú elegyét használjuk. Ily módon 0,70 g (hozam: 28%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 103–110 °C.

33. példa

1-[2-(1-Naftil-oxi-acetil)-4-[26-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-piperazin

0,069 g (3 mg-atom) fém nátriumot feloldunk 4 ml vízmentes etanolban, és a kapott oldatot hozzáadjuk 0,36 g (2,2 millimól) 1-naftol és 0,9 g (2,4 millimól) 1-(2-klór-acetil)-4-[2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-piperazin 20 ml etanollal készült elegyéhez.

A reakcióelegyet 4 órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldatlan részeket kiszűrjük. A szűrletről az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként benzol és etil-acetát 1:2 arányú elegyét használjuk. A kapott anyagot diizopropil-éterrel eldörzsölve 0,75 g (hozam : 72,0%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 156–160 °C.

A kiindulási 1-(klór-acetil)-4-[2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-piperazint a következőképpen állítjuk elő:

1,65 g (5,4 millimól) 1-[2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-piperazint feloldunk 30 ml vízmentes kloroformban, az oldatot 0–5 °C-ra hűtjük, és keverés közben hozzácepegtetjük 0,50 ml (0,79 g, 7,0 millimól) 2-klór-acetil-klorid 5 ml vízmentes kloroformmal készült oldatát. 1 óras keverés után az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 100 ml vízben feloldjuk, és az oldatot jeges hűtés mellett tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Ezután az elegyet 1 órán át keverjük, ezalatt az először olaj formájában kivált anyag megszilárdul. Ezt a terméket kiszűrjük, jéghideg vízzel semlegesre mossuk, és levegőn szárítjuk. Ily módon 2,0 g (hozam : 97,0%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 153–156 °C.

Hasonló módon állítjuk elő az 1-(klór-acetil)-4-[2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-homopiperazint is, amely világosbarna színű, viszkózus olaj formájában kapunk, hozam : 98,2%.

34–36. példa

A fenti 31. vagy 32. példában leírtához hasonló módon eljárva állítjuk elő az alábbi 10. táblázatban megadott, olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol
 A¹ jelentése CH₂CO képletű csoport,
 A² jelentése egyszeres kémiai kötés
 Lip és n jelentése a táblázatban megadott, és
 Het jelentése (a) általános képletű csoport, ahol
 R¹ jelentése a táblázatban megadott.

10. táblázat

Példa száma	Lip	n	R ¹	Módszer (példa száma)	Op. °C %	Hozam,
34	2-naftil-oxi	1	NH ₂	31	100–103	52,9
35	2-naftil-oxi	1	1-pirrolidinil	31	153–156	48,0
36	1-naftil-oxi	2	1-pirrolidinil	32	135–140	51,3

37. példa

6-[4-[3-[4-(1-Adamantil)-1-piperazinil]-2-hidroxi-propoxi]-fenil]-2,4,7-triamino-pteridin

3,44 g (8,4 millimól) 4-[3-[4-(1-Adamantil)-1-piperazinil]-2-hidroxi-propoxi]-benzil-cianid, 1,08 g (7 millimól) 5-nitrózó-2,4,6-triamino-pirimidin és 35 ml 0,2 mólos 2-etoxi-etanolos nátrium-(2-etoxi-etilát)-oldat elegyét félórán át 120 °C hőmérsékleten keverjük. Utána az elegyet körülbelül 90 °C hőmérsékletre hűtve 100 ml vízzel hígítjuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és ezután fél órán át jeges fürdőben keverjük. A csapadékot kiszűrjük, vízzel, majd acetonitrillel mossuk. Ily módon sárga színű, porszerű anyag formájában 3,23 g (hozam : 84,6%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 287–289 °C (bomlik).

A fenti termék 0,27 g tömegű (0,5 millimól) részletét 0,23 g (1,5 millimól) L(+)-borkősav 1 ml vízzel készült oldatában forrón feloldjuk, majd az oldatot hűlni hagyjuk. A kikristályosodott terméket kiszűrjük, vízzel, majd acetonitrillel mossuk és levegőn szárítjuk. Ily módon a cím szerinti vegyület ditartarát-pentahidrátját kapjuk, op.: 165–175 °C, a sóképzés hozama: 38,3%.

A kiindulási 4-[3-[4-(1-Adamantil)-1-piperazinil]-propoxi]-benzil-cianidot a következőképpen állítjuk elő :

4,4 g (20 millimól) 1-(1-Adamantil)-piperazin és 2,9 g (15,4 millimól) 4-(2,3-epoxi-propoxi)-benzil-cianid 45 ml metanollal készült elegyét 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot acetonitrillel eldörzsölve halvány sárga színű, kristályos anyag formájában 3,67 g (hozam: 45,8%) kívánt, helyettesített benzil-cianidot kapunk, op.: 136–138 °C.

38. példa

6-[4-[2-Hidroxi-3-[4-(tercier-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-propoxi]-fenil]-2,4,7-triamino-pteridin

60 ml 2-etoxi-etanolban 40–50 °C hőmérsékleten feloldunk 0,22 g (9,5 mg-atom) fém nátriumot, majd az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 1,46 g (9,5 millimól) 5-nitrózó-2,4,6-triamino-pirimidint, majd 3,92 g (10,4 millimól), a 45. példában leírt módon előállított 4-(2-hidroxi-3-[4-(tercier-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-propoxi]-benzil-cianidot. Az elegyet nitrogén atmoszférában 1 órán át forralva keverjük, majd a kapott sötétbarna színű oldatot szobahőmérsékletre hűtjük és 200 ml etil-acetáttal hígítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, etil-acetáttal kimossuk és levegőn megszáritjuk. Ily módon sárga színű, porszerű szilárd anyagot kapunk, op.: 244–246 °C (bomlik).

A szűrletről az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 30 ml metanolban forralva feloldjuk, és aktív szénes derítés után körülbelül 10 ml térfogatra betöményítjük. A kivált kristályos anyagot kiszűrve további terméket kapunk, a két generáció együttes hozama : 84,8%.

39–44. példa

A 38. példában leírt módon eljárva állítjuk elő az alábbi 11. táblázatban megadott (I) általános képletű vegyületeket, ahol

Lip jelentése o-klór-tritilcsoport (o-Cl-Tr) vagy terciér-butoxi-karbonil-csoport (Boc),

A¹ jelentése egyszeres kémiai kötés,
 n és A² jelentése a táblázatban megadott, és
 Het jelentése (g) általános képletű csoport, ahol
 X jelentése a táblázatban megadott.

