

(19) H U

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
199456 B



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(22) Bejelentés napja: 1988.04.22. (21) 2048/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:
042,181 1987.04.24. US

(51) Int.Cl.₅
C 07 D 403/06
C 07 D 233/64
A 61 K 31/495

(41) (42) Közzététel napja: 1988.11.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.02.28.

(72) Feltalálók:

PASCAL Jean-Claude, Cachan (FR)
LEE Chi-ho, Palo Alto, Kalifornia (US)
ALPS Brian J. Linlithgow, Skócia (GB)
PINHAS Henri, Párizs (FR)
WHITING Roger L. Los Altos, Kalifornia (US)
BERANGER Serge, Bretigny-sur-Orge (FR)

(71) Bejelentő:

Syntex Pharmaceuticals Ltd. Maidenhead, Berkshire (GB)

(54) ELJÁRÁS HELYETTESÍTETT IMIDAZOLIL-ALKIL-PIPERAZIN- ÉS -DIAZEPIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új, (1) általános képletű imidazolil-alkil-piperazinok és -diazepinek — ebben a képletben

R¹ jelentése adott esetben halogénatommal, 1—4 szénatomos alkil-, 1—4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal egyszerűen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport;

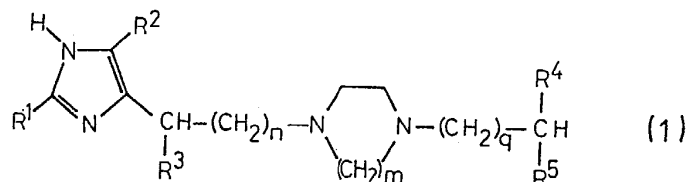
R⁴ és R⁵ jelentése adott esetben egy halogénatommal helyettesített fenilcsoport;

m jelentése 2 vagy 3;

n jelentése 0, 1 vagy 2, mimellett R³ hidroxilcsoport jelentése esetén n jelentése 1 vagy 2,

q jelentése 0, 1, 2 vagy 3 — és sóik előállítására.

Az új vegyületek kalcium-felszívódást gátló hatásúak, és védelmet nyújtanak az agy hiányos vérellátásából származó káros hatások ellen. Alkalmasak epilepsziás tünetek, magas vérnyomás, angina, szívelégtelenség, Alzheimer-kór, valamint cerebrovaszkuláris iszkémia és gerinc-sérülésekből származó zavarok kezelésére.



A leírás terjedelme: 32 oldal, 34 képlet

HU 199456 B

1

A találmány tárgya eljárás szubsztituált imidazolil-alkil-piperazin- és -diazepin-származékok, ezek gyógyászatiag elfogadható sói és hatóanyagként ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány szerinti vegyületek olyan kalcium-felszívódást gátló anyagok, amelyek az agyi véredényekre szelektív hatást gyakorolnak és a cerebrális ischémiából (az agy hiányos vérellátásából) adódó káros hatások ellen védelmet nyújtanak. A találmány szerinti vegyületek ebből adódóan emlős állatok és emberek különböző kóros állapotainak kezelésére használhatók, így például alkalmasak a hűdés (roham), epilepszia vagy epileptikus-pszichotikus tünetek, magas vérnyomás, angina, migrén, aritmia, trombózis, embólia, akut szívelégtelenség, bél-irritációs tünetek, neurodegeneratív betegségek, mint az Alzheimer-kór vagy a Huntington-kór, diurézis, fokális (gócós) és teljes vérellátászavar, vagy kokain-élvezetből adódó hiányos agyi vérellátás, továbbá gerinc-sérülések kezelésére.

A szubsztituált piperazinszármazékok különböző gyógyászati hatásai ismeretesek. A 3 362 956 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és ennek a 3 491 098 számú kiválasztott szabadalmi leírásban ismertetett szubsztituált piperazinok trankvillánsokként, nyugtatókként, adrenolitikus szerekként, hipotermiás szerekként, görcsoldókként, vérnyomáscsökkentőkként és kardiovaszkuláris szerekként alkalmazhatók. Így például a 3 362 956 sz. leírás olyan (XVIII) általános képletű vegyületeket ismertet, amely képletben

R¹ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, hidroxil-(rövidszénláncú)alkil-csoport, fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport, fenil-(rövidszénláncú)alkil- vagy szubsztituált fenil-(rövidszénláncú)alkil-csoport, benzhidril- vagy szubsztituált benzhidril-csoport, fenil-(rövidszénláncú)alkenil- vagy szubsztituált fenil-(rövidszénláncú)-alkenil-csoport vagy piridilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, továbbá egy vagy két rövidszénláncú alkilcsoport,

Y jelentése 1—6 szénatomszámú rövidszénláncú alkilencsoport és

Het jelentése öt- és hattagú gyűrűkből kondenzált biciklusos, aromás nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport, amely két vagy három gyűrűs nitrogénatomot tartalmaz és a nitrogénatomok a két gyűrűben bárhol lehetnek; ilyen csoportok az indazolból levezethető szubsztituensek (például 2-azaindol, 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol, 7-azaindol), pirrolo [2,3-d]-pirimidin, benzimidazol, pirido [2,1-c]-s-triazol, benz [g]-3-indolil-csoport, 4(5)-imidazolil-csoport, 3-tianaf-tenil-csoport, 3-kinolil-csoport, 3,4-dihidro-1-izokinolil-csoport vagy 1,2,3,4-tetrahidro-1-izokinolil-csoport vagy olyan heterociklusos csoportok, amelyek bármely

2

lyik helyzetben 1—3 R² szubsztituenssel helyettesítve lehetnek, mimellett R² jelentése például metil-, etil-, propil- és izobutilcsoport, rövidszénláncú alkoxics csoport, például metoxi-, etoxi-, propoxi- és butoxics csoport, halogénatom, például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, rövidszénláncú alkil-merkaptó-csoport, például metil-merkaptó-, etil-merkaptó-, propil-merkaptó- és izobutil-merkaptó-csoport, rövidszénláncú alkil-szulfinil-csoport, például metil-szulfinil-, etil-szulfinil-, propil-szulfinil- és izobutil-szulfinil-csoport, rövidszénláncú alkil-szulfonil-csoport, például metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil- vagy izopropil-szulfonil-csoport, trifluor-metil-csoport, hidroxil-csoport, metilén-dioxi-csoport vagy etilén-dioxi-csoport, ahol a szubsztituensekben a rövidszénláncú alkilcsoport 1—4 szénatomszámú csoport.

A 3 491 098 sz. szabadalmi leírásban (XIX) általános képletű vegyületeket ismertetnek; ebben a képletben

25 R jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, hidroxil-(rövidszénláncú)alkil-csoport, fenilcsoport, fenil-(rövidszénláncú)alkil-csoport, benzhidrilcsoport, fenil-(rövidszénláncú)alkenil-csoport, cikloalkil-(rövidszénláncú)alkil-csoport vagy piridilcsoport,

Y jelentése 1—6 szénatomszámú rövidszénláncú alkilencsoport és

Het jelentése 4(5)-imidazolil-csoport.

35 A fenti szabadalmi leírások egyike sem ismertet a jelen találmány szerint szubsztituált olyan 4(5)-imidazolil-(szubsztituált)-piperazin- vagy -diazepin-származékokat, amelyek emlős állatok és emberek különböző kóros állapotainak, például a hűdés, epilepszia vagy epileptikus tünetek, magas vérnyomás, angina, migrén, aritmia, trombózis, embólia, akut szívelégtelenség, bél-irritációs tünetek, neurodegeneratív betegségek, például az Alzheimer-kór vagy a Huntington-kór, diurézis, fokális és teljes vérellátászavar vagy kokain-élvezetből adódó hiányos agyi vérellátás, továbbá gerinc-sérülések kezelésére alkalmasak.

50 Találmányunk tárgya eljárás (1) általános képletű vegyületek — ebben a képletben

R¹ jelentése adott esetben halogénatommal, 1—4 szénatomos alkil-, 1—4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport;

55 R² jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport;

60 R⁴ és R⁵ jelentése adott esetben egy halogénatommal helyettesített fenilcsoport,

m jelentése 2 vagy 3,

65 n jelentése 0, 1 vagy 2, és amennyiben R³ jelentése hidroxilcsoport, akkor n jelentése 1 vagy 2 és

3

q jelentése 0, 1, 2 vagy 3 — és ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására.

Találmányunk szerint a fenti (1) általános képletű vegyületeket az alábbi eljárásokkal állítjuk elő:

- a) R^3 helyén hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (XXI) általános képletű vegyületet — ahol X jelentése halogénatom — valamely (III) általános képletű vegyülettel — ebben a képletben m, q, R^4 és R^5 jelentése egyezik a fent megadottal — kondenzálunk; vagy
 - b) R^3 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (XXII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m, és q jelentése egyezik a fent megadottal és n jelentése 1 vagy 2 — redukálunk; vagy
 - c) R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (XVI) általános képletű vegyületet — ahol R^1 jelentése egyezik a fent megadottal — valamely (XVII) általános képletű vegyülettel — ahol n és R^2 jelentése egyezik a fent megadottal — és valamely (III) általános képletű vegyülettel — ahol m, q, R^4 és R^5 jelentése egyezik a fent megadottal — reagáltatunk;
- és kívánt esetben
- i) valamely (1) általános képletű szabad bázist — ebben a képletben a szubsztituensek jelentése egyezik a fent megadottal — a megfelelő savaddíciós sójává alakítjuk át; vagy
 - ii) valamely (1) általános képletű savaddíciós sóból — ebben a képletben a szubsztituensek jelentése egyezik a fent megadottal — a megfelelő szabad bázist felszabadítjuk; vagy
 - iii) valamely (1) általános képletű savaddíciós sót — ebben a képletben a szubsztituensek jelentése egyezik a fent megadottal — az illető vegyület valamely más savaddíciós sójává alakítjuk át.

A találmány körébe tartozik továbbá az (1) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóik egyikét nem toxikus vízóanyag és/vagy egyéb gyógyszerészeti segédanyag kíséretében hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása is.

A találmány szerinti piperazinok és diazepinek elnevezését a (XX) általános képlettel szemléltetjük. A vegyületeket 1-(diaril)-alkil-4-[(2- és adott esetben 5-szubsztituált-imidazolil)- (kivánt esetben szubsztituált) alkil]-piperazinokként vagy -diazepineként számozzuk. A vegyületek elnevezését az alábbi példákkal szemléltetjük:

Az R^1 helyén 4-metil-fenil-csoportot, R^2 helyén metilcsoportot, R^3 helyén hidrogénato-

4

mot, R^4 helyén fenilcsoportot, R^5 helyén fenilcsoportot tartalmazó (1) általános képletnek megfelelő vegyület, amelyben m jelentése 2, n jelentése 0 és q jelentése 0 elnevezése: 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin.

Az R^1 helyén 4-metil-fenil-csoportot, R^2 helyén hidrogénatomot, R^3 helyén hidrogénatomot, R^4 helyén fenilcsoportot, R^5 helyén fenilcsoportot tartalmazó (1) általános képletnek megfelelő vegyület elnevezése, ahol m jelentése 2, n jelentése 0 és q jelentése 0: 1-difenil-metil-4-[(2-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin.

Az R^1 helyén fenilcsoportot, R^2 helyén metilcsoportot, R^3 helyén metilcsoportot, R^4 helyén fenilcsoportot, R^5 helyén fenilcsoportot tartalmazó (1) általános képletnek megfelelő vegyület elnevezése, ahol m jelentése 2, n jelentése 0 és q jelentése 0:

1-difenil-metil-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin.

Az R^1 helyén fenilcsoportot, R^2 helyén metilcsoportot, R^3 helyén hidroxilcsoportot, R^4 helyén fenilcsoportot, R^5 helyén fenilcsoportot tartalmazó (1) általános képletnek megfelelő vegyület elnevezése, ahol m jelentése 2, n jelentése 1 és q jelentése 0:

1-difenil-metil-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin.

Az R^1 helyén fenilcsoportot, R^2 helyén metilcsoportot, R^3 helyén hidrogénatomot, R^4 helyén 4-fluor-fenil-csoportot, R^5 helyén 4-fluor-fenil-csoportot tartalmazó (1) általános képletnek megfelelő vegyület elnevezése, ahol m jelentése 2, n jelentése 0 és q jelentése 3:

1-[4,4-di(4-fluor-fenil)-butil]-4-[(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin.

A leírásban használt egyes kifejezések magyarázata:

A „rövidszénláncú” kifejezés legfeljebb négy szénatomszámú alkil- vagy alkoxilcsoportot jelent.

A „halogénatom” fluor-, klór-, bróm- és/vagy jódatomot jelent.

A leírásban használt „kezelés” (gyógykezelés) kifejezés ember vagy emlős állatok betegségének kezelésére vonatkozik és az alábbiakat foglalja magában:

a) a betegség bekövetkezésének megelőzése, vagyis a betegség klinikai tünetei kifejlődésének megakadályozása;

b) a betegség meggátolása, azaz a klinikai tünetek kifejlődésének megfékezése;

c) a betegség enyhítése, vagyis a klinikai tünetek csökkentése.

A „gyógyászatilag elfogadható sók” kifejezés olyan sókat jelent, amelyek megtartják a sóképzéshez használt semleges vegyület biológiai hatását és tulajdonságait, ugyanakkor biológiai vagy más szempontból nemkívánatos tulajdonságokkal nem rendelkeznek. Gyógyászati szempontból elfogadható sókat képezhetünk szervesen savakkal, ilyenek

3

például a klór-hidrogén-sav, bróm-hidrogén-sav, kénsav, salétromsav, foszforsav és hasonló, továbbá szerves savakkal, mint például az ecetsav, propionsav, glikolsav, piro-szőlősav, oxálsav, almasav, malonsav, boros-tyánkósav, maleinsav, fumársav, borkósav, citromsav, tejsav, benzoésav, fahéjsav, mandulasav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, para-toluolszulfonsav, szalicilsav és hasonló. A sók egy vagy több aniont tartalmazhatnak, vagyis a fenti savak mono-, di- vagy tri-sói lehetnek.