60

11. táblázat

Példa száma	Lip	n	A ²	X	Op. °C %	Hozam, %
39	o-Cl-Tr	1	CH ₂ CH(OH)CH ₂	O	220–228	562,5 ¹⁾
40	Boc	2	CH ₂ CH(OH)CH ₂	O	238–240	84,2
41	Boc	1	CH ₂ CH(OH)CH ₂	NH	240–241	45,7
42	Boc	1	CH ₂ CH(OH)CH ₂	N(CH ₃)	233–235	62,1
43	Boc	1	CH ₂ CH(OH)CH ₂	S	250–251	74,7 ¹⁾
44	Boc	1	CH ₂ CO	NH	275–280	68,3 ²⁾

¹⁾ Bázisként nátrium-(2-etoxi-etilát) helyett 4 egyenérték nátrium-hidroxidot használva

²⁾ A reakciót 100 °C hőmérsékleten végezve

Az 38–44. példában kiindulási anyagként használt (VIII) általános képletű vegyületeket az alábbi 45–49. példában megadott módon állítjuk elő.

45. példa

4-[2-Hidroxi-3-[4-(tercier-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-propoxi]-benzil-cianid

2,84 g (15 millimól) 4-(2,3-epoxi-propoxi)-benzil-cianid és 4,2 g (22,5 millimól) 1-(tercier-butoxi-karbonil)-piperazin 35 ml metanollal készült oldatát 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 200 ml etil-acetátban feloldjuk, az oldatot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. A kapott tapadós szilárd anyagot hexánnal eldörzsölve 3,95 g (hozam : 70,2%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 98–100 °C.

Hasonló módon eljárva állítjuk elő a 4-(2-hidroxi-3-[4-(tercier-butoxi-karbonil)-1-homopiperazinil]-propoxi)-benzil-cianidot, amelyet olaj formájában, 69,9%-os hozammal kapunk [az ehhez kiindulási anyagként használt 1-(tercier-butoxi-karbonil)-homopiperazint az 1-(tercier-butoxi-karbonil)-piperazinra leírt módon állítjuk elő (lásd a 2,550,111 számú német közrebecsátási iratot), és olaj formájában 38,8%-os hozammal kapjuk]. Ugyancsak hasonló módon állítjuk elő a 4-[2-hidroxi-3-[4-(o-klór-tritil)-1-piperazinil]-propoxi]-benzil-cianidot, op.: 103–106 °C, hozam : 63,8%.

[Ez utóbbi vegyület kiindulási anyagát, az 1-(o-klór-tritil)-piperazint úgy állítjuk elő, hogy az 1-formil-piperazint acetonitrilben, 1 mól kálium-karbonát jelenlétében szobahőmérsékleten 1 mól tritil-kloriddal alkilezzük (reakcióidő : 3 óra), majd az így 89,5%-os hozammal kapott 1-formil-4-(o-klór-tritil)-piperazint (op.: 245–247 °C) butanolban, azonos tömegű nátrium-hidroxiddal másfél órán át forralva deformilezzük, hozam : 82,0%, op.: 178–180 °C.]

46. példa

4-[2-Hidroxi-3-[4-(tercier-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-propil-amino]-benzil-cianid

a) lépés

4-(2,3-Epxi-propil-amino)-benzil-cianid

10 g (75,7 millimól) 4-amino-benzil-cianid, 7,9 ml (9,25 g, 100 millimól) epiklórhidrin, 15 ml etanol és 10 ml víz elegyét 2 órán át forraljuk. Lehűtés után az elegyet 100 ml vízre öntjük és háromszor 50 ml dietil-éterrel kirázzuk. A szerves részt 50 ml 10 normál vizes

nátrium-hidroxid-oldattal 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd elválasztjuk, vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként benzol és etil-acetát 3:1 arányú elegyét használjuk. Ily módon olaj formájában 7,24 g (hozam : 51,0%) cím szerinti vegyületet kapunk.

b) lépés

4-[2-Hidroxi-3-[4-(tercier-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-propil-amino]-benzil-cianid

4,96 g (26,4 millimól), a fenti a) lépésben leírt módon kapott epoxid és 6,4 g (34,4 millimól) 1-(tercier-butoxi-karbonil)-piperazin 30 ml metanollal készült elegyét 2 órán át forraljuk, majd a terméket a 45. példában leírt módon különítjük el. A kapott nyersterméket egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és metanol 9 : 1 arányú elegyét használjuk. Ily módon 3,68 g (hozam: 37,2%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 86–87 °C.

47. példa

4-[N-Metil-N-[2-hidroxi-3-[4-(tercier-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-propil]-amino]-benzil-cianid

a) lépés

4-[N-Metil-N-(2,3-epoxi-propil)-amino]-benzil-cianid

3,05 g (20,9 millimól) 4-metil-amino-benzil-cianid, 2,4 ml (2,87 g, 31 millimól) epiklórhidrin, 25 ml etanol és 20 ml víz elegyét 3 órán át forraljuk. Utána lehűtjük, és hozzáadunk további 10 ml etanolt és 6 ml 10 normál vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Az így kapott tiszta oldatot 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az etanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot 100 ml vízzel hígítjuk és háromszor 50 ml dietil-éterrel kirázzuk. A szerves részt telített vizes nátrium-klorid-oldattal semlegesre mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként benzol és etil-acetát 3 : 1 arányú elegyét használjuk. Ily módon olaj formájában 2,21 g (hozam : 52,2%) cím szerinti vegyületet kapunk.

b) lépés

4-[N-Metil-N-[2-hidroxi-3-[4-(tercier-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-propil]-amino]-benzil-cianid

2,21 g (10,9 millimól), a fenti a) lépésben leírt módon előállított epoxidot 22 ml metanolban a 46. példa b)

lépésében leírt módon 3,05 g (16,4 millimól) 1-(tercier-butoxi-karbonil)-piperazinnal reagáltatunk, és a terméket az ott leírt módon különítjük el és tisztítjuk meg. Ily módon olaj formájában 4,02 g (hozam : 94,8%) cím szerinti vegyületet kapunk.

48. példa

4-[2-Hidroxi-3-[4-(tercier-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-propil-tio]-benzil-cianid

a) lépés

4-(N,N-Dimetil-tiokarbamoil-oxi)-benzil-cianid

1,15 g (50 mg-atom) fém nátrium 100 ml metanollal készült oldatában feloldunk 6,7 g (50 millimól) 4-hidroxi-benzil-cianidot, majd az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékról kétszer 10 ml acetonitrilt desztillálunk le. Az így kapott sötét 200 ml vízmentes dimetil-formamidban feloldjuk, az oldatról körülbelül 25 ml oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálunk, majd a maradék oldathoz részletekben hozzáadunk 9,9 g (80 millimól) N,N-dimetil-tiokarbamoil-kloridot. A reakcióelegyet 2 órán át 80–85 °C hőmérsékleten keverjük, utána hozzáadunk további 2,5 g (20 millimól) N,N-dimetil-tiokarbamoil-kloridot, és az elegyet további 1 órán át 80 °C hőmérsékleten keverjük. Lehűtés után az elegyet 500 ml 1%-os vizes kálium-hidroxid-oldatra öntjük és háromszor 200 ml dietil-éterrel kirázzuk. A szerves részt vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A szilárd maradékot vízzel, majd szárítás után diizopropil-éterrel mossuk, így módon 5,42 g (hozam : 52,7%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 120–124 °C.

b) lépés

4-(N,N-Dimetil-karbamoil-tio)-benzil-cianid

75 ml 250 °C hőmérsékletre előmelegített Dowtherm A-ba nitrogén atmoszférában beadagolunk 5,05 g (22,9 millimól), a fenti a) lépésben leírt módon kapott terméket, és az elegyet 1 órán át ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. Utána az elegyet lehűtjük, 200 ml benzollal hígítva aktivszénnel derítjük, és az oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként benzol és etil-acetát 3 : 1 arányú elegyét használjuk. Ily módon sárga színű, kristályos anyag formájában 3,08 g (hozam : 60,1%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 97–99 °C.

c) lépés

1-(2,3-Epoxi-propil)-4-(tercier-butoxi-karbonil)-piperazin

18,6 g (100 millimól) 1-(tercier-butoxi-karbonil)-piperazin és 10,2 ml (12,0 g, 130 millimól) epiklórhidrin 50 ml metanollal készült oldatát 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 200 ml dietil-éterben oldjuk, és az oldatot 100 ml 10 normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a szerves részt elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal semlegesre mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon halványsárga színű, viszkózus olaj formájában 21,8 g (hozam : 90,1%) cím szerinti vegyületet kapunk.

d) lépés

4-[2-Hidroxi-3-[4-(tercier-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-propil-tio]-benzil-cianid

3,08 g (14 millimól), a fenti b) lépésben leírt módon

- 5 kapott termék, 3,4 g (14 millimól), a fenti c) lépésben leírt módon kapott epoxid, 70 ml etanol és 7 ml 2 normál vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyét 2 órán át nitrogén atmoszférában forraljuk. Lehűtés után az elegyet 300 ml vízre öntjük és kétszer 150 ml etil-acetáttal kirázzuk.
- 10 A szerves részt telített vizes nátrium-klorid-oldattal semlegesre mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon színtelen, szilárd anyag formájában 1,69 g (hozam: 30,8 g) cím szerinti vegyületet kapunk, amely hexánnal eldörzsölve 69–70 °C-on olvad.

49. példa

4-[2-[4-(Tercier-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-acetil-amino]-benzil-cianid

a) lépés

4-(2-Klór-acetil-amino)-benzil-cianid

5,3 g (40 millimól) 4-amino-benzil-cianid 20 ml dimetil-acetamiddal készült oldatához 10–15 °C hőmérsékleten hozzácepegtetünk 3,3 ml (5,0 g, 44 millimól) 2-klór-acetil-kloridot. Utána az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 100 ml vízre öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson, foszfor-pentoxid felett megszáritjuk. Ily módon majdnem színtelen kristályok formájában 7,33 g (hozam : 87,8%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 124–125 °C.

b) lépés

4-[2-[4-(Tercier-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-acetil-amino]-benzil-cianid

- 2,1 g (10 millimól), a fenti a) lépésben leírt módon kapott termék, 2,4 g (13 millimól) 1-(tercier-butoxi-karbonil)-piperazin és 1,8 g (13 millimól) kálium-karbonát 50 ml acetonitrillel készült elegyét 2 órán át forralva keverjük. Utána lehűtjük és 150 ml vízre öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson, foszfor-pentoxid felett megszáritjuk. Ily módon majdnem színtelen kristályok formájában 3,48 g (hozam : 97,2%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 137–138 °C.

50. példa

6-[4-[2-Hidroxi-3-[(1-piperazinil)]-propoxi]-fenil]-2,4,7-triamino-pteridin

A) módszer

- 5,5 g (10,8 millimól), a 38. példában leírt módon előállított védett vegyület és 140 ml 10%-os vizes sósav elegyét 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána a sárga színű szuszpenziót 350 ml vízzel hígítjuk, körülbelül 40 °C hőmérsékletre melegítve a kapott oldatot megsűrjük, és 5 normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel semlegesre mossuk és levegőn szárítjuk. Ily módon halványsárga színű, kristályos anyag formájában 4,40 g

(hozam: 100%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 245–255 °C.

3,54 g (23,6 millimól) L(+)-borkősav 60 ml vízzel készült oldatához hozzáadunk 3,91 g (9,5 millimól), az előző bekezdésben leírt módon kapott bázist, és a kapott szuszpenziót felforraljuk, így oldatot kapunk. A forró oldatot aktívszénnel derítjük, majd szűrés után hagyjuk lehűlni. A kikristályosodott anyagot kiszűrjük, vízzel, majd acetonitrillel mossuk és levegőn szárítjuk. Ily módon a cím szerinti vegyület ditartarátját kapjuk, amely 3 mól kristályvizet tartalmaz, op.: 185–190 °C (bomlik), a sóképzés hozama : 66,9%.

B) módszer

1,5 g (3 millimól), a 38. példában leírt módon kapott termék 20 ml 1,5 normál, etil-acetátos sósav-oldattal készült szuszpenzióját 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána a csapadékot (a termék sósavas sóját) kiszűrjük, majd szárítás után vízben oldjuk. Az oldatot 5 normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és a kivált bázist kiszűrjük. Ily módon az A) módszerben

leírttal azonos, bázis formájú termékhez jutunk, hozam : 37,0%.

C) módszer

0,26 g (0,5 millimól), a 38. példában leírt módon kapott termék, 0,23 g (1,5 millimól) L(+)-borkősav és 2,5 ml víz elegyét 1 órán át forraljuk. Utána hagyjuk a kapott oldatot szobahőmérsékletre hűlni, majd a kivált csapadékot kiszűrjük. Ily módon az A) módszerben leírttal azonos, de kevésbé tiszta ditartarát-trihidráthoz jutunk, op.: 169–175 °C, hozam : 65,8%.