A találmány szerinti vegyületek egyik előnyös csoportját képezik az R^1 helyén fenilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek. Ezen belül még előnyösebb képviselők azok a vegyületek, amelyek esetében az (1) általános képletben R^1 jelentése fenilcsoport, m jelentése 2, q jelentése 0, n jelentése 0, továbbá R^2 metilcsoportot és R^3 hidrogénatomot jelent. Ezeknek a vegyületeknek a gyógyászati szempontból elfogadható sói, különösen a mono-, di- és trihidrogén-kloridok, -fumarátok és -laktátok is előnyös vegyületek.

Különösen előnyös csoportot képeznek azok a vegyületek, amelyekben R^1 jelentése 4-metil-fenil- vagy fenilcsoport és R^4 illetőleg R^5 jelentése egymással megegyezik, például mindkettő fenilcsoportot képvisel, vagyis az 1-(difenil-metil)-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin és az 1-(difenil-metil)-4-[(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin és ezek trihidroklorid- vagy trilaktát-sói.

További előnyös csoportot képviselnek az R^1 helyén fenilcsoportot tartalmazó vegyületek közül azok, amelyekben R^3 rövidszénláncú alkilcsoportot, különösen metil- vagy izopropilcsoportot jelent, m jelentése 2, q jelentése 0, n jelentése 0, R^4 és R^5 mindegyikének jelentése fenilcsoport.

Ugyancsak előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyekben q jelentése 3, n jelentése 0, R^1 fenilcsoportot, R^3 hidrogénatomot és R^4 illetőleg R^5 mindegyike 4-fluor-fenil-csoportot képvisel.

Egy másik előnyös vegyület az, ahol m jelentése 3, q jelentése 0, n jelentése 0, R^1 fenilcsoportot, R^2 metilcsoportot, R^3 hidrogénatomot és R^4 illetőleg R^5 fenilcsoportot képviselnek.

A találmány szerinti vegyületek emberek és emlős állatok különböző vaszkuláris megbetegedéseinek kezelésére használhatók és az agyi vérellátás elégtelenségéből adódó káros hatásokat kivédik. A kezelendő kóros állapotok közé tartoznak, a hűdés, migrén, epilepszia vagy epileptikus-pszichotikus tünetek, magas vérnyomás, angina, aritmia, trombózis, embólia, akut szívelégtelenség, bél-irritációs tünetek, neurodegeneratív betegségek, mint az Alzheimer-kór vagy a Huntington-kór, diurézis, fokális vagy teljes vérellátás-zavar, vagy kokain-élvezetből adódó hiányos agyi vérellátás. A találmány szerinti

vegyületek gerinc-sérülések kezelésére és különösen cerebrovaszkuláris kórtünetek, például hűdés kezelésére használhatók.

A vaszkuláris kórtünetek általában az emlős állatoknál fordulnak elő; ide értendők a haszonállatok, mint a ló, szarvasmarha, juh és sertés, továbbá más háziállatok, így kutya, macska és hasonló. Különösen gyakori az előfordulásuk embereknél.

A betegségek, így a hűdés, migrén, epilepszia vagy az epileptikus-pszichotikus tünetek, magas vérnyomás, angina, aritmia, trombózis, embólia, akut szívelégtelenség, bél-irritációs tünetek, neurodegeneratív betegségek, mint az Alzheimer-kór vagy a Huntington-kór, diurézis, fokális és teljes vérellátás-zavar, kokain-élvezetből adódó hiányos agyi vérellátás vagy gerinc-sérülések kezelésének hatékonyságát az irodalomból ismert in vivo és/vagy in vitro tesztek útján állapíthatjuk meg. Az alábbiakban ilyen tesztek említünk meg példaként.

A vaszkuláris megbetegedések kezelésének hatékonysága in vitro körülmények között állapítható meg a szelektív vaszkuláris relaxációs aktivitás meghatározása útján; in vivo körülmények között pedig általános kardiovaszkuláris aktivitás meghatározása útján.

A találmány szerinti vegyületek in vitro körülmények között kifejtett kalcium-antagonista hatását patkány-aorta-csik teszttel határoztuk meg, amely R. Kent és munkatársai: Federation Proceedings, 40, 724 (1981) közleményben ismertetett módszernek egy változata. A cerebrovaszkuláris szelektív hatás meghatározását nyúl baziláris artériájára és nyúl füli artériájára kifejtett hatás összehasonlítása útján végeztük a R. Towart és munkatársai: Arzneim. Forsch., 32 (1), 338—346 (1982) közleményben ismertetett módszer egy változatának alkalmazásával.

A találmány szerinti vegyületeknek az agy elégtelen vérellátásából bekövetkező káros hatások elleni védőhatásának in vivo körülmények között történő meghatározását a standard egér-agy ischémia-modell alkalmazásával végeztük el. Ez a teszt a T. Kirino: Brain Res. 239. 57—69 (1982) közleményben ismertetett módszernek egy változata.

A találmány szerinti vegyületeket terápiásan hatékony mennyiségben, vagyis a fent leírt kórtünetek eredményes kezeléséhez elegendő adagolásban alkalmazzuk. A találmány szerinti vegyületekkel és sóikkal történő kezelés a gyakorlatban szokásos és elfogadható bármilyen úton történhet.

A kezeléshez alkalmazott napi adag általában 0,02—50 mg/kg testtömeg (1) általános képletű hatóanyagot jelent. A hatóanyag előnyös mennyisége napi 0,1—4 mg/kg testtömeg. Ennek megfelelően egy 70 kg-os ember számára a terápiásan hatékony napi 1,4—3 500 mg, előnyösen 7,0—280 mg.

A kezelni kívánt betegség súlyosságától függően a kezelés bármilyen elfogadott szisz-

témiás úton történhet, így például parenterális, orális, intravénás vagy nazális úton. A gyógyszerkészítmények a kívánt kezelési módtól függően szilárd, szemi-szilárd vagy folyékony adagolási egységek alakjában, például tabletták, végbélkúpok, pilulák, kapszulák, porok, oldatok, szuszpenziók, aeroszolok, emulziók vagy hasonlóak alakjában, előnyösen meghatározott dózisokat tartalmazó adagolási egységek alakjában készíthetők. A készítmények valamely szokásos, gyógyászati elfogadható vivőanyagot vagy hígítószert és valamely (I) általános képletű hatóanyagot és/vagy ennek gyógyászati elfogadható sóját, továbbá adott esetben más gyógyhatású anyagokat, vivőanyagokat, segédanyagokat stb. tartalmazhatnak. Kívánt esetben a beadandó gyógyszerkészítmény kis mennyiségű, nem toxikus kiegészítő anyagokat, például nedvesítő- vagy emulgeálószerket, pH-puffer anyagokat és hasonlókat, például nátrium-acetátot, szorbit-monolaurátot, trietanol-amin-oleátot stb. is tartalmazhat.

A találmány kiterjed olyan gyógyszerkészítmények előállítására is, amelyek hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászati elfogadható nem toxikus sóját tartalmazzák vivőanyag és/vagy egyéb gyógyszerészeti segédanyag kíséretében. A gyógyszerkészítmény hatóanyagtartalma a szakember által megállapított határok között változhat, így a készítmények 0,01–99,99 tömeg% hatóanyagot és 0,01–99,99 tömeg% vivőanyagot és/vagy egyéb segédanyagot tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények beadása előnyösen orálisan történik megfelelő napi adagolási egységek alakjában. Az orális kezeléshez alkalmazandó gyógyászati elfogadható, nem toxikus készítmények előállítása valamely (I) általános képletű hatóanyag és más gyógyszerészeti segédanyagok, például gyógyszerészeti minőségű mannit, tejcukor, keményítő, magnézium-sztearát, nátrium-szacharinát, talkum, cellulóz, glükóz, zselatin, szacharoz, magnézium-karbonát és hasonlók összekeverése útján történik. Ezeket a készítményeket oldatok, szuszpenziók, tabletták, pilulák, kapszulák, porok, elhúzódó hatású készítmények alakjában állíthatjuk elő és 0,01–99,99 tömeg% (I) általános képletű hatóanyagot, előnyösen 25–80 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak.

A gyógyszerkészítményeket előnyösen pilulák vagy tabletták formájában állítjuk elő, ezek a készítmények a hatóanyagon kívül hígítóanyagokat, például laktózt, szacharózt, dikalcium-foszfátot és hasonlókat, a szét-
 60 esést elősegítő anyagokat, például keményítőt vagy származékait, kenőanyagot, például magnézium-sztearátot és hasonlókat és egy kötőanyagot, például keményítőt, polivinil-pirrolidont, gumiarábikumot, zselatint,

cellulózt és származékait, vagy ehhez hasonló anyagokat tartalmaznak.

A szisztémás kezelési módhoz használt
 5 végbélkúpok készítéséhez szokásos kötő- és vivőanyagokat, például polialkilén-glikolokat vagy triglicerideket (96%-os PEG 1000 és 4%-os PEG 4000) alkalmazunk. A végbélkúpok 0,5–10 tömeg%, előnyösen 1–2 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak.

10 A folyékony készítményeket például 0,5–20% hatóanyag folyékony vivőanyagban történő oldása, diszpergálása, stb. útján készíthetjük és kívánt esetben valamely vivőanyagban gyógyszerészeti segédanyagokat adunk hozzá; erre a célra például vizet, sóoldatot, vizes dextróz-oldatot, glicerint, etanolt és hasonlókat használhatunk, miközben oldatok vagy szuszpenziók keletkeznek.

15 Az ilyen adagolási egységek elkészítésének módjai a szakember számára ismert vagy kézenfekvő; v.ö. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishings Company, Easton, Pennsylvania c. kézikönyv 16. kiadása 1980.

25 A találmány szerinti vegyületek előállítási eljárásai:

A találmány szerinti vegyületek előállítását az (A)-(F) reakcióvázlatok szemléltetik, ahol az általános képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egyezik a fent megadottal és X jelentése halogénatom.

30 I) Az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása.

35 Az (A) reakcióvázlat (A-1) reakciólépése szerint valamely (I) általános képletű vegyület valamilyen szénhidrogénnel, például benzollal, toluollal, kloroformmal vagy hasonlókkal készített oldatát kis feleslegben alkalmazott halogénezőszerezrel, például tionil-halogeniddel, mint a tionil-klorid, visszafolyatás közben forraljuk, így a megfelelő (II) általános képletű alkil-halogenid-származékot kapjuk. Az (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő amidin és a megfelelő dion reakciója útján állítjuk elő; v.ö. Dziuron és Schunack: Arch. Pharm., 306, 34, (1973) és Arch. Pharm., 307, 46 (1973); Imbach és munkatársai: Bull. Soc. Chim. France, 3, 1059 (1971) Cornforth és Huang: J. Chem. Soc., (1948) 731–735; Ewins: J. Chem. Soc., 99, 2052 (1911); és 4 107 307 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. A reakciót 0°C és az alkalmazott oldószer visszafolyatási hőmérséklete közötti hőmérséklet-tartományban, előnyösen 40–65°C-on folytatjuk le.

45 Az (A-2) reakciólépésben a kapott (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel például 25–80°C-on, előnyösen az alkalmazott oldószer visszafolyatási hőmérsékletén kondenzáljuk.

50 Az 1-helyzetben szubsztituált (III) általános képletű vegyületek a kereskedelembe megvásárolhatók vagy Hamlin és munkatársai: J. Am. Chem. Soc., 71, 2731 (1949) vagy Cheeseman: J. Chem. Soc. (1975) 115–

123. közleményekben ismertetett módszerekkel előállíthatók. A diazepin-analógok (m jelentése 3) ezzel a módszerrel úgy állíthatók elő, hogy kiindulási anyagként piperazin helyett diazepint alkalmazunk. A (III) általános képletű vegyületből poláros oldószerrel, például metanollal, etanollal vagy egy oldószereleggyel, például etanol és víz, metanol és víz, acetone és víz, dimetil-formamid és víz, izopropanol és víz, tetrahidrofuran és víz 10:90—90:10, előnyösen 60:40 arányú eleggyel alkálikus oldatot készítünk, majd egy bázist, például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, nátrium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot és hasonlókat adunk hozzá és a kapott alkálikus oldatot a visszafolyás hőmérsékletére melegítjük.

A (II) általános képletű vegyület oldatát ugyanazon poláros oldószerben eloszlatjuk, majd a (III) általános képletű vegyület visszafolyatás hőmérsékletén forralt oldatához csepegtetjük. 1—24 óra, előnyösen 2—5 óra eltelté után a (2) általános képletű kondenzált terméket kicsapás vagy az oldószer csökkentett nyomáson történő elpárologtatása útján a reakcióelegyből elkülönítjük. A reakcióelegyet például 8—24 óra hosszat, előnyösen éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ha a termék csapadék alakjában kiválik, akkor a kapott kristályokat leszűrjük és egy alkoholból, előnyösen metanolból vagy etanolból átkristályosítjuk, ily módon a megfelelő (2) általános képletű szabad bázist kapjuk. Amennyiben a termék egy olaj, akkor az olajat vízzel mossuk és dietil-éterben oldjuk, majd savat adunk hozzá és etanol alkalmazásával a termék savaddíciós só alakjában kicsapódik.

A szabad bázist sóvá alakíthatjuk oly módon, hogy a bázist megfelelő szerves oldószerben, például etanolban vagy éterben oldjuk, majd vizes-savas oldattal extraháljuk. Melegítéssel a szabad bázis oldódását elősegíthetjük attól függően, hogy milyen savat választottunk.

A kapott sót úgy alakíthatjuk vissza a szabad bázissá, hogy a sót például éterben szuszpendáljuk, majd egy bázis, például kálium-karbonát híg, vizes oldatát feleslegben hozzáadjuk mindaddig, amíg a só fel nem oldódik. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk, így a szabad bázist kapjuk.

Az (I) általános képletű vegyület sóját a sók egymásba történő átalakításának ismert módszerei szerint más sóvá alakíthatjuk át.