51–55. példa

A 40–44. példa szerinti vegyületekből kiindulva, és az 50. példának az alábbi 12. táblázatban megadott változata szerint eljárva állítjuk elő azon (I) általános képletű vegyületeket, ahol

Lip jelentése hidrogénatom,

A¹ jelentése egyszeres kémiai kötés,

n és A² jelentése a táblázatban megadott, és

20 Het jelentése (g) általános képletű csoport, ahol

X jelentése a táblázatban megadott.

12. táblázat

Példa száma	n	A ²	X	Módszer (példa)	Op. °C ¹⁾	Hozam, %
51	2	CH ₂ CH(OH)CH ₂	O	50/B	163–168	48,6 ²⁾
52	1	CH ₂ CH(OH)CH ₂	NH	50/A	205–210 ³⁾	55,9
53	1	CH ₂ CH(OH)CH ₂	N(CH ₃)	50/B	175–180 ⁴⁾	68,1
54	1	CH ₂ CH(OH)CH ₂	S	50/B	250–253 ³⁾	61,2
55	1	CH ₂ CO	NH	50/B	90–95 ⁵⁾	45,1

¹⁾ Ditartarát

²⁾ Sósav helyett 97%-os hangyasavat használva

³⁾ Dihidrát; ⁴⁾ Pentahidrát; ⁵⁾ Heptahidrát

56. példa

6-[4-[3-(1-Piperazinil)-propil-amino]-fenil]-2,4,7-triamino-pteridin

1,15 g (4,0 millimól) 4-(3-(4-formil-1-piperazinil)-propil-amino)-benzil-cianid, 0,56 g (3,6 millimól) 5-nitrózó-2,4,6-triamino-pirimidin és 18 ml 0,2 normál 2-etoxi-etanolos nátrium-(2-etoxi-etilát)-oldat elegyét 3 órán át forralva keverjük, majd hozzáadunk 0,14 g (3,5 millimól) nátrium-hidroxidot, és az elegyet további 2,5 órán át forralva keverjük. Lehűtés után 100 ml dietil-étert adunk hozzá, a kivált csapadékot kiszűrjük, dietil-éterrel, majd vízzel mossuk és levegőn megszáritjuk. Ily módon sárga színű, porszerű anyag formájában 0,92 g (hozam : 64,8%) cím szerinti vegyületet kapunk.

A fenti terméket 0,75 g (5 millimól) L(+)-borkősav 6 ml vízzel készült oldatában forrón feloldjuk, majd az oldathoz lehűlés után hozzáadunk 6 ml metanolt. A kikristályosodott anyagot kiszűrjük, metanollal mossuk, és levegőn megszáritjuk. Ily módon a cím szerinti vegyület ditartarátját kapjuk, op.: 170–178 °C, a sóképzés hozama : 51,9%.

A kiindulási 4-[3-(4-formil-1-piperazinil)-propil-amino]-benzil-cianidot a következőképpen állítjuk elő:

a) lépés

1-Formil-4-(3-klór-propil)-piperazin

5,7 g (50 millimól) 1-formil-piperazin, 7,2 ml (11,8 g, 75 millimól) 1-bróm-3-klór-propán és 30 ml klór-benzol

elegyét 3 órán át 100–105 °C hőmérsékleten keverjük. Lehűlés után a kivált 1-formil-piperazin-hidrobromidot kiszűrjük (tömege: 4,58 g, hozam : 94,4%), és a szűrlet-ről az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és metanol 8:2 arányú elegyét használjuk. Ily módon 2,46 g (hozam: 51,6%) cím szerinti vegyületet kapunk.

b) lépés

4-[3-(4-Formil-1-piperazinil)-propil-amino]-benzil-cianid

1,0 g (5,2 millimól) 1-formil-4-(3-klór-propil)-piperazin, 0,66 g (5 millimól) 4-amino-benzil-cianid és 0,15 g (1 millimól) nátrium-jodid elegyét 2 órán át 100–105 °C hőmérsékleten tartjuk. Utána lehűtjük, 40 ml vízben oldjuk, és a vizes oldatot aktívszénrel derítjük. A leszűrt oldatot 2 normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és háromszor 20 ml kloroformmal kirázzuk. A szerves részt vízzel mossuk, magnézium-sulfáton megszáritjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és metanol 2:1 arányú elegyét használjuk. Ily módon 0,55 g (hozam : 38,5%) cím szerinti vegyületet kapunk, amely dietil-éterrel eldörzsölve 85–87 °C-on olvad.

57. példa

1-(1-Adamantil)-4-(4,7-diamino-6-fenil-2-pteridinil)-piperazin

a) lépés

1-(1-Adamantil)-4-amidino-piperazin-hidrojodid

A cím szerinti vegyületet 1-(1-Adamantil)-piperazinból és S-metil-izotioikarbamid-hidrojodidból kiindulva, és a 39,190 számú európai közrebocsátási irat 1. példájában az 1-formil-piperazinra leírt módon eljárva állítjuk elő, op.: 278–280 °C, hozam : 72,3%.

b) lépés

1-(1-Adamantil)-4-amidino-piperazin izonitrózó-malonitrilrel képzett sója

0,66 g (10 millimól) malonitril 1,2 ml víz és 0,7 ml ecetsav elegyével készült oldatához 0–5 °C hőmérsékleten hozzácepegtetjük 0,74 g (10,5 millimól) nátrium-nitrit 1 ml vízzel készült oldatát, és az elegyet 2 órán át ugyanezen a hőmérsékleten, majd további 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 50 °C hőmérsékletre melegítve hozzáadjuk 3,12 g (80 millimól), a fenti a) lépésben leírt módon kapott hidrojodid 6 ml etanollal készült, és 5 ml 2 normál etanolos nátrium-etilát-oldattal meglúgosított elegyét.

A reakcióelegyet 2 órán át 80–85 °C hőmérsékleten keverjük, utána az oldatlan részeket forrón kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot vízzel eldörzsölve 2,40 g (hozam: 83,9%) nyers, cím szerinti vegyületet kapunk. Ezt a terméket acetonban oldjuk, az oldatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az acetont ledesztilláljuk. Így tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 182–186 °C.

c) lépés

1-(1-Adamantil)-4-(4,7-diamino-6-fenil-2-pteridinil)-piperazin

0,50 g (1,4 millimól), a fenti b) lépésben leírt módon előállított só 7 ml 2-etoxi-etanollal készült oldatához hozzáadjuk 0,13 g (0,9 millimól) kálium-karbonátot, és az elegyet másfél órán át forraljuk. Utána körülbelül 60 °C hőmérsékletre visszahűtve hozzáadjuk 0,08 g (2 millimól) nátrium-hidroxidot, majd ugyanezen a hőmérsékleten becepegtetjük 0,25 ml (2,2 millimól) benzil-cianid 2 ml 2-etoxi-etanollal készült oldatát. Ezután az elegyet fél órán át 80 °C hőmérsékleten keverjük, majd lehűtjük, és hozzáadjuk 50 ml vizet. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel, majd acetonnal mossuk. Ily módon 0,37 g (hozam : 57,8%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 293–297 °C (bomlik).

Ebből a termékből etil-acetátos sósav-oldattal hidrokloridot készítünk, op.: 231 °C (bomlik).

58. példa

1-(4,7-Diamino-6-fenil-2-pteridinil)-piperazin

a) lépés

1-(Tercier-butoxi-karbonil)-4-amidino-piperazin-hidrojodid

A cím szerinti vegyületet 1-(tercier-butoxi-karbonil)-piperazinból és S-metil-izotioikarbamid-hidrojodidból kiindulva, és a 39,190 számú európai közrebocsátási irat 1. példájában az 1-formil-piperazinra leírt módon eljárva állítjuk elő, op.: 180–182 °C, hozam : 66,3%.

b) lépés

1-(Tercier-butoxi-karbonil)-4-amidino-piperazin-izonitrózó-malonitrilrel képzett sója

A cím szerinti vegyületet az 57. példa b) lépésében leírt módon eljárva, és a fenti a) lépésben leírt módon előállított hidrojodidból kiindulva állítjuk elő, op.: 155–162 °C, hozam : 85,5%.

c) lépés

1-(Tercier-butoxi-karbonil)-4-(4,7-diamino-6-fenil-2-pteridinil)-piperazin

A cím szerinti vegyületet az 57. példa c) lépésében leírt módon eljárva, és a fenti b) lépésben leírt módon előállított sóból kiindulva állítjuk elő, op.: 240–242 °C, hozam: 40%.

d) lépés

1-(4,7-Diamino-6-fenil-2-pteridinil)-piperazin

3,8 g (9 millimól), a fenti c) lépésben leírt módon előállított, védett vegyület és 20 ml 97%-os hangyasav elegyét 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána 200 ml vízre öntjük, és a vizes oldatot 10 normál nátrium-hidroxid-oldattal pH = 10-re lúgosítjuk.

A kivált szilárd anyagot kiszűrjük, majd szárítás után acetonitrilből átkristályosítjuk. Ily módon 1,63 g (hozam: 56,2%) cím szerinti vegyületet kapunk, op. 244–247 °C. Ebből a termékből etil-acetátos sósav-oldattal hidrokloridot készítünk, op.: 233–236 °C.

59. példa

1-(2,7-Diamino-6-fenil-4-pteridinil)-piperazin

a) lépés

1-(Tercier-butoxi-karbonil)-4-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-piperazin

2,88 g (20 millimól) 2,6-diamino-6-klór-pirimidin és 5,6 g (30 millimól) 1-(tercier-butoxi-karbonil)-piperazin 30 ml klór-benzollal készült elegyét 3 órán át forralva keverjük. Lehűtés után a kivált csapadékot kiszűrjük, majd 63 ml 1 normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal negyedórán át keverjük. A szilárd terméket kiszűrjük, vízzel mossuk és levegőn szárítjuk, op.: 176–179 °C, hozam : 90,4%.

b) lépés

1-(Tercier-butoxi-karbonil)-4-(2,6-diamino-5-nitrózó-4-pirimidinil)-piperazin

18,1 g (64,6 millimól), a fenti a) lépésben leírt módon előállított vegyület, 180 ml víz és 180 ml ecetsav elegyéhez 10 °C alatti hőmérsékleten hozzácepegtetjük 4,24 g (64,6 millimól) nátrium-nitrit 43 ml vízzel készült oldatát. 1 órás utánkeverést követően a csapadékot kiszűrjük, majd 230 ml 10%-os vizes kálium-karbonát-oldattal 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a lila színű csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és 100 °C hőmérsékleten megszáritjuk, op.: 235–240 °C (bomlik), hozam: 94,8%.

c) lépés

1-(Tercier-butoxi-karbonil)-4-(2,7-diamino-6-fenil-4-pteridinil)-piperazin

A cím szerinti vegyületet a fenti b) lépésben leírt módon előállított vegyületből és benzil-cianidból kiindulva, és a 37. példában leírt módon eljárva állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy bázisként nátrium-(2-etoxi---

etilát) helyett nátrium-hidroxidot használunk, op.: 245–246 °C, hozam : 54,7%.

d) lépés

1-(2,7-Diamino-6-fenil-4-pteridinil)-piperazin

A fenti c) lépés szerinti, védett vegyületről a védőcsoportot az 50. példa B) módszere szerint lehasítva 83,0%-os hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet, op. (bázis) : 265–275 °C. A fenti bázisból az 50. példa A) módszerében leírt módon ditartarátot készítünk, op.: 150–155 °C.

60. példa

1(2,4,7-Triamino-6-pteridinil-karbonil)-piperazin

a) lépés

1-(Tercier-butoxi-karbonil)-4-(2-cián-acetil)-piperazin

37,25 g (0,20 mól) 1-(tercier-butoxi-karbonil)-piperazin és 21,3 ml (22,6 g, 0,20 mól) 2-cián-ecetsav-etil-észter elegyét 3 órán át 150–155 °C hőmérsékleten tartjuk. Lehűlés során a termék kikristályosodik. A nyerterméket diizopropil-éterrel eldörzsölve 24,7 g (hozam : 48,8%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 143–145 °C.

b) lépés

1-(Tercier-butoxi-karbonil)-4-(2,4,7-triamino-6-pteridinil-karbonil)-piperazin

A cím szerinti vegyületet a fenti a) lépésben leírt módon előállított vegyületből és 5-nitrozó-2,4,6-triamino-pirimidinből kündulva, és a 37. példában leírt módon eljárva állítjuk elő, op.: 245–250 °C, hozam : 59,1%.

c) lépés

1-(2,4,7-Triamino-6-pteridinil-karbonil)-piperazin

A fenti b) lépésben leírt módon kapott, védett vegyületet tömegére számított kétszeres térfogatú tritluor-ecetsavval 5–10 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd az elegyet tízszeres térfogatú metanollal hígítjuk. A kivált csapadékot kiszűrve a cím szerinti vegyület bisz-trifluor-acetátját kapjuk, op.: 233–238 °C, hozam: 69,8%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű, ahol

Lip jelentése hidrogénatom; 15–20 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 10–20 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport vagy 10–20 szénatomot tartalmazó alkenoilcsoport; adott esetben halogénatommal helyettesített tritilcsoport; adamantilcsoport; 1-vagy 2-naftiloxics csoport vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidro-naftiloxics csoport ; vagy aminocsoportot védő csoport;