II) Az R^3 helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása

A (B) reakcióvázlat (B-1) reakciólépése szerint valamely (IV) általános képletű vegyületet [előállításuk Vecchio és munkatársai: Chim. Ind. (Milan), 58/6/, 451 (1976) vagy Haruki és munkatársai: Nippon Kagaku Zasshiu, 86/9/, 942—946 (1965) (Japán)]

közleményekben ismertetett módszerek szerint történhet] egy redukálószerrel, például egy hidrid, mint a kálium-bór-hidrid vagy lítium-alumínium-hidrid, alkohollal, például metanollal, etanollal, izopropanollal és hasonlókkal készített oldatával redukálunk. Az oldatot 2—16 óra hosszat, célszerűen éjszakán át keverjük és a kapott (V) általános képletű szilárd anyagot szűréssel, szükséges esetben csökkentett nyomáson történő szűréssel eltávolítjuk, majd mossuk, szárítjuk és további tisztítás nélkül a következő reakciólépésben felhasználjuk.

A (B-2) reakciólépés szerint az (V) általános képletű nyers terméket egy inert oldószerben, például kloroformban, diklór-metánban, benzolban, toluolban vagy hasonlóban oldjuk, majd egy halogénezőszert, például tionil-kloridot adunk az oldathoz és a kapott reakcióelegyet 1—10 óra hosszat, előnyösen 4—6 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk. Lehűtés után az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk és a maradékot acetoneban eldörzsöljük, így a megfelelő (VI) általános képletű vegyületet kapjuk.

A (B-3) reakciólépésben a (VI) általános képletű vegyületet az (A-2) reakciólépésnél ismertetett körülmények között valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, így a megfelelő (3) általános képletű vegyületet kapjuk. Ha az így keletkezett termék egy olaj, akkor éterben történő oldás és egy savval történő savanyítás útján csapadék alakjában a reakcióelegyből elkülöníthetjük. A reakció ideje 1—24 óra, előnyösen 4—5 óra.

III) Az R^3 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása, ahol n értéke 2.

A (C) reakcióvázlat (C-1) reakciólépése szerint egy metil-ketont, például valamely (IV) általános képletű vegyületet, egy amint, például valamely (III) általános képletű vegyületet és formaldehidet reagáltatunk a Mannich-reakciónál alkalmazott reakciókörülmények között, így a megfelelő (VII) általános képletű vegyületet kapjuk. A (IV) általános képletű ketont például vízben, metanolban, etanolban vagy ecetsavban oldjuk és formaldehidet vezetünk be. Ezt követően hozzáadjuk az amint és a reakcióelegyet visszafolyatás közben forraljuk. Szükséges esetben kis mennyiségű savat, például hidrogén-kloridot vezethetünk be annak biztosítására, hogy a reakcióelegy bázikussá ne váljék.

A (C-2) reakciólépésben a (VII) általános képletű vegyületet a (B-2) reakciólépésnél alkalmazott körülmények között redukáljuk, így a megfelelő (4) általános képletű vegyületet kapjuk.

IV) Az R^3 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása, ahol $n = 1$.

A (D) reakcióvázlat (D-1) reakciólépése szerint valamely (IV) általános képletű vegyületet egy halogénezőszertel, például tionil-

-halogeniddel halogénezünk az (A-1) reakciólépésben alkalmazott reakciókörülmények között, így a megfelelő (VIII) általános képletű vegyületet kapjuk.

A (D-2) reakciólépésben valamely (VIII) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel kondenzálunk az (A-2) reakciólépés szerinti reakciókörülmények között, így a megfelelő (IX) általános képletű vegyületet kapjuk.

A (D-3) reakciólépés szerint valamely (IX) általános képletű vegyületet a (B-1) reakciólépés szerinti körülmények között egy redukálószerrel redukálunk, így a megfelelő (5) általános képletű vegyületet kapjuk.

V) Az R^3 helyén rövidszénláncú alkilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítása.

Az (E) reakcióvázlat (E-1) reakciólépése szerint egy rövidszénláncú alkil-halogenid (XI) általános képletű Grignard-reagensét valamely (X) általános képletű imidazol [előállítása Cornforth és Huang: J. Chem. Soc., (1948), 731—735 irodalmi közleményben ismertetett módon történik] semleges oldószerrel, például dietil-éterrel, tetrahidrofuránnal, tetrahidropiránnal vagy hasonlókkal készített oldatával reagáltatjuk, majd a kapott reakcióelegyet 15 perc — 2 óra hosszat, előnyösen 20—40 percig visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a kapott elegyet lehűtjük és jeges vízbe öntjük. A vizes fázist egy alkalmas szerves oldószerrel, például dietil-éterrel extraháljuk. Az oldószer csökkentett nyomáson történő elpárologtatása után a kapott maradékot etanolból átkristályosíthatjuk, így a megfelelő (XII) általános képletű vegyületet kapjuk.

Az (E-2) reakciólépés szerint valamely (XII) általános képletű vegyületet az (A-1) reakciólépés szerinti körülmények között halogénezünk, így a megfelelő (XIII) általános képletű vegyületet kapjuk.

Az (E-3) reakciólépésben valamely (XIII) általános képletű vegyületet az (A-2) reakciólépés szerinti reakciókörülmények között valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, így a megfelelő (6) általános képletű vegyületet kapjuk.

Az (F) reakcióvázlat szerint a (XIV) általános képletű nitril-vegyületet alkoholban, előnyösen metanolban vagy etanolban, még előnyösebben 99%-os etanolban oldjuk, majd a kapott oldatot száraz hidrogén-klorid-gázzal telítjük és szobahőmérsékleten 1—24 óra hosszat, előnyösen éjszakán át keverjük. A csapadék alakjában kapott (XV) általános képletű vegyületet szűrjük, mossuk és szárítjuk.

A (XV) általános képletű vegyületet keverés közben, lassan egy ammóniával telített alkoholhoz, előnyösen metanolhoz adjuk. A vegyület feloldódása után az elegyet szobahőmérsékleten 1—24 óra hosszat, előnyösen éjszakán át keverjük. Az oldat térfogatát vákuumban a 2/3-ával csökkentjük, majd izopropil-acetáttal a térfogatának háromszoro-

sára hígítjuk. A csapadék alakjában keletkezett (XVI) általános képletű vegyületet szűrjük és szárítjuk.

A (XVI) általános képletű vegyületet alkoholban, előnyösen metanolban vagy etanolban, még előnyösebben 99%-os etanolban oldjuk, majd valamely (XVII) általános képletű vegyülettel csepegtetés közben reagáltatjuk és a kapott reakcióelegyet 1—40 óra hosszat, előnyösen 15—25 óra hosszat, még előnyösebben 20 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet ezt követően 15—40°C-ra, előnyösen 30°C-ra hűtjük, majd hozzáadjuk a (III) általános képletű vegyületet, ezután vizet, egy bázist, ilyen például a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy hasonló, és egy fém-hidridet, mint például a lítium-bromid, kálium-bromid, előnyösen a lítium-bromid, adunk hozzá. Valamennyi oldhatatlan anyagot szűrővel eltávolítjuk, majd az oldatot 1—10 óra hosszat, előnyösen 4—6 óra hosszat visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és szobahőmérsékleten 1—24 óra hosszat, előnyösen éjszakán át keverjük. A csapadékot szűrjük, majd alkohol és víz, például metanol és víz, etanol és víz, izopropanol és víz 10:90—90:10, előnyösen 60:40 arányú elegybe öntjük. Az oldatot 50—80°C-on, előnyösen 70°C-on 15 perc — 4 óra hosszat, előnyösen 1 óra hosszat melegítjük, majd hűtés után a csapadékot szűrjük és szárítjuk, így a megfelelő (1) általános képletű vegyületet kapjuk, ahol R^3 jelentése hidrogénatom.

Előnyös előállítási eljárások:

A találmány szerinti vegyületek az alábbi utolsó reakciólépések bármelyikével előállíthatók; a reakciólépések felsorolásakor a szubsztituensek egy részét nem jelezzük, azonban az előzőekben ismertetett reakcióvázlatok ehhez kellő útmutatást adnak:

valamely 4-halogén-alkil-1H-imidazolt vagy ennek egy sóját valamely szubsztituált 4-piperazinnal kondenzáltatva a megfelelő (1) általános képletű vegyületet kapjuk, ahol m jelentése 2;

valamely 4-halogén-alkil-1H-imidazolt vagy ennek egy sóját valamely szubsztituált 4-diazepinnal kondenzáltatva a megfelelő (1) általános képletű vegyületet kapjuk, ahol m jelentése 3;

valamely 4-(1-halogén- C_2-C_4 -alkil)-1H-imidazolt vagy ennek egy sóját valamely szubsztituált-4-piperazinnal kondenzáltatva a megfelelő (1) általános képletű vegyületet kapjuk, ahol m jelentése 2 és R^3 jelentése 1—3 szénatomos alkilcsoport;

valamely 4-(1-halogén- C_2-C_4 -alkil)-1H-imidazolt vagy ennek egy sóját valamely szubsztituált-4-diazepinnal kondenzáltatva a megfelelő (1) általános képletű vegyületet kapjuk, ahol m jelentése 3 és R^3 1—3 szénatomos alkilcsoportot jelent;

valamely 1-szubsztituált-4-[(1H-imidazol-4-il)-1-oxo-alkil]-piperazin redukálása útján

a megfelelő (1) általános képletű vegyületet kapjuk, ahol m jelentése 2 és R^3 hidroxil-csoportot jelent;

valamely 1-szubsztituált-4-[(1H-imidazol-4-il)-1-oxo-alkil]-diazepin redukálása útján a megfelelő (1) általános képletű vegyületet kapjuk, ahol m jelentése 3 és R^3 hidroxil-csoportot jelent;

valamely 2-(fenil)-4-(n-halogén- C_1 - C_4 -alkil)-5-alkil-1H-imidazol vagy ennek egy sóját valamely diaril-alkil-4-piperazinnal kondenzáltatva a megfelelő (1) általános képletű vegyületet kapjuk, ahol R^1 jelentése fenilcsoport, R^2 jelentése C_1 - C_4 -alkil-csoport, R^3 hidrogénatomot jelent, R^4 és R^5 mindegyike a fenti definíció szerinti arilcsoportot jelent, m jelentése 2, n jelentése 0–2 és q jelentése 0–3;

egy szubsztituált amidint egy szubsztituált dionnal és valamely szubsztituált-4-piperazinnal vagy szubsztituált-4-diazepinnel reagáltatva a megfelelő (1) általános képletű vegyületet kapjuk;

egy gyógyászati lag elfogadható savat valamely (1) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, így a megfelelő (1) általános képletű savaddíciós só-t kapjuk;

valamely (1) általános képletű vegyület gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóját az (1) általános képletű vegyület egy másik gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk át;

valamely (1) általános képletű savaddíciós só-t egy bázissal reagáltatva a megfelelő (1) általános képletű szabad bázist a sóból felszabadítjuk.

1. köztitermék-előállítási példa

1 mól (117,5 g) toluonitril 500 ml vízmentes (99%-os) etanollal készített oldatát száraz sósav-gázzal telítjük, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. Az elsőre kivált kristályokat szűrjük, majd az anyalúgot bepároljuk és 16 óra hosszat -18°C -on hűtőbe tesszük, így újabb adag kristályt kapunk. Az együttes hozam 80%. A 160 g nyers terméket további tisztítás nélkül keverés közben 200 ml, ammónia-gázzal telített metanolba adagoljuk. A teljes oldódás után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjszakán át állni hagyjuk, majd a metanol 1/3-át csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A kapott oldatot 200 ml izopropil-acetáttal hígítjuk és szobahőmérsékleten egy napig kristályosodni hagyjuk. A keletkezett toluamidin-hidrokloridot leszűrjük 50°C -on éjszakán át szárítjuk, majd további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépésben.

Hozam: 77 g fehér por, 90%.

77 g fenti toluamidin-hidrokloridot 200 ml vízben oldunk, majd ekvivalens mennyiségű bután-diont adunk hozzá. A reakcióelegy pH-ját 2n nátrium-hidroxid-oldattal 7-re állítjuk be és az elegyet 2 óra hosszat 0°C -on állni hagyjuk. A keletkezett fehér szilárd anyagot leszűrjük és acetonnal mossuk. A

kapott 93 g nyers terméket 500 ml 10n sósav-oldattal oldjuk és a kapott elegyet 100°C -on 6 óra hosszat keverjük. Ezt követő hűtés után a fehér szilárd anyagot leszűrjük és vízből átkristályosítjuk, így 65 g 2-(4-metil-fenil)-5-metil-4-hidroxi-metil-1H-imidazolt kapunk. op.: $167-169^\circ\text{C}$.

A fenti 4-hidroxi-metil-1H-imidazol-származékot egy tionil-halogeniddel reagáltatjuk, így termékként 2-(4-metil-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidrokloridot kapunk, amelyet az 1. példában leírt eljárás-hoz használunk.

Találmányunkat az alábbi példákkal szemléltetjük abból a célból, hogy a szakember számára találmányunkat és annak alkalmazását még jobban megvilágítsuk, azonban találmányunkat ezen példákra nem korlátozzuk.

1. példa

1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin és származékainak előállítás

1A) Oly (1) általános képletű vegyület előállítása, amelyben R^1 jelentése 4-metil-fenil-csoport, R^2 jelentése metilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom, R^4 és R^5 fenilcsoportokat jelentenek, m jelentése 2, n jelentése 0 és q jelentése 0.

50 g (0,2 mól) 2-(4-metil-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid 200 ml etanol és víz 60:40 arányú elegyével készített oldatát 55 g (0,2 mól) N-(difenil-metil)-piperazin és 24 g (0,6 mól) nátrium-hidroxid 200 ml etanol és víz 60:40 arányú elegyével készített oldatához csepegtetjük a visszafolyás hőmérsékletén történő forralás közben. 2–3 óra elteltével 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin válik ki csapadék alakjában. A kristályokat szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd szűréssel a reakcióelegyből elválasztjuk és metanolból átkristályosítjuk. Termékként a szabad bázist kapjuk. Hozam: 70%. Op.: $220-222^\circ\text{C}$.