A¹ és A² jelentése egymástól függetlenül egy kémiai kötés, vagy 2–3 szénatomot tartalmazó, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy oxocsoporttal helyettesített alkilencsoport ;

n jelentése 1 vagy 2 ; és

Het jelentése

(a) általános képletű csoport, ahol R¹ jelentése aminocsoport vagy 1-pirrolidinil-csoport ;

(b) képletű 4-klór-3-oxo-2,3-dihidro-5-piridazinil-csoport;

(c) képletű 4-amino-6,7-dimetoxi-2-kinazolinil-csoport;

(d) képletű 4,7-diamino-6-fenil-2-pteridinil-csoport;

(e) képletű 2,7-diamino-6-fenil-4-pteridinil-csoport;

(f) képletű 2,4,7-triamino-6-pteridinil-karbonil-csoport; vagy

(g) általános képletű csoport, ahol

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy adott esetben 1–7 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített nitrogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy ha

Het jelentése (a) általános képletű csoport, valamint

A¹ és A² jelentése kémiai kötés, akkor Lip jelentése csak hidrogénatomtól eltérő lehet,

továbbá azzal a megkötéssel, hogy ha

Lip jelentése naftil-oxi-csoporttól vagy oxo-tetra-hidronaftil-oxi-csoporttól eltérő,

akkor A¹ jelentése csak egy kémiai kötés lehet ,

továbbá azzal a megkötéssel, hogy ha

Lip jelentése naftil-oxics csoport vagy oxo-tetrahidro-naftil-oxi-csoport, akkor

A¹ jelentése egy kémiai kötéstől csak eltérő lehet, továbbá azzal a megkötéssel, hogy

30 A¹ és A² egyidejűleg nem jelenthet 2–3 szénatomot tartalmazó, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy oxocsoporttal helyettesített alkilencsoportot, vegyületek és ezek gyógyászati lag elfogadható sói előállítására,

azzal jellemezve, hogy

a) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

Lip jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a megkötéssel, hogy jelentése aminocsoportot védő csoporttól vagy hidrogénatomtól csak eltérő lehet,

40 A¹ jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a megkötéssel, hogy ha Lip jelentése naftil-oxi-csoport vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidronaftil-oxi-csoport, akkor A¹ jelentése egy kémiai kötéstől csak eltérő lehet, és

n, A² és Het jelentése a tárgyi körben megadott, valamely (II) általános képletű, ahol

Lip és A¹ jelentése a fenti, és

L¹ jelentése lehasadó csoport,

50 vegyületet egy (III) általános képletű, ahol

n, A² és Het jelentése a fenti,

vegyülettel reagáltatunk, vagy

b) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

55 Lip jelentése naftil-oxi-csoport vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahidro-naftil-oxi-csoport,

A¹ jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített 1,3-propilencsoport, és

60 n, A² és Het jelentése a tárgyi körben megadott, valamely (IV) általános képletű, ahol

Lip jelentése a fenti,
vegyületet egy (III) általános képletű, ahol
n, A² és Het jelentése a fenti, vegyülettel reagáltatunk,
vagy
c) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
Lip jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a megkö-
téssel, hogy jelentése hidrogénatomtól csak eltérő
lehet,
A¹ jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a meg-
kötéssel, hogy ha Lip jelentése naftil-oxi-csoport
vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahydro-naftil-
-oxi-csoport, akkor A¹ jelentése egy kémiai kötés-
től csak eltérő lehet, továbbá azzal a megkötéssel,
hogy ha Lip jelentése aminocsoportot védő csoport,
akkor A¹ jelentése kémiai kötés, és
n, A² és Het jelentése a tárgyi körben megadott,
valamely (V) általános képletű, ahol
Lip, A¹ és n jelentése a fenti,
vegyületet egy (VI) általános képletű, ahol
A² és Het jelentése a fenti, és
L² jelentése lehasadó csoport,
vegyülettel reagáltatunk, vagy
d) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállít-
ására, ahol
Lip jelentése naftil-oxi-csoport vagy oxocsoporttal he-
lyettesített tetrahydro-naftil-oxi-csoport,
A¹ jelentése egy kémiai kötéstől eltérő, és
n, A² és Het jelentése a tárgyi körben megadott,
valamely (VII) általános képletű, ahol
A¹, n, A² és Het jelentése a fenti, és
L¹ jelentése lehasadó csoport,
vegyületet egy Lip-H általános képletű, ahol
Lip jelentése a fenti,
vegyülettel reagáltatunk, vagy
e) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállít-
ására, ahol
Lip jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a megkö-
téssel, hogy jelentése naftil-oxi-csoporttól vagy oxo-
csoporttal helyettesített tetrahydro-naftil-oxi-cso-
porttól eltérő
A¹ jelentése kémiai kötés,
Het jelentése (g) általános képletű csoport, ahol
X jelentése a tárgyi körben megadott, és
n és A² jelentése a tárgyi körben megadott,
valamely (VIII) általános képletű, ahol
Lip jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a megkö-
téssel, hogy jelentése hidrogénatomtól, naftil-oxi-
csoporttól vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahydro-naftil-oxi-csoporttól csak eltérő lehet, és
X, n és A² jelentése a fenti,
vegyületet a (IX) képletű 5-nitrózó-2,4,6-triamino-piri-
midinnel reagáltatunk, majd abban az esetben, ha Lip
jelentése aminocsoportot védő csoport, a kapott vegyü-
letről e védőcsoportot lehasítjuk, vagy
f) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállít-
ására, ahol
Lip jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a megkö-
téssel, hogy jelentése naftil-oxi-csoporttól vagy oxo-

csoporttal helyettesített tetrahydro-naftil-oxi-cso-
porttól eltérő,
A¹ és A² jelentése egyaránt kémiai kötés,
Het jelentése (d) képletű csoport, és
n jelentése a tárgyi körben megadott, valamely (X)
általános képletű, ahol
Lip jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a megkö-
téssel, hogy jelentése hidrogénatomtól, naftil-oxi-
-csoporttal vagy oxocsoporttal helyettesített tetra-
hidro-naftil-oxi-csoporttól csak eltérő lehet, és
n jelentése a fenti,
vegyületet benzil-cianiddal reagáltatunk, majd abban az
esetben, ha Lip jelentése aminocsoportot védő csoport, a
kapott vegyületről e védőcsoportot lehasítjuk, vagy g) az
olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
Lip jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a megkö-
téssel, hogy jelentése naftil-oxi-csoporttól vagy oxo-
csoporttal helyettesített tetrahydro-naftil-oxi-cso-
porttól eltérő, A¹ és A² jelentése egyaránt kémiai
kötés,
Het jelentése (e) képletű csoport, és
n jelentése a tárgyi körben megadott, valamely (XI)
általános képletű, ahol
Lip jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a megkö-
téssel, hogy jelentése hidrogénatomtól, naftiloxi-
-csoporttól vagy oxocsoporttal helyettesített tetra-
hydro-naftil-oxi-csoporttól csak eltérő lehet, és
n jelentése a tárgyi körben megadott,
vegyületet benzil-cianiddal reagáltatunk, majd abban az
esetben, ha Lip jelentése aminocsoportot védő csoport, a
kapott vegyületről e védőcsoportot lehasítjuk, vagy
h) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállít-
ására, ahol
Lip jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a megkö-
téssel, hogy jelentése naftil-oxi-csoporttól vagy oxo-
csoporttal helyettesített tetrahydro-naftil-oxi-cso-
porttól eltérő,
A¹ és A² jelentése egyaránt kémiai kötés,
Het jelentése (f) képletű csoport, és
n jelentése a tárgyi körben megadott, valamely (XII)
általános képletű, ahol
Lip jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a megkö-
téssel, hogy jelentése hidrogénatomtól, naftil-oxi-
csoporttól vagy oxocsoporttal helyettesített tetrahid-
ro-naftil-oxi-csoporttól csak eltérő lehet, és
n jelentése a fenti,
vegyületet a (IX) képletű 5-nitrózó-2,4,6-triamino-piri-
midinnel reagáltatunk, majd abban az esetben, ha Lip
jelentése aminocsoportot védő csoport, a kapott vegyü-
letről e védőcsoportot lehasítjuk,
és kívánt esetben az a)-h) eljárásváltozatok bármelyi-
kével előállított (I) általános képletű vegyületből sav-
addíciós sókat készítünk.
2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 1-(10-undecenoil)-4-[2,6-di(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-piperaz
in és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfe-
lelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmaz-
zuk.
3. Az 1. igénypont szerinti a, b vagy c eljárás 1-[2-
-hidroxil-3-(2-naftiloxi)-propil]-4-(2,6-di(1-pirrolidin

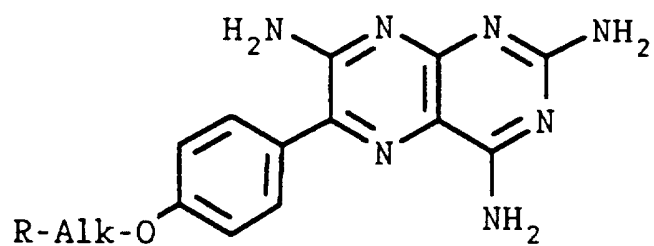
-4-pirimidinil]-homopiperazin és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-[4-[2-hidroxi-3-(1-piperazinil)-propoxi]-fenil]-2,4, 7-triamino-pteridin és sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

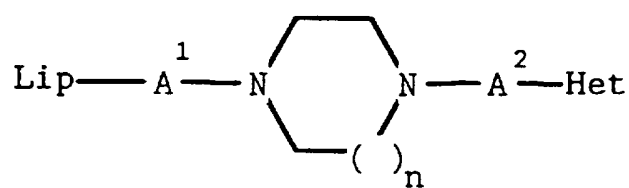
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-[4-[N-metil-N-[2-hidroxi-3-(1-piperazinil)-propil]-amino]-fenil]-2,4,7-triamino-pteridin és sói előállítására, *azzal jelle-*

mezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

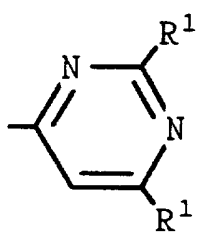
6. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított valamely (I) általános képletű vegyületet, ahol Lip, A¹, A², Het és n jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy ennek valamely savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott oldó-, hígító-, hordozó- és töltőanyagokkal a gyógyszerkészítésben szokásos módon gyógyszerre alakítunk.



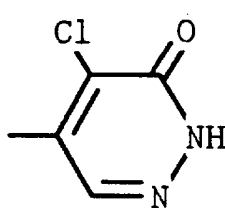
(A)



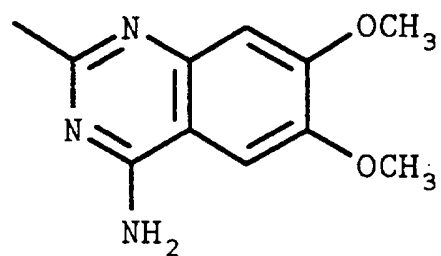
(I)



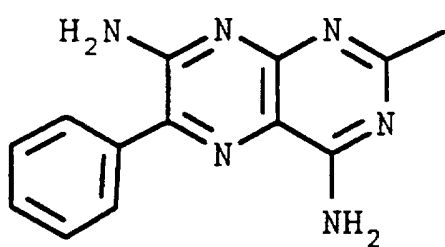
(a)



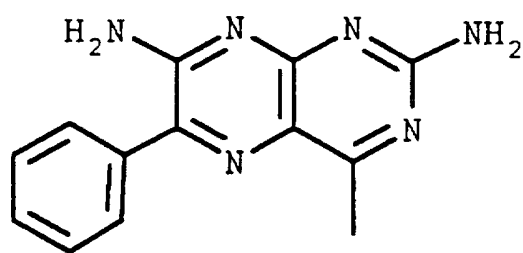
(b)



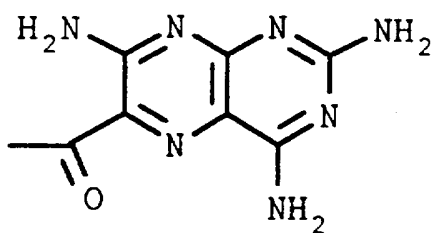
(c)



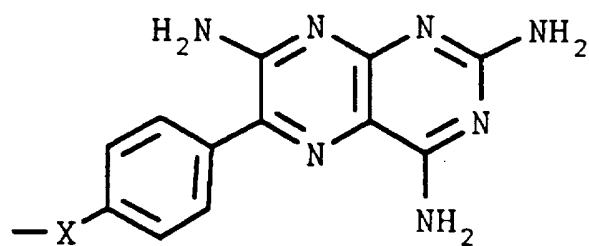
(d)



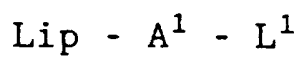
(e)