A szabad bázist a 6. példa szerinti eljárással savaddíciós sójává alakítjuk.

1B) Az R^1 és R^2 helyén változó szubsztituenseket tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítása

A jelen példa A) szakasza szerinti eljárást követjük, de kiindulási anyagként a 2-(4-metil-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid helyett az alábbi vegyületeket alkalmazzuk:

2-fenil-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,

2-(3-metil-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,

2-(2-metil-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,

2-(4-t-butil-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,

2-(3-t-butil-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,

2-(2-t-butil-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(4-klór-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(3-klór-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(2-klór-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(4-metoxi-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(3-metoxi-fenil)-4-klór-metil-5-metoxi-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(2-metoxi-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(2-metil-fenil)-4-klór-metil-5-etil-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(4-metil-fenil)-4-klór-metil-5-t-butil-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(4-metil-fenil)-4-klór-metil-1H-imidazol-hidroklorid,

2-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-bróm-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid,
 így termékként a következő vegyületeket kapjuk:

1-difenil-metil-4-[(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin; a vegyület trihidroklorid-sójának olvadáspontja 214°C, hozam: 8%;

1-difenil-metil-4-[(2-(3-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-difenil-metil-4-[(2-(2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-difenil-metil-4-[(2-(4-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-difenil-metil-4-[(2-(3-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-difenil-metil-4-[(2-(2-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-difenil-metil-4-[(2-(4-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

a trihidroklorid sójának op-ja 216°C; hozam: 13%;

1-difenil-metil-4-[(2-(3-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

a trihidroklorid sójának op-ja 215°C; hozam: 10%;

1-difenil-metil-4-[(2-(2-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-difenil-metil-4-[(2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin;

a trihidroklorid sójának op-ja 225°C; hozam: 30%;

1-difenil-metil-4-[(2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-difenil-metil-4-[(2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-difenil-metil-4-[(2-(2-metil-fenil)-5-etil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-t-butil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-difenil-metil-4-[(2-(2,3-dimetoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin, a trihidroklorid sójának op-ja 230°C, hozam: 18%.

IC) A q, R⁴ és R⁵ helyén változó jelentésű (1) általános képletű vegyületek előállítása

Az A) szakaszban leírt eljárás szerint járunk el, de kiindulási anyagként az N-(di-fenil-metil)-piperazin helyett az alábbi vegyületeket alkalmazzuk:

5 N-[di-(2-klór-fenil)-metil]-piperazin,

N-[di-(3-klór-fenil)-metil]-piperazin,

10 N-[di-(4-klór-fenil)-metil]-piperazin,

N-[di-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin,

N-[1-(4-klór-fenil)-1-(fenil)-metil]-piperazin,

N-(2,2-difenil-etil)-piperazin,

N-(4,4-difenil-butil)-piperazin,

15 így a következő vegyületeket kapjuk:

1-[di-(2-klór-fenil)-metil]-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-[di-(3-klór-fenil)-metil]-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-[di-(4-klór-fenil)-metil]-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

a trihidroklorid sójának op-ja: 225°C; hozam: 20%;

1-[di-(4-fluor-fenil)-metil]-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

a trihidroklorid sójának op-ja: 210°C; hozam: 13%;

1-[1-(4-klór-fenil)-1-(fenil)-metil]-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

1-(2,2-difenil-etil)-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

és

1-(4,4-difenil-butil)-4-(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin.

1D) Az R¹, R², R⁴, R⁵ és q helyén változó jelentésű vegyületek előállítása.

A B) és C) szakasz szerinti eljárással más (1) általános képletű vegyületeket, amelyben R³ jelentése hidrogénatom, m jelentése 2 és n jelentése 0, állítunk elő, így az alábbiakat:

1-difenil-metil-4-[(2-(3-trifluor-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin; a trihidroklorid-sójának olvadáspontja 210°C, hozam: 9%;

1-difenil-metil-4-[(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin, fumarát-sójának olvadáspontja 170°C; hozam: 8%;

1-[di-(4-klór-fenil)-metil]-4-[(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin, trihidroklorid-sójának olvadáspontja 220°C; hozam: 18%;

1-[4,4-di-(4-fluor-fenil)-butil]-4-[(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin,

a trihidroklorid-sójának olvadáspontja 198°C; hozam: 25%.

1E) Az m helyén 3 jelentésű (1) általános képletű vegyületek előállítása

Az A)-D) szakaszok szerinti eljárást követjük, azonban kiindulási anyagokként a piperazin-vegyületek helyett a megfelelő diaze-

60

65

pin-vegyületeket alkalmazzuk, így olyan (1) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben m jelentése 3.

Például a 2-(4-metil-fenil)-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid helyett 2-fenil-4-klór-metil-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid alkalmazásával és a difenil-metil-4-piperazin helyett difenil-metil-4-diazepin alkalmazásával termékként 1-difenil-metil-4-[(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-diazepint kapunk; a trihidroklorid-sójának olváspontja 205°C; hozam: 10%.

2. példa

1-difenil-metil-4-[(1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil)-piperazin és származékainak előállítása

2A) Az R¹ helyén fenilcsoportot és R² helyén metilcsoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületek előállítása

32 g (0,59 mól) kálium-bór-hidridet 30 g (0,15 mól) 2-fenil-4-acetil-5-metil-imidazol 1500 ml metanollal készített oldatához adagoljuk. Éjszakán át történő keverés után a szilárd anyagot leszűrjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, így 27 g 2-fenil-4-(1-hidroxi-etil)-5-metil-imidazolt kapunk. A kapott nyers terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

2B) Az R¹ helyén fenilcsoportot, R² helyén metilcsoportot és X helyén klóratomot tartalmazó (VI) általános képletű vegyületek előállítása

27 g (0,13 mól) 2-fenil-4-(1-hidroxi-etil)-5-metil-imidazol 44 ml (0,6 mól) tionil-kloridot tartalmazó 700 ml kloroformban oldunk, majd a kapott elegyet 5 óra hosszat visszafolytatás mellett forraljuk. Hűtés után az elegyet bepároljuk, a kapott maradékot acetonban eldörzsöljük, így termékként nagyjából sztöchiometrikus mennyiségű 2-fenil-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidrokloridot kapunk. Op.: 190°C.

2C) Az R¹, R² helyén változó szubsztituenseket és az imidazol 4-helyzetében különböző hosszúságú alkilcsoportokat tartalmazó (VI) általános képletű vegyületek előállítása

A jelen példa A) és B) szakasza szerinti eljárással járunk el, azonban kiindulási anyagként a 2-fenil-4-acetil-5-metil-imidazol helyett az alábbi vegyületeket alkalmazzuk:

2-(fenil)-4-(2-metil-propanoil)-5-metil-imidazol,

2-(3-metil-fenil)-4-acetil-5-metil-imidazol,

2-(2-metil-fenil)-4-acetil-5-metil-imidazol,

2-(4-t-butil-fenil)-4-acetil-5-metil-imidazol

2-(3-t-butil-fenil)-4-acetil-5-metil-imidazol

2-(2-t-butil-fenil)-4-acetil-5-metil-imidazol

2-(4-klór-fenil)-4-acetil-5-metil-imidazol,

2-(3-klór-fenil)-4-acetil-5-metil-imidazol,

2-(2-klór-fenil)-4-acetil-5-metil-imidazol,

2-(4-metoxi-fenil)-4-acetil-5-metil-imidazol,

azol,

2-(3-metoxi-fenil)-4-acetil-5-metil-imidazol,

10

2-(2-metoxi-fenil)-4-acetil-5-metil-imidazol,

2-(2-metil-fenil)-4-acetil-5-etil-imidazol,

2-(4-metil-fenil)-4-acetil-5-t-butil-imidazol

5 2-(4-metil-fenil)-4-acetil-imidazol, így termékként a következő vegyületeket kapjuk:

2-(fenil)-4-(1-klór-2-metil-propil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

10 2-(3-metil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(2-metil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

15 2-(4-t-butil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(3-t-butil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(2-t-butil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

20 2-(4-klór-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(3-klór-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

25 2-(2-klór-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(4-metoxi-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(3-metoxi-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

30 2-(2-metoxi-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(2-metil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-etil-imidazol-hidroklorid,

2-(4-metil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-t-butil-imidazol-hidroklorid,

35 2-(4-metil-fenil)-4-(1-klór-etil)-imidazol-hidroklorid.

2D) Az R¹ helyén fenilcsoportot, R² helyén metilcsoportot, R³ helyén metilcsoportot, R⁴ és R⁵ helyén fenilcsoportot tartalmazó, m helyén 2 jelentésű, n helyén 0 jelentésű és q helyén 0 jelentésű (1) általános képletű vegyület előállítása.

14 g (0,052 mól) N-(difenil-metil)-piperazint és 6 g (0,15 mól) nátrium-hidroxidot 180 ml etanol és víz 60:40 arányú elegyében oldunk. A kapott elegyet a visszafolyás hőmérsékletére melegítjük, majd 2-fenil-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidrokloridot 180 ml etanol és víz 60:40 arányú elegyével készített oldatát csepegtetjük hozzá. A kapott elegyet 4-5 óra hosszat a visszafolyás hőmérsékletén forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. A kivált olajat elválasztjuk, majd kétszer vízzel mossuk, utána éterben elosztatjuk és sósavat adunk hozzá. A kivált csapadékot etanoltól átkristályosítjuk, így 215°C-on olvadó 1-difenil-metil-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidrokloridot kapunk. Hozam: 55%.

2E) Az R³ helyén metil- vagy etilcsoportot, R⁴ és R⁵ helyén fenilcsoportot tartalmazó, m helyén 2 jelentésű, n helyén 0 jelentésű és q helyén 0 jelentésű, továbbá az R¹ és R² helyén változó jelentésű csoportokat tartal-

mazó (1) általános képletű vegyületek előállítására.

A D) szakasz szerinti eljárást alkalmazzuk, azonban kiindulási anyagként a 2-fenil-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid helyett az alábbi vegyületeket használjuk:

2-(fenil)-4-(1-klór-2-metil-propil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(3-metil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(2-metil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(4-t-butil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(3-t-butil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(2-t-butil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(4-klór-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(3-klór-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(2-klór-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(4-metoxi-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(3-metoxi-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(2-metoxi-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-(metil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-etil-imidazol-hidroklorid,

2-(4-metil-fenil)-4-(1-klór-etil)-5-t-butil-imidazol-hidroklorid,

2-(4-metil-fenil)-4-(1-klór-etil)-imidazol-hidroklorid,

és így az alábbi termékeket kapjuk:

1-difenil-metil-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-hidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(3-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(3-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(3-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(metil-fenil)-5-etil-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-metil-fenil)-5-t-butil-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-metil-fenil)-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

5 1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

10 1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-metil-fenil)-5-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

15 1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-metil-fenil)-5-t-butil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid.

2F) Az R¹ helyén fenilcsoportot, R² helyén metilcsoportot, R³ helyén metilcsoportot tartalmazó, az m helyén 2 jelentésű, n helyén 0 jelentésű, q helyén változó jelentésű, R⁴

és R⁵ helyén változó jelentésű csoportokat tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítására

25 és R⁵ helyén változó jelentésű csoportokat tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítására

A jelen példa D) szakasza szerinti eljárást alkalmazzuk, azonban kiindulási anyagként az N-(difenil-metil)-piperazin helyett az alábbi vegyületeket használjuk:

30 N-[di-(3-klór-fenil)-metil]-piperazin,
N-[di-(4-klór-fenil)-metil]-piperazin,
N-[di-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin,

35 N-[1-(4-klór-fenil)-1-(fenil)metil]-piperazin,
N-(2,2-difenil-etil)-piperazin,
N-(4,4-difenil-butil)-piperazin,

és így a következő termékeket kapjuk:

40 1-[di-(2-klór-fenil)-metil]-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-[di-(3-klór-fenil)-metil]-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

45 1-[di-(4-klór-fenil)-metil]-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-[di-(4-fluor-fenil)-metil]-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

50 1-[1-(4-klór-fenil)-1-(fenil)metil]-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-(2,2-difenil-etil)-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

55 1-(4,4-difenil-butil)-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid.

2G) Az R³ helyén metilcsoporttól eltérő rövidszénláncú alkilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítására

A jelen példa D) szakasza szerinti eljárást alkalmazzuk, azonban kiindulási vegyületként a 2-fenil-4-(1-klór-etil)-5-metil-imid-

65 2-fenil-4-(1-klór-etil)-5-metil-imid-

21

azol-hidroklorid helyett az alábbi vegyületeket alkalmazzuk:

2-fenil-4-(1-klór-propil)-5-metil-imidazol-hidroklorid,

2-fenil-4-(1-klór-butil)-5-metil-imidazol-hidroklorid;

így a következő termékeket kapjuk:

1-difenil-metil-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-propil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-butil]-piperazin-trihidroklorid.

2H) Az m helyén 2 jelentésű (1) általános képletű vegyületek előállítására

A jelen példa A)-G) szakaszai szerinti eljárásokkal, azonban a piperazin-vegyületek helyett a megfelelő diazepin-vegyületek alkalmazásával az m helyén 3 jelentésű (1) általános képletű termékeket állítunk elő.

3. példa

1-difenil-metil-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid és származékainak előállítása

3A) Az R¹ helyén fenilcsoportot, R² helyén metilcsoportot és R⁴, illetőleg R⁵ helyén fenilcsoportot tartalmazó, továbbá m helyén 2 jelentésű és q helyén 0 jelentésű (IX) általános képletű vegyületek előállítása

10 g (0,036 mól) 2-fenil-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol, 8,5 g (0,034 mól) N-(difenil-metil)-piperazint és 5 g (0,036 mól) kálium-karbonátot 300 ml etanolhoz adunk. A reakcióelegyet éjszakán át visszafolytatás mellett forraljuk. Hűtés után a sötét szűrővel eltávolítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot diklór-metánnal extraháljuk és vízzel kétszer mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott maradékot etanollal eldörzsöljük, így termékként 1-difenil-metil-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-etil]-piperazint kapunk fehér csapadék alakjában, amelyet további tisztítás nélkül alkalmazzunk a következő reakciólépésben.

3B) Az R¹ helyén fenilcsoportot, R² helyén metilcsoportot, R³ helyén hidroxilcsoportot, R⁴ illetőleg R⁵ helyén fenilcsoportot tartalmazó, m helyén 2 jelentésű, n helyén 1 jelentésű és q helyén 0 jelentésű (1) általános képletű vegyület trihidroklorid-sójának előállítása:

6 g 1-difenil-metil-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-etil]-piperazint 100 ml metanolban oldunk. A reakcióelegyet 5°C-ra lehűtjük, majd részletekben 2 g (0,05 mól) nátrium-bórhidridet adagolunk hozzá. Szobahőmérsékleten 2 óra hosszat történő keverés után az elegyet bepároljuk. A kapott maradékot diklór-metánnal extraháljuk, majd vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A kapott nyers terméket dietil-oxidban oldjuk, majd az oldathoz sósav-oldatot adunk. A ki-

vált fehér csapadékot leszűrjük és szárítjuk. Termékként 1-difenil-metil-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazint kapunk. Op.: 200°C; hozam: 15%;

3C) Az R³ helyén hidroxilcsoportot, R⁴ és R⁵ mindegyikének helyén fenilcsoportot tartalmazó, m helyén 2 jelentésű, n helyén 1 jelentésű, q helyén 0 jelentésű és R¹, illetőleg R² helyén változó jelentésű csoportokat tartalmazó (1) általános képletű vegyületek trihidroklorid-sójának előállítása

A jelen példa A) és B) szakaszai szerinti eljárást alkalmazzuk, de kiindulási anyagként a 2-fenil-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol helyett az alábbi vegyületeket használjuk:

2-(3-metil-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol,

2-(2-metil-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol,

2-(4-t-butil-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol,

2-(3-t-butil-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol,

2-(2-t-butil-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol,

2-(4-klór-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol,

2-(3-klór-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol,

2-(2-klór-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol,

2-(4-metoxi-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol,

2-(3-metoxi-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol,

2-(2-metoxi-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-metil-1H-imidazol,

2-(2-metil-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-etil-1H-imidazol,

2-(4-metil-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-5-t-butil-1H-imidazol,

2-(4-metil-fenil)-4-(2-bróm-etanoil)-1H-imidazol,

ilyen módon az alábbi termékeket kapjuk:

1-difenil-metil-4-[2-(2-(3-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(4-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(3-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(2-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(4-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(3-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(2-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(3-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(2-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(4-metil-fenil)-5-t-butil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[2-(2-(4-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

3D) Az R^1 helyén fenilcsoportot, R^2 helyén metilcsoportot, R^3 helyén hidroxicsoportot tartalmazó m helyén 2 jelentésű, n helyén 1 jelentésű, q helyén változó jelentésű és R^4 , illetőleg R^5 helyén változó jelentésű csoportokat tartalmazó (1) általános képletű vegyületek trihidroklorid-sóinak előállítása

A jelen példa A) és B) szakaszai szerinti eljárást követjük, azonban kiindulási anyagként az N-(difenil-metil)-piperazin helyett az alábbi vegyületeket alkalmazzuk:

N-[di-(2-klór-fenil)-metil]-piperazin,

N-[di-(3-klór-fenil)-metil]-piperazin,

N-[di-(4-klór-fenil)-metil]-piperazin,

N-[di-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin,

N-[di-(4-klór-fenil)-1-(fenil)metil]-piperazin,

N-(2,2-difenil-etil)-piperazin,

N-(4,4-difenil-butil)-piperazin,

ilyen módon termékként az alábbi vegyületeket kapjuk:

1-[di-(2-klór-fenil)-metil]-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-[di-(3-klór-fenil)-metil]-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-[di-(4-klór-fenil)-metil]-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-[di-(4-fluor-fenil)-metil]-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-[di-(4-klór-fenil)-1-(fenil)-metil]-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-(2,2-difenil-etil)-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-(4,4-difenil-butil)-4-[2-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid.

3E) Az R^3 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó, m helyén 2 jelentésű, n helyén 1 vagy

2 jelentésű és R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , illetőleg q helyén változó jelentésű (1) általános képletű vegyületek trihidroklorid-sóinak előállítása

A jelen példa C) és D) szakaszai szerinti eljárással az alábbi (1) általános képletű vegyületeket — ahol R^3 jelentése hidroxilcsoport, m jelentése 2 és n jelentése 1 vagy 2 — állítjuk elő:

1-[4-klór-fenil]-1-(fenil)-metil]-4-[3-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-3-hidroxi-propil]-piperazin-trihidroklorid, amelynek előállításához a jelen példa A) szakasza szerinti kiindulási anyagként 2-fenil-4-(3-bróm-propanoil)-5-metil-1H-imidazol alkalmazunk,

1-(2,2-difenil-etil)-4-[2-(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-piperazin-trihidroklorid.

3F) Az m helyén 3 jelentésű (1) általános képletű vegyületek előállítása

A jelen példa A)-E) szakaszai szerinti eljárásokat követjük, de kiindulási anyagként a piperazin-vegyületek helyett a megfelelő diazepin-vegyületeket alkalmazuk, ilyen módon olyan (1) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol m jelentése 3.

4. példa

1-difenil-metil-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin és származékainak előállítása

4A) Az R^1 helyén fenilcsoportot, R^2 helyén metilcsoportot és R^3 helyén izopropilcsoportot tartalmazó (XII) általános képletű vegyületek előállítása

35 g (0,45 mól) 2-klór-propánt 10,8 g (0,45 mól) magnéziumot tartalmazó 100 ml dietil-éterhez adunk. Ezután a reakcióelegyhez 55,8 g (0,3 mól) 2-fenil-4-formil-5-metil-1H-imidazol 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk, majd az így kapott elegyet 30 percig visszafolyatás mellett forraljuk, ezután lehűtjük és jeges vízbe öntjük. A vízes fázist 100–100 ml dietil-éterrel kétszer mossuk. Az oldószer elpárologtatása után a kapott maradékot etanolból átkristályosítjuk, így 40 g 2-fenil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-1H-imidazolt kapunk. Hozam: 58%. Op.: 214°C.

4B) Az R^3 helyén izopropilcsoportot és az R^1 , illetőleg R^2 helyén változó jelentésű csoportokat tartalmazó (XII) általános képletű vegyületek előállítása

A jelen példa A) szakasza szerinti eljárást követjük, azonban kiindulási anyagként a 2-fenil-4-formil-5-metil-1H-imidazol helyett az alábbi vegyületeket alkalmazzuk:

2-(3-metil-fenil)-5-metil-4-formil-1H-imidazol,

2-(2-metil-fenil)-5-metil-4-formil-1H-imidazol,

2-(4-t-butil-fenil)-5-metil-4-formil-1H-imidazol,

2-(3-t-butil-fenil)-5-metil-4-formil-1H-imidazol,

2-(2-t-butil-fenil)-5-metil-4-formil-1H-imidazol,

2-(4-klór-fenil)-5-metil-4-formil-1H-imidazol,
 2-(3-klór-fenil)-5-metil-4-formil-1H-imidazol,
 2-(2-klór-fenil)-5-metil-4-formil-1H-imidazol,
 2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4-formil-1H-imidazol,
 2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-4-formil-1H-imidazol,
 2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-4-formil-1H-imidazol,
 2-(2-metil-fenil)-5-etil-4-formil-1H-imidazol,
 2-(4-metil-fenil)-5-t-butil-4-formil-1H-imidazol,
 2-(4-metil-fenil)-4-formil-1H-imidazol,
 2-(2,3-dimetoxi-fenil)-4-formil-5-metil-1H-imidazol,
 így az alábbi termékeket kapjuk:
 2-(3-metil-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(2-metil-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(4-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(3-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(2-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(4-klór-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(3-klór-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(2-klór-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(2-metil-fenil)-5-etil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(4-metil-fenil)-5-t-butil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(4-metil-fenil)-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol.
 4C) Az R¹ helyén fenilcsoportot, R² helyén metilcsoportot, R³ helyén izopropilcsoportot és X helyén klóratomot tartalmazó (XIII) általános képletű vegyület előállítás.

27 g 2-fenil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-1H-imidazolt 700 ml kloroform 44 ml tionil-kloriddal készített oldatával 5 óra hosszát visszafolytatás közben forralunk. Termékként 2-fenil-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazolt kapunk.

4D) Az R³ helyén izopropilcsoportot, X helyén klóratomot és R¹, illetőleg R² helyén változó jelentésű csoportokat tartalmazó (XIII) általános képletű vegyületek előállítása

14

A jelen példa C) szakasza szerinti eljárást követjük, azonban kiindulási anyagként a 2-fenil-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol helyett az alábbi vegyületeket

- 5 alkalmazzuk:
 2-(3-metil-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(2-metil-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 10 2-(4-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(3-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(2-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 15 2-(4-klór-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(3-klór-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 20 2-(2-klór-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 25 2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol,
 30 2-(4-metil-fenil)-5-t-butil-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(4-metil-fenil)-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-1H-imidazol,
 35 így termékként az alábbi vegyületeket kapjuk:
 2-(3-metil-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(2-metil-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 40 2-(4-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(3-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(2-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 45 2-(4-klór-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(3-klór-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 50 2-(2-klór-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 55 2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(2-metil-fenil)-5-etil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(4-metil-fenil)-5-t-butil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 60 2-(4-metil-fenil)-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid.

65

4E) Az R¹ helyén fenilcsoportot, R² helyén metilcsoportot, R³ helyén izopropilcsoportot, R⁴ és R⁵ mindegyikének helyén fenilcsoportot tartalmazó, m helyén 2 jelentésű, n helyén O jelentésű és q helyén O jelentésű (1) általános képletű vegyület trihidroklorid-sójának előállítása

14 g (0,05 mól) difenil-metil-4-piperazint és 6 g (0,15 mól) nátrium-hidroxidot 180 ml, 60:40 arányú etanol és víz elegyében oldunk. Az így kapott elegyet a visszafolyási hőmérsékletre melegítjük, majd 2-fenil-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid 180 ml, 60:40 arányú etanol és víz elegyével készített oldatát csepegtetjük hozzá. A kapott reakcióelegyet 4—5 óra hosszat a visszafolyás hőmérsékletén forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Az olajat elválasztjuk és kétszer vízzel mossuk, majd éterben oldjuk és sósav-oldatot adunk hozzá. A kivált csapadékot etanolból átkristályosítjuk, így termékként 1-difenil-metil-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidrokloridot kapunk.

4F) Az R³ helyén izopropilcsoportot, R⁴ és R⁵ mindegyikének helyén fenilcsoportot tartalmazó, m helyén 2 jelentésű, n helyén O jelentésű és R¹, illetve R² helyén változó jelentésű csoportokat tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítása

A jelen példa E) szakasza szerinti eljárást követjük, azonban kiindulási anyagként a 2-fenil-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid helyett az alábbi vegyületeket alkalmazzuk:

2-(3-metil-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(2-metil-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(4-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(3-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(2-t-butil-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(4-klór-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(3-klór-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(2-klór-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(2-metil-fenil)-5-etil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(4-metil-fenil)-5-t-butil-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(4-metil-fenil)-4-(1-klór-2-metil-propil)-1H-imidazol-hidroklorid,
2-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1-klór-2-metil-propil)-5-metil-1H-imidazol-hidroklorid.
így az alábbi termékeket kapjuk:

- 1-difenil-metil-4-[1-(2-(3-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 5 1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 10 1-difenil-metil-4-[1-(2-(3-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-t-butil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 15 1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 1-difenil-metil-4-[1-(2-(3-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 20 1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-klór-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 25 1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 1-difenil-metil-4-[1-(2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 30 1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 1-difenil-metil-4-[1-(2-(2-metil-fenil)-5-
35 -etil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-metil-fenil)-5-t-butil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 40 1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 1-difenil-metil-4-[1-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 45 4G) Az R³ helyén izopropilcsoportot tartalmazó, a q helyén változó jelentésű és az R⁴, illetve R⁵ helyén változó jelentésű csoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek előállítása
- A jelen példa E) szakasza szerinti eljárást követjük, azonban kiindulási anyagként az N-(difenil-metil)-piperazin helyett az alábbi vegyületeket alkalmazzuk:
- 55 N-[di-(2-klór-fenil)-metil]-piperazin,
N-[di-(3-klór-fenil)-metil]-piperazin,
N-[di-(4-klór-fenil)-metil]-piperazin,
N-[di-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin,
N-[1-(4-klór-fenil)-1-(fenil)-metil]-piperazin,
- 60 N-(2,2-difenil-etil)-piperazin,
N-(4,4-difenil-butil)-piperazin,
így az alábbi termékeket kapjuk:
1-[di-(2-klór-fenil)-metil]-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,
- 65

1-[di-(3-klór-fenil)-metil]-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,

1-[di-(4-klór-fenil)-metil]-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,

1-[di-(4-fluor-fenil)-metil]-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,

1-[1-(4-klór-fenil)-1-(fenil)-metil]-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,

1-(2,2-difenil-etil)-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid,

1-(4,4-difenil-butil)-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil]-piperazin-trihidroklorid.

4H) Az R³ helyén izopropilcsoporttól eltérő rövidszénláncú alkilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek trihidroklorid-sóinak előállítása

A jelen példa A)-G) szakaszai szerinti eljárásokat követjük, azonban kiindulási anyagként az A) szakasz szerinti eljárásban a 2-klór-propán helyett

1-klór-etán,
klór-metán,
2-klór-bután

alkalmazásával a megfelelő vegyületeket kapjuk, ahol R³ jelentése etil-, metil-, illetőleg butilcsoport; ennek értelmében az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

1-difenil-metil-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-propil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-butil]-piperazin-trihidroklorid,

1-(4,4-difenil-butil)-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-2-metil-butil]-piperazin-trihidroklorid,

1-[1-(4-klór-fenil)-1-(fenil)-metil]-4-[1-(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-propil]-piperazin-trihidroklorid,

1-difenil-metil-4-[1-(2-(4-metil-fenil)-5-etil-1H-imidazol-4-il)-propil]-piperazin-trihidroklorid,

4I) Olyan (1) általános képletű vegyületek előállítása, ahol m jelentése 3.