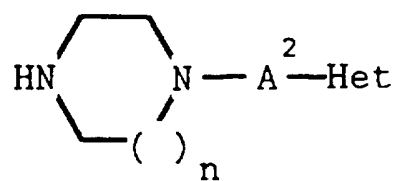
(f)



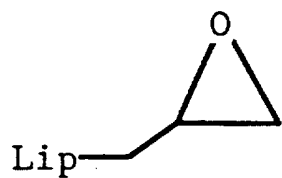
(g)



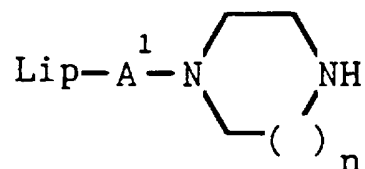
(II)



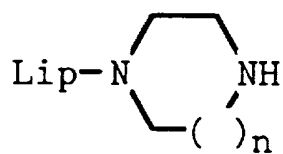
(III)



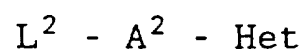
(IV)



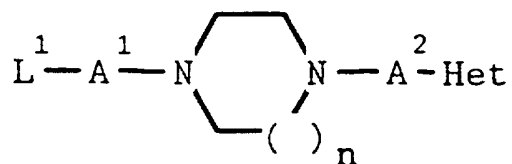
(V)



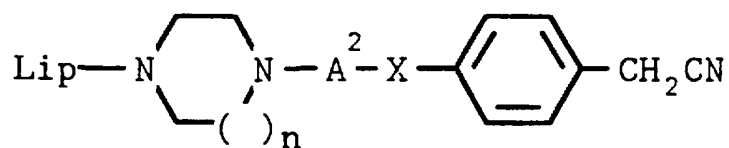
(Va)



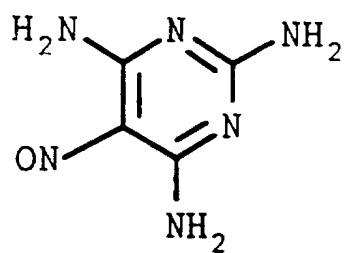
(VI)



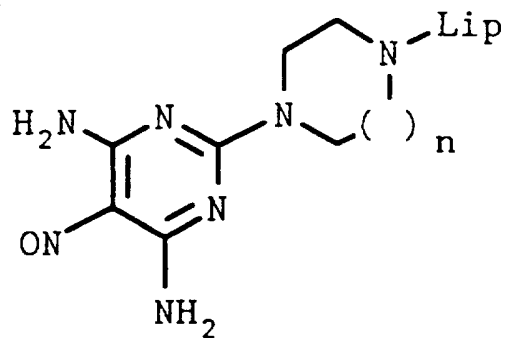
(VII)



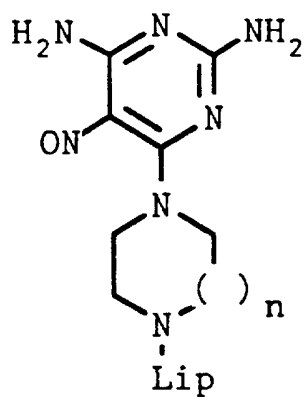
(VIII)



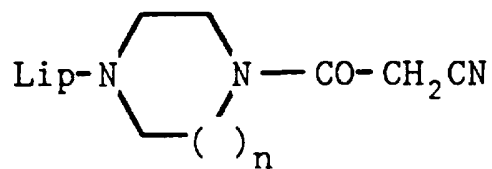
(IX)



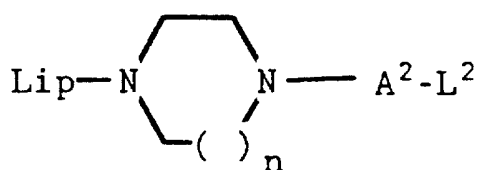
(X)



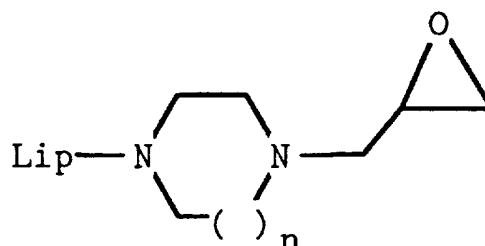
(XI)



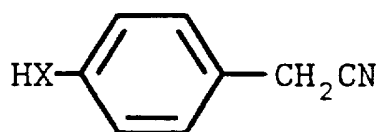
(XII)



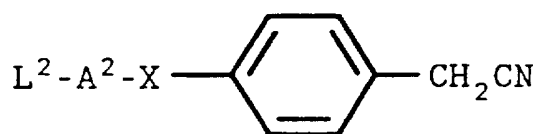
(XIII)



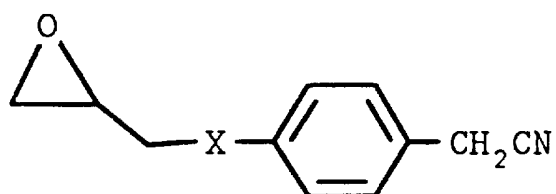
(XIV)



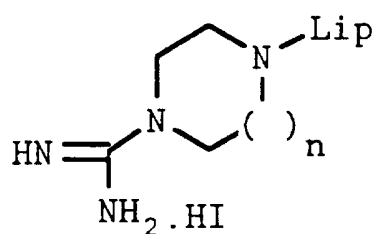
(XV)



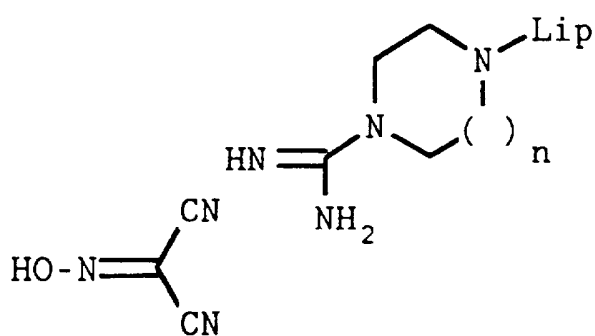
(XVI)



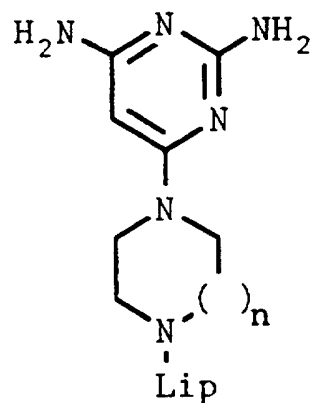
(XVII)



(XVIII)



(XIX)



(XX)

A-REAKCIÓVÁZLAT



E-mail: allami.nyomda@lang.hu – Internet: <http://www.lang.hu/allami.nyomda>