A jelen példa A)-H) szakaszai szerinti eljárásokat követjük, azonban kiindulási anyagokként a piperazin-vegyületek helyett a megfelelő diazepin-vegyületeket alkalmazzuk, így a megfelelő olyan (1) általános képletű vegyületeket kapjuk, ahol m jelentése 3.

5. példa

1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin előállítása

A) 4-metil-benzonitril 99%-os etanollal készített oldatát 3 mólekivalens mennyiségű száraz sósav-gázzal telítjük, majd a kapott

16

reakcióelegyet éjszakán át keverjük. A kivált csapadékot leszűrjük és az anyalúgot éjszakán át -18°C-os hűtőbe tesszük, az ily módon ismét kivált csapadékot újra szűrjük, majd az egyesített csapadékokat 30°C-on éjszakán át vákuumban szárítjuk. Termékként a (15) általános képletnek megfelelő 4-metil-benzolkarboxi-imidát-hidrokloridot kapjuk. Hozam: 78%.

5 B) A jelen példa A) szakasza szerint előállított terméket részletekben keverés közben ammóniával telített metanolba adagoljuk olyan arányban, hogy 1 kg A) szakasz szerinti termékhez 1 liter metanolt számítunk. 10 Az A) szakasz szerinti termék lassan feloldódik és az oldatot éjszakán át keverjük. Ezt követően az elegy térfogatát az oldószer 15 vákuumban történő elpárolgatása útján 2/3-ával csökkentjük. A visszamaradt oldatot háromszoros mennyiségű izopropil-acetáttal hígítjuk. Az elegyet szűrjük és a csapadékot 50°C-on éjszakán át szárítjuk. Termékként a (XVI) általános képletnek megfelelő 4-metil-benzolkarboxi-imidamidot kapunk. 20 Hozam: 90%.

25 C) A jelen példa B) szakasza szerint előállított termék 1 mólját 2 liter 99%-os etanolban oldjuk, majd 1,1 mól butándiont csepegtetünk hozzá. A kapott elegyet a visszafolyás 30 hőmérsékletére melegítjük és ezen a hőfokon 20 óra hosszat forraljuk. Ezt követően az elegyet hagyjuk 30°C-ra lehűlni és utána porított N-(difenil-metil)-piperazint adagolunk hozzá részletekben. Az adagolás befejezése 35 után 1 liter vizet, 1,5 ekvivalens nátrium-hidroxidot 12n oldat alakjában és 1,1 ekvivalens lítium-bromidot adunk hozzá. Az oldatból az oldhatatlan részeket szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrt oldatot 5 óra hosszat 40 visszafolyatás közben forraljuk. A forralás befejezése után az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd éjszakán át keverjük. A kivált csapadékot leszűrjük és a csapadék 1 kg-jára számítva 3 liter, 60:40 arányú 45 etanol és víz elegyéhez adjuk. Az így kapott oldatot 70°C-ra melegítjük 1 óra hosszat, majd hagyjuk szobahőmérsékletre kihűlni. A kivált csapadékot leszűrjük és vákuumban 50 80°C-on éjszakán át szárítjuk. Termékként 1-difenil-metil-4-(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazint kapunk. Hozam: 88%.

55 D) A jelen példa C) szakasza szerint előállított szabad bázis trihidroklorid-sóját úgy állítjuk elő, hogy a C) szakasz szerinti szabad bázist 1 mólra számítva 1,1 liter 99%-os etanolban oldjuk, majd lassan 1 mól 1n sósav-oldatot adunk hozzá. A kapott oldatot szűrjük, majd 60°C-ra melegítjük. Lassú adagolás 60 közben 250 ml 12n sósav-oldatot adunk az elegyhez, majd lassan -10°C-ra lehűtjük, a kivált csapadékot leszűrjük és vákuumban 100°C-on 48 óra hosszat szárítjuk. Termékként 1-difenil-metil-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloridot kapunk. Op.: 204-205°C. 65

6. példa

Szabad bázisok átalakítása sóikká

Trihidroklorid-sók előállítása: A hidroklorid-sókat úgy állítjuk elő, hogy valamely (1) általános képletű szabad bázis etanollal vagy éterrel készített oldatához sósav-oldatot adunk. V.ö. az 5. példa D) szakasza szerinti eljárással.

Monohidroklorid-sók előállítása: 100 g 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazint 95°C-on 300 ml etanolban oldunk. Az így kapott oldathoz keverés közben mólekvalens mennyiségű 1n sósav-oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, a kapott maradékot éterben eloszlatjuk és a csapadékot leszűrjük. A csapadékot izopropil-éter és acetone 1:1 arányú elegyből átkristályosítva termékként 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-monohidrokloridot kapunk. Op.: 186—188°C, bomlik.

Monomaleát-sók előállítása: 5 g (0,0115 mól) 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazint 95°C-on 300 ml etanolban oldunk. A kapott oldathoz keverés közben 1,34 g (0,0115 mól) maleinsavat adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A kapott maradékot éterben eloszlatjuk, a csapadékot szűrjük, majd izopropil-éter és acetone 1:1 arányú elegyből átkristályosítva termékként 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-monomaleátot kapunk. Op.: 164—166°C, bomlik.

Trifumarát-sók előállítása: 5 g (0,0115 mól) difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin 100 ml acetonnal készített oldatához 1,33 g (0,0115 mól) fumársavat adunk. A kapott oldatot a visszafolytatás hőmérsékletére forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni és szobahőmérsékleten állni hagyjuk mindaddig, amíg csapadék keletkezik. A csapadékot leszűrjük, majd etanolból átkristályosítjuk, így termékként 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin fumarát-sóját kapjuk. Op.: 195°C. A hozam közel kvantitativ.

Hasonló módon valamennyi (1) általános képletű szabad bázis a megfelelő savval történő reagáltatás útján savaddíciós sóvá alakítható. Erre a célra alkalmas savak például a bróm-hidrogén-sav, kénsav, salétromsav, foszforsav, ecetsav, propionsav, glikolsav, piroszölősav, oxálsav, malonsav, borostyánkősav, almasav, maleinsav, borkősav, citromsav, tejsav, benzoésav, fahéjsav, mandulasav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, p-toluolszulfonsav és hasonló savak.

7. példa

Sók átalakítása szabad bázisokká

20 g 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloridot 200 ml vízben oldunk, majd 5n nátrium-hidroxid-oldatot csepegtetünk hozzá mindaddig, amíg a pH=8—9 értéket el nem érjük. A vizes fázist ezután 200—200 ml diklór-metánnal kétszer extraháljuk, a szerves fázisokat összegyűjtjük, hideg vízzel mossuk mindaddig, amíg semlegessé nem válik. A szerves fázist ezt követően vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A kapott maradékot 90%-os vizes etanolból kristályosítjuk, így termékként 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazint kapunk.

Kívánt esetben az extrakciós fázis elhagyásával a terméket közvetlenül állítjuk elő, amelyet azután átkristályosítunk.

8. példa

Sók egymásba történő átalakítása

5 g 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-monofumarátot 100 ml forró etanolban oldunk, majd 3 ml szokásos koncentrációjú (10n) sósav-oldatot adunk hozzá keverés közben. A kapott oldatot 30 percig visszafolytatás mellett forraljuk, majd az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Ezt követően az oldószert elpárologtatjuk, a maradékot 98°C-on etanolból kétszer átkristályosítjuk. Termékként 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin trihidrokloridot kapunk. Op.: 202—204°C, bomlik.

9—15. példák

Az alábbi példák hatóanyagként valamely (1) általános képletű vegyületet, például 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloridot tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítását szemléltetik. A 9—15. példák szerinti eljárásban a fenti vegyületen kívül az 1—8. példák bármelyike szerint előállított vegyületeket és sóit is alkalmazhatjuk hatóanyagként.

9. példa

I.v. gyógyszerkészítmény

Hatóanyag	0,14 g
Propilén-glikol	20,0 g
Polietilén-glikol 400	20,0 g
Tween 80	1,0 g
0,9%-os nátrium-klorid-oldat	100,0 ml

Hatóanyagként valamely (1) általános képletű vegyületet vagy gyógyszeriatilag elfogadható sóit alkalmazzuk.

10. példa

Osszetevők	Tablettánkénti mennyiség [mg]
------------	-------------------------------

Hatóanyag	25
Kukoricakeményítő	20

Összetevők	Tablettánkénti mennyiség [mg]
Tejcukor, porlasztva szárított	153
Magnézium-sztearát	2

A fenti komponenseket gondosan összekeverjük és tablettákká sajtoljuk.

11. példa

Összetevők	Kapszulánkénti mennyiség [mg]
Hatóanyag	100
Tejcukor, porlasztva szárított	148
Magnézium-sztearát	2

A fenti komponenseket összekeverjük és keménybevonatú zselatin-kapszulákba töltjük.

12. példa

Összetevők	Tablettánkénti mennyiség [mg]
Hatóanyag	1
Kukoricakeményítő	50
Tejcukor	145
Magnézium-sztearát	5

A fenti komponenseket alaposan összekeverjük és tablettákká sajtoljuk.

13. példa

Összetevők	Kapszulánkénti mennyiség [mg]
Hatóanyag	150
Tejcukor	92

A fenti komponenseket összekeverjük és keménybevonatú zselatin-kapszulákba töltjük.

14. példa

Injekciós kezelésre alkalmas, pH=7-re pufferolt gyógyszerkészítmény előállításához

Összetevők

Hatóanyag	0,2 g
Kálium-dihidrogén-foszfát, 0,4 mólus oldat	2 ml
Kálium-hidroxid, 1n oldat	pH=7 beállításához szükséges mennyiség
Desztillált, steril víz	20 ml-ig

15. példa

Orális kezelésre alkalmas szuszpenzió előállításához

Összetevők	
Hatóanyag	0,1 g
Fumársav	0,5 g
Nátrium-klorid	2,0 g
Metil-para-hidroxi-benzoát	0,1 g
Granulált cukor	25,5 g
Szorbit (70%-os oldat)	12,85 g

Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aroma-anyag	0,035 ml
Színező-anyagok	0,5 mg
Desztillált víz	100 ml-ig

16. példa

Ischémia (hűdés, epilepszia)

A) Egereken a kétoldali nyaki artériák 5 percig tartó elzárása következményeinek vizsgálata 72 órás túlélési idő után

1) Normál állatok:

A vizsgálatához Kirino: Brain Res., 239, 57 (1982) módszerét alkalmaztuk, amelynek során az agyszövetből mikroszkópos metszeteket (8 mm) készítettünk, majd ezeket krezil rögzítő ibolya festékkel és hematoxilín-eozinnal megfestettük. Alps és munkatársai: Br. J. Pharmacol. Proc. Suppl., 88, 250 (1986) közleményben ismertetett módszer szerint az abnormális agysejteket megszámoltuk és a teljes vizsgált terület sejtszámát %-ában fejeztük ki. A vizsgálatához 10 állatot alkalmaztunk és 100 mikroszkópos mezőből végeztük a sejtszámlálást; az abnormális neuronok átlagos %-a $4,54 \pm 0,44\%$.

2) Operált állatok:

Az állatokat halotán, nitrogén-oxid (kéjgáz) és oxigén elegyével elaltattuk; kezdetben az elegy 5% halotánt, később csak 1,5% halotánt tartalmazott. Az altatógázt maszkon keresztül adagoltuk. A nyaki artériákat sebészeti úton eltávolítottuk (ischémiát kiküszöböltük és az operáció utáni túlélési idő 72 óra volt. Elkészítettük a mikroszkópos metszeteket, majd az 1. pont szerinti módszerrel elvégeztük a számításokat. A vizsgálatához 7 állatot alkalmaztunk és a sejtszámlálást 100 mikroszkópos mezőn végeztük el. A vizsgálat eredménye %-osan: átlagosan $4,61 \pm 0,31\%$ abnormális neuron.

3) Kezeletlen ischémiás kontroll-állatok: Ennél a vizsgálatnál az állatok kétoldali nyaki artériáit 5 perc időtartamra elzártuk, majd 72 óra hosszat tartó túlélési idő után az 1. pont szerinti módszerrel elkészítettük a mikroszkópos metszeteket és elvégeztük a számításokat. Ehhez a vizsgálatához 12 állatot alkalmaztunk és 120 mikroszkópos mezőt értékeltünk ki. A vizsgálat eredménye: az abnormális neuronok átlagos %-a $78,30 \pm 2,94\%$ volt.

4) Az ischémia előidézése előtt 15 perccel vizsálati anyaggal parenterálisan kezelt állatok:

Az ischémiát okozó behatás előtt 15 perccel az állatokat intraperitoneálisan 500 mg/kg 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal kezeltük. A kezelést 72 óra múlva ugyanazzal az adagolással megismételtük. A mikroszkópos metszetek elkészítését és a sejtszámlálást az 1. pont szerint végeztük el. A kísérlethez 10 állatot alkalmaztunk és 100 mikroszkópos mezőt értékeltünk ki. Az abnormális neuronok %-os átlaga: $26,90 \pm 3,30\%$ volt.

5) Az ischémia előidézése előtt 15 perccel vizsgálati anyaggal parenterálisan kezelt állatok:

Az ischémiát okozó behatás előtt 15 perccel az állatokat intraperitoniálisan 250 mg/kg 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal kezeltük. A kezelést 72 óra múlva ugyanazzal az adagolással megismételtük. A mikroszkópos metszetek elkészítését és a sejtszámlálást az 1. pont szerinti módszerrel végeztük el. A vizsgálathoz 6 állatot alkalmaztunk és 60 mikroszkópos mezőt értékeltünk ki. Az abnormális neuronok %-os átlaga $27,20 \pm 4,30\%$ volt.

6) Az ischémia előidézése után 15 perccel vizsgálati anyaggal parenterálisan kezelt állatok:

Az ischémiát okozó behatás után az állatokat intraperitoniálisan 500 mg/kg 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal kezeltük. 72 óra múlva a kezelést ugyanazzal az adagolással megismételtük. A mikroszkópos metszetek készítését és a sejtszámlálást az 1. pont szerinti módszerrel elvégeztük. A kísérletet 9 állattal folytattuk le és 90 mikroszkópos mezőt értékeltünk ki. Az abnormális neuronok %-os átlaga $41,70 \pm 4,60\%$ volt.

7) Az ischémia előidézése előtt vizsgálati anyaggal orálisan kezelt állatok:

Az ischémiát okozó behatás előtt az állatokat 3 napig ugyanazzal az adagolással és 4. napon az ischémiás behatás előtt 1 órával 5 mg/kg 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal orálisan kezeltük. A kezelést a következő 72 órában naponta kétszer megismételtük. A mikroszkópos metszetek készítését és a sejtszámlálást az 1. pont szerinti módszerrel végeztük el. A kísérletet 11 állaton folytattuk le és 110 mikroszkó-

pos mezőt értékeltünk ki. Az abnormális neuronok %-os átlaga $3,00 \pm 1,00\%$ volt.

8) Az ischémia előidézése előtt vizsgálati anyaggal orálisan kezelt állatok:

5 Az ischémiát okozó behatás előtt az állatokat 3 napig és a 4. napon az ischémiás behatás előtt 1 órával 10 mg/kg 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal orálisan kezeltük. A kezelést 72 óra múlva ugyanazzal az adagolással megismételtük. A mikroszkópos metszetek készítését és a sejtszámlálást az 1. pont szerinti módszerrel végeztük el. A kísérletet 9 állaton folytattuk le és 90 mikroszkópos mezőben végeztük el a számlálást. Az abnormális neuronok %-os átlaga $22,0 \pm 3,10\%$ volt.

B) A véredények 10 percig tartó elzárásának vizsgálata 72 órás túlélési idővel

20 A kísérletet Alps és munkatársai: Neurology, 37, 809 (1987) közleményben ismertett módszerrel folytattuk le. A vizsgálat célja az volt, hogy az abnormálisnak tűnő sejteket 7 különböző területen megszámláljuk és a teljes vizsgált terület sejtszámának %-ában kifejezzük. A strukturánkenti számlálások számát az adott testrész terjedelmétől tettük függővé, például az agykérgi területeken kétszerannyi mezőben végeztünk számlálást, mint az egyéb területeken. Megállapítottuk az agyi barázdák abnormális sejtjeinek %-os arányát is. A rögzítési eljárásnak tulajdonítható mesterségesen előidézett változások gyakoriságának meghatározására normál agyat is vizsgáltunk.

35 1) Normál állatok

40 Pentobarbitállal történő altatás után kapott mintákat 10%-os pufferolt formaldehid-oldatban rögzítettünk, majd az A) szakaszban ismertett módon elkészítettük a mintákat. A vizsgálatot 6 állaton végeztük el, ennek eredményeit az alábbi táblázat tartalmazza:

1. táblázat

Agy vizsgált területei	Abnormális neuronok átlagos %-a	Megszámlált mezők száma
Hip CA ₁	$1,45 \pm 0,40 \%$	60
Hip CA ₂₋₅	$0,43 \pm 0,20 \%$	60
Hip Cortex	$2,90 \pm 0,64 \%$	120
Striatum (barázdák)	$5,80 \pm 0,54 \%$	60
Str. Cortex	$3,22 \pm 0,70 \%$	120
Thalamus (látódomb)	$4,38 \pm 0,92 \%$	60
Purk. sejtek	$5,61 \pm 1,88 \%$	60

1. táblázat (folytatás)

Agy vizsgált területei	Abnormális neuronok átlagos %-a	Megszámlált mezők száma
Az agy átlagos értékei	3,33 ± 0,33 %	540
Területenkénti átlagos érték	3,39 ± 0,76 %	7

2) Kezeletlen (csak nátrium-klórid-oldatot alkalmazunk) ischémiás kontroll állatok
Az állatok kétoldali nyaki artériáit 10 percre lekötöttük (előzőleg sebészeti úton a csigolya-artériákat lezártuk), majd 72 órai

15 túlélési idő eltelte után végeztük a vizsgálatokat. A mikroszkópos metszeteket az A) szakasz 1. pontja szerinti módszerrel készítettük. A vizsgálatot 11 állaton folytattuk le, az eredményeket a 2. táblázat tartalmazza:

2. táblázat

Agy vizsgált területei	Abnormális neuronok átlagos %-a	Megszámlált mezők száma
Hip CA ₁	71,60 ± 3,00 %	110
Hip CA ₂₋₅	23,80 ± 2,70 %	110
Hip. Cortex	48,50 ± 2,20 %	220
Striatum (barázdák)	45,10 ± 2,60 %	110
Str. Cortex	42,50 ± 2,10 %	220
Thalamus (látódomb)	35,30 ± 2,00 %	110
Purk. sejtek	32,10 ± 3,40 %	110
Területenkénti átlagos érték	42,70 ± 5,80 %	7

Az ischémiás behatás után parenterálisan kezelt állatok

Az állatokat az ischémiás behatás után 5 perccel 100 mg/kg 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal intraarteriálisan, majd az ischémiás behatás után 15 perccel

45 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal intraperitoniálisan kezeltük. A mikroszkópos metszeteket az A) szakasz 1. pontja szerint készítettük el. A vizsgálatot 5 állaton folytattuk le. Az eredményeket a 3. táblázat tartalmazza:

3. táblázat

Agy vizsgált területei	Abnormális neuronok átlagos %-a	Megszámlált mezők száma
Hip CA ₁	16,76 ± 4,00 %	50
Hip CA ₂₋₅	1,78 ± 0,99 %	50
Hip. Cortex	2,41 ± 0,30 %	100
Striatum (barázdák)	1,54 ± 0,33 %	50

3. táblázat (folytatás)

Agy vizsgált területei	Abnormális neuronok átlagos %-a	Megszámlált mezők száma
Str. Cortex	2,01 ± 0,29 %	100
Thalamus (látódomb)	0,64 ± 0,25 %	50
Purk. sejtek	2,22 ± 0,79 %	50

C) 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidroklorid hatása egereken pentilén-tetrazollal előidézett agyvérzésre és mortalitásra

A vizsgálatot Allely és Alps: Br. J. Pharmacol. Proc. Suppl., 92, 605 (1987) közleményben ismertetett módszerrel végeztük 20 vagy több (a táblázatban n-nel jelzett) hím CDI egéren. Az egereket a 100 mg/kg pentilén-tetrazollal végzett behatás előtt a háromféle adagolási ütemezés egyike szerint — (A) 15 perccel előtte, (B) 60 perccel előtte, vagy (C) 3 nappal előtte ugyanolyan ada-

golással és a 4. napon 15 perccel a pentilén-tetrazollal való kezelés előtt még egyszer — 500 mg/kg 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal i.p. kezeltük. Az állatokat ezután 30 percig megfigyelés alatt tartottuk és feljegyeztük a klonikus vagy tonikus rohamokat vagy a halál bekövetkezését. A statisztikai analízist a Chi kereszt-módszerrel végeztük. Az eredményeket összehasonlítottuk a csupán nátrium-kloridos só-oldattal kezelt állatokéival és a kapott adatokat a 4. táblázatban foglaltuk össze:

4. táblázat

Előkezelési ütemezés	Előkezelési adagolás i.p. mg/kg	n	%-os klonikus roham	%-os tonikus roham	Halálozás
Nátrium-kloridos só-oldat					
-	-	40	92,5	80,0	70,0
Hatóanyag					
A	500	20	35,0	35,0	50,0
B	500	25	88,0	64,0	36,0
C	500	24	66,7	41,7	45,0

Patkányokon 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal 25 mg/kg napi adagig orálisan végzett kezelés után sem halálozás, sem toxikus klinikai tünetek nem voltak észlelhetők.

17. élda

Diurézis

290—380 g-os, normális vérnyomású hím patkányokat egyenként 7 állatból álló 4 csoportra osztottunk. Az állatok éjszakán át ennivalót nem kaptak és az ivóvizet is megvontuk. A következő reggel a patkányok mindegyik csoportját 45 perccel az 1% poliszorbát 80-at tartalmazó deionizált víz vivőanyag-

gal vagy 5, 15 vagy 30 mg/kg 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal orálisan történő kezelés előtt 20 mg/kg deionizált vízzel orálisan feltöltöttük. A hatóanyaggal történt kezelés után 15 perccel az állatoknak orálisan 0,9% nátrium-kloridot tartalmazó só-oldatot adtunk be 30 ml/kg adagolás mellett, majd a patkányokat egyenként metabolizmus vizsgálatára szolgáló ketrecekbe helyeztük. A kezelést követő 1, 3 és 6 órás időközönként a vizeletet összegyűjtöttük. A vizelet térfogatát lemértük, majd a nátrium- és kálium-tartalmat lángfotometriás módszerrel meghatároztuk. A kontroll-cso-

port és a kezelt állatok adatai közötti különbségeket az egyirányú variancia-analízissel összehasonlítottuk. Az 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal 30 mg/kg dózissal orálisan történő kezelés a kezelést követő 1 és 6 óra elteltével szignifikáns ($p <$

0,05) diurézist mutatott. A vizsgálati anyaggal történt 30 mg/kg dózisú orális kezelés a 3. és 6. óra után szignifikáns nátrium-uretikus hatást idézett elő. A vizsgálati anyaggal történt kezelés után semmilyen szignifikáns kálium-uretikus hatást nem észleltünk.

5. táblázat

Kumulatív idő (óra)	Vizelet mennyisége (ml)			
	Kontroll vivőanyag	5 mg/kg p.o.	15 mg/kg p.o.	30 mg/kg p.o.
1	3,3 ± 2,7	5,7 ± 2,5	5,7 ± 4,4	6,5 ± 2,3
3	7,3 ± 3,3	9,5 ± 3,6	9,8 ± 3,2	10,5 ± 2,5
6	9,6 ± 3,9	11,8 ± 3,9	11,7 ± 3,3	14,6 ± 1,4

6. táblázat

Kumulatív idő (óra)	Nátrium-ion (mEq)			
	Kontroll vivőanyag	5 mg/kg p.o.	15 mg/kg p.o.	30 mg/kg p.o.
1	.06 ± .03	.07 ± .06	.12 ± .16	.15 ± .12
3	.28 ± .31	.39 ± .25	.44 ± .20	.79 ± .38
6	.55 ± .44	.73 ± .32	.68 ± .23	1,48 ± .24

7. táblázat

Kumulatív idő (óra)	Kálium-ion (mEq)			
	Kontroll vivőanyag	5 mg/kg p.o.	15 mg/kg p.o.	30 mg/kg p.o.
1	.03 ± .03	.04 ± .03	.04 ± .05	.04 ± .03
3	.13 ± .09	.16 ± .09	.12 ± .06	.15 ± .08
6	.22 ± .12	.26 ± .12	.20 ± .08	.27 ± .06

18. példa

Bél-irritációs teszt

Az alkalmazott teszt egy módosított változata a Macht és Barba-Gose: J. Amer. Pharm. Assoc., 20, 558 (1931) közleményben ismertetett vizsgálati módszernek, amely nyomköveti az aktív szén útján a bélcsatornán, ezzel jelezve az átfutás idejét. A mi vizsgálataink során egy 15–20 g-os eszméletlenül lévő egérben a bélcsatornán való átfutást az aktív szénrel egyidejűleg orálisan beadott 300 mg/kg dózisú bárium-kloriddal történő kezeléssel felgyorsítottuk. Az állatot 10 perccel később leöltük és lemértük az aktív szén addig megtett útját.

A vizsgálat során az 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin-trihidrokloriddal 15 perccel korábban orálisan előkezelést végeztünk, majd kiszámítottuk az aktív szén báriummal nem stimulált és báriummal stimulált átfutási idejét a bélcsatornán. Az eredményt a bárium-ionokkal stimulált teljes átfutási időhöz viszonyított %-os gátlás értékében fejeztük ki, nem pedig a bárium-ionok hatására bekövetkezett különbséghez viszonyított %-os gátlásként. Az eredményeket a 8. táblázat tartalmazza:

8. táblázat

15 perces elő- kezelés dózisa mg/kg p.o.	%-os változás Ba ²⁺	Ba ²⁺ okozta %-os gátlás	%-os gátlás normál át- futás
5	+ 93 %	+ 14 %	- 19,3 %
25	+ 93 %	- 30,4 %	- 28,7 %
60	+ 93 %	- 31,7 %	- 16,1 %

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek — ebben a képletben
R¹ jelentése adott esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R⁴ és R⁵ jelentése adott esetben egy halogénatommal helyettesített fenilcsoport,

m jelentése 2 vagy 3,

n jelentése 0, 1 vagy 2, mimelett R³ hidroxilcsoport jelentése esetén n jelentése 1 vagy 2

q jelentése 0, 1, 2 vagy 3 —

valamint gyógyászati szempontból elfogadható sók előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) R³ helyén hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (XXI) általános képletű vegyületet — ahol X jelentése halogénatom — valamely (III) általános képletű vegyülettel — ebben a képletben m, q, R⁴ és R⁵ jelentése egyezik a fent megadottal — kondenzálunk; vagy

b) R³ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (XXII) általános képletű vegyületet — ahol R¹, R², R⁴, R⁵ m és q jelentése egyezik a fent megadottal

és n jelentése 1 vagy 2 — redukálunk; vagy

c) R³ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (XVI) általános képletű vegyületet — ahol R¹ jelentése egyezik a fent megadottal — valamely (XVII) általános képletű vegyülettel — ahol n és R² jelentése egyezik a fent megadottal — és valamely (III) általános képletű vegyülettel — ahol m, q, R⁴ és R⁵ jelentése egyezik a fent megadottal — reagáltatunk; és kívánt esetben

i) valamely kapott (I) általános képletű szabad bázist — ebben a képletben a szubsztituensek jelentése egyezik a fent megadottal — a megfelelő savaddíciós sójává alakítjuk át; vagy

ii) valamely kapott (I) általános képletű savaddíciós sóból — ebben a képletben a szubsztituensek jelentése egyezik a fent megadottal — a megfelelő szabad bázist felszabadítjuk; vagy

iii) valamely kapott (I) általános képletű savaddíciós só — ebben a képletben a szubsztituensek jelentése egyezik a fent megadottal — az illető vegyület valamely más savaddíciós sójává alakítjuk át. (Elsőbbsége: 1988.04.22).

2. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek — ebben a képletben

R¹ jelentése adott esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 és R^5 jelentése adott esetben egy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, m jelentése 2 vagy 3,

n jelentése 0, 1 vagy 2, mimellett R^3 hidroxilcsoport jelentése esetén n jelentése 1 vagy 2,

q jelentése 0, 1, 2 vagy 3 —

valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) R^3 helyén hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (XXI) általános képletű vegyületet — ahol X jelentése halogénatom — valamely (III) általános képletű vegyülettel — ebben a képletben m , q , R^4 R^5 jelentése egyezik a fent megadottal — kondenzálunk; vagy

b) R^3 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (XXII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^4 és R^5 , m és q jelentése egyezik a fent megadottal és n jelentése 1 vagy 2 — redukálunk;

és kívánt esetben

i) valamely kapott (I) általános képletű szabad bázist — ebben a képletben a szubsztituensek jelentése egyezik a fent megadottal — a megfelelő savaddíciós sójává alakítjuk át; vagy

ii) valamely kapott (I) általános képletű savaddíciós sóból — ebben a képletben a szubsztituensek jelentése egyezik a fent megadottal — a megfelelő szabad bázist felszabadítjuk; vagy

iii) valamely kapott (I) általános képletű savaddíciós só — ebben a képletben a szubsztituensek jelentése egyezik a fent megadottal — az illető vegyület valamely más savaddíciós sójává alakítjuk át. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás az R^2 helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol $m=2$, $q=0$ és $n=0$, míg R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban adott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

4. A 2. igénypont szerinti a) eljárás az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m , n és q jelentése egyezik a 2. igénypontban megadottal — valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban adott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiin-

dulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

5. A 2. igénypont szerinti a) eljárás az R^3 helyén 1—4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m , n és q jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban adott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

6. A 2. igénypont szerinti b) eljárás az R^3 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m , n és q jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban megadott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

7. A 4. igénypont szerinti eljárás az R^1 helyén 4-metil-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol az R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n és q jelentése egyezik a 3. igénypontban megadottal — valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban megadott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

8. A 7. igénypont szerinti eljárás az 1-difenil-metil-4-[(2-(4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin valamint gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban megadott szűkebbkörű meghatározásoknak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

9. A 7. igénypont szerinti eljárás az R^4 és R^5 mindegyikének helyén 4-klór-fenil- vagy 4-fluor-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol az R^1 , R^2 , R^3 , m , n és q jelentése egyezik a 7. igénypontban megadottal — valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban megadott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

10. A 2. igénypont szerinti eljárás R^2 helyén hidrogénatomot, R^1 , R^4 és R^5 helyén fenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol $m=2$, $q=0$ és $n=0$, míg R^3 jelentése egyezik a 2. igénypontban megadottal — előnyösen 1-difenil-metil-4-[(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin, valamint gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypont szűkebb körű meghatáro-

zásának megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

11. A 3. igénypont szerinti eljárás az 1-di-fenil-metil-4-[(2-fenil-5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-piperazin és gyógyászatiilag elfogadható savaddíció sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypont szűkebbkörű meghatározásának megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

12. A 3. igénypont szerinti eljárás az R^1 helyén 3-trifluor-metil-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 4-klór-fenil-, 3,4-dimetoxi-fenil-, 3-klór-fenil- vagy fenilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek — ahol az R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m, n és q jelentése egyezik a 2. igénypontban megadottal — valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban megadott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

13. A 2. igénypont szerinti eljárás oly (1) általános képletű vegyületek, ahol m jelentése 3 és R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n és q jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal, valamint gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban megadott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

14. A 2. igénypont szerinti eljárás az R^2 helyén 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek — ahol R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , m, n és q jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — valamint gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban megadott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartal-

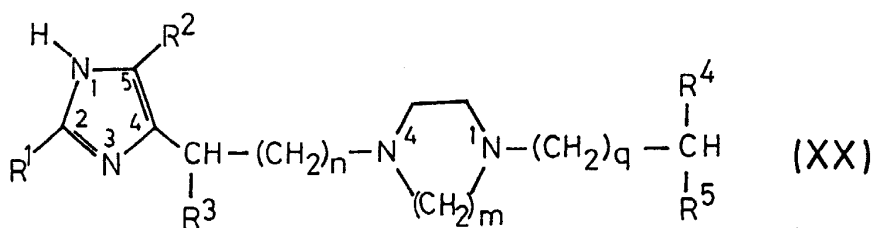
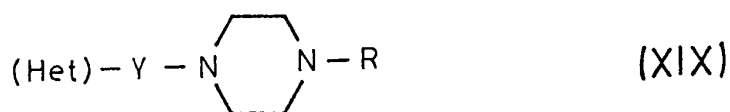
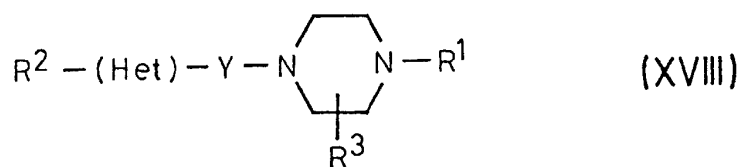
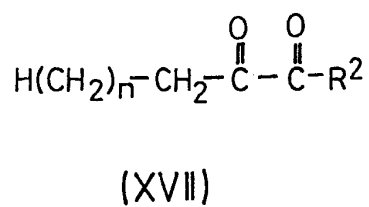
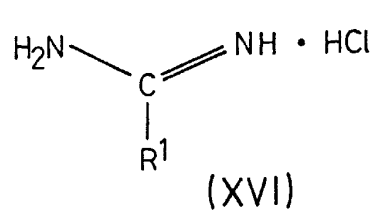
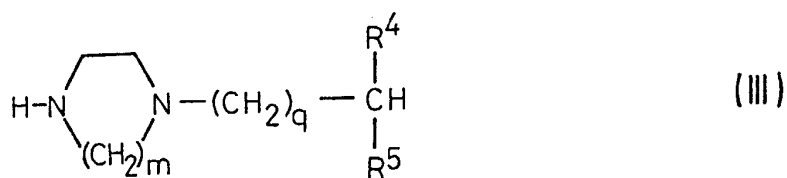
mazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

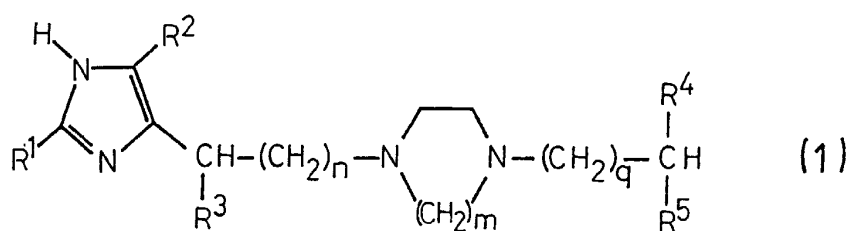
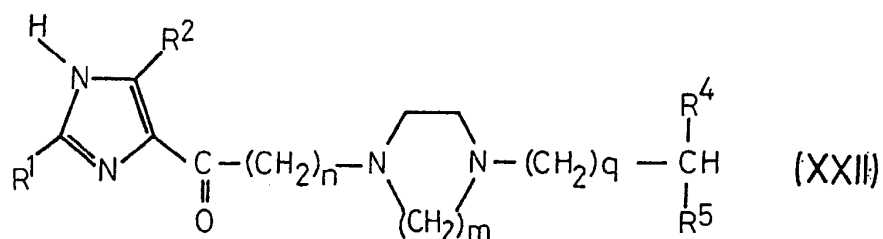
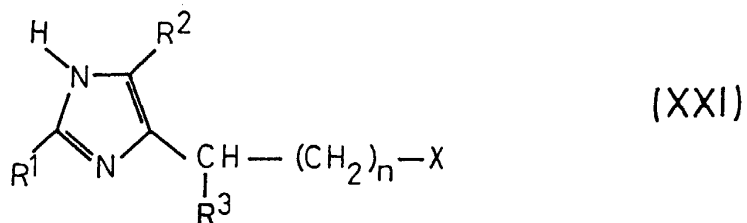
15. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületek — ahol R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , m, n és q jelentése egyezik a 2. igénypontban megadottal — valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban adott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1988.04.22.)

16. Eljárás az (1) általános képletű vegyületeket — ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m, n és q jelentése megegyezik a 2. igénypontban adott meghatározás vagy a 3–14. igénypontok bármelyikében adott szűkebbkörű meghatározások szerintivel — vagy ezek gyógyászatiilag elfogadható sóit hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 2.–14. igénypontok bármelyike szerint előállított (1) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m, n és q jelentése egyezik a fenti meghatározással — vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját valamely gyógyszerészeti segédanyaggal összekeverve gyógyászati alkalmazásra megfelelő készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1987.04.24.)

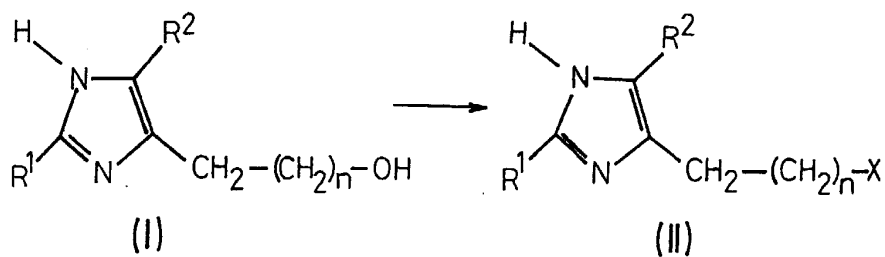
17. Eljárás az (1) általános képletű vegyületeket — ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m, n és q jelentése megegyezik az 1. igénypontban adott meghatározás szerintivel — vagy ezek gyógyászatiilag elfogadható sóit hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely az 1. igénypont c) eljárása szerint előállított (1) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m, n és q jelentése egyezik a fenti meghatározással — vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját valamely gyógyszerészeti segédanyaggal összekeverve gyógyászati alkalmazásra megfelelő készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988.04.22.)

Int.Cl₅ C 07 D 403/06, C 07 D 233/64
A 61 K 31/495

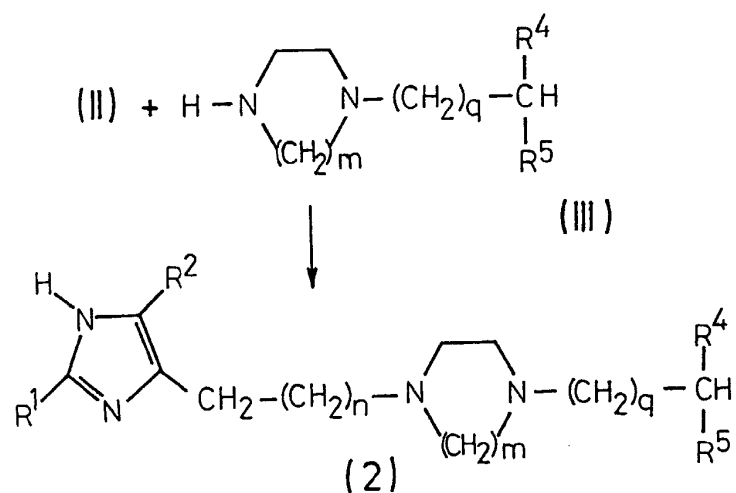




(A.) reakcióvázlat
A -1. reakciólépés

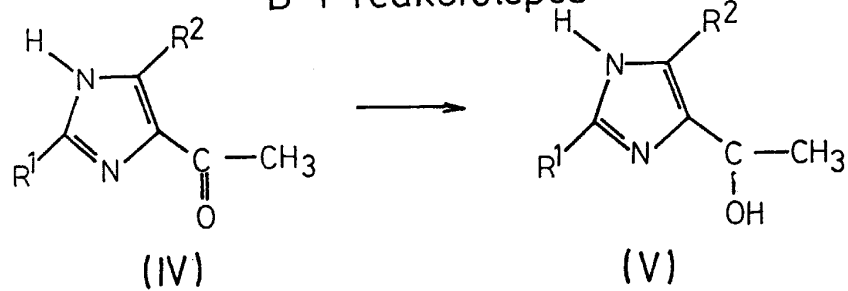


A-2 reakciólépés

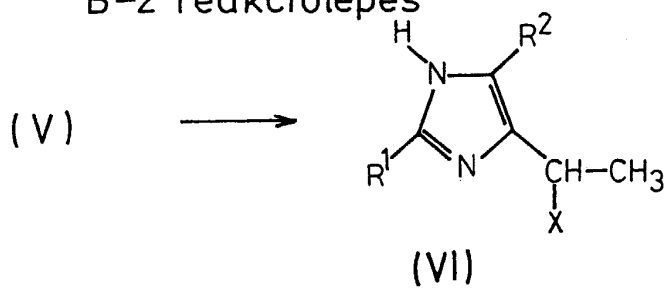


(B) reakcióvázlat

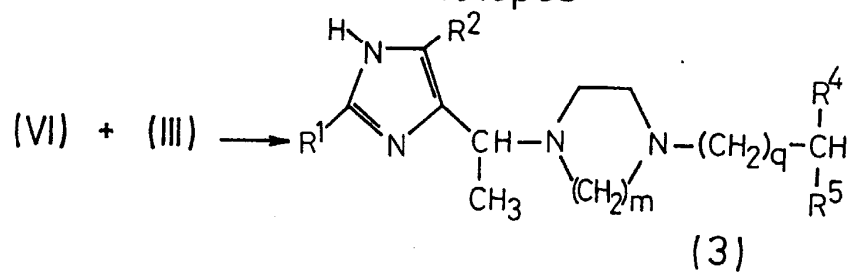
B-1 reakciólépés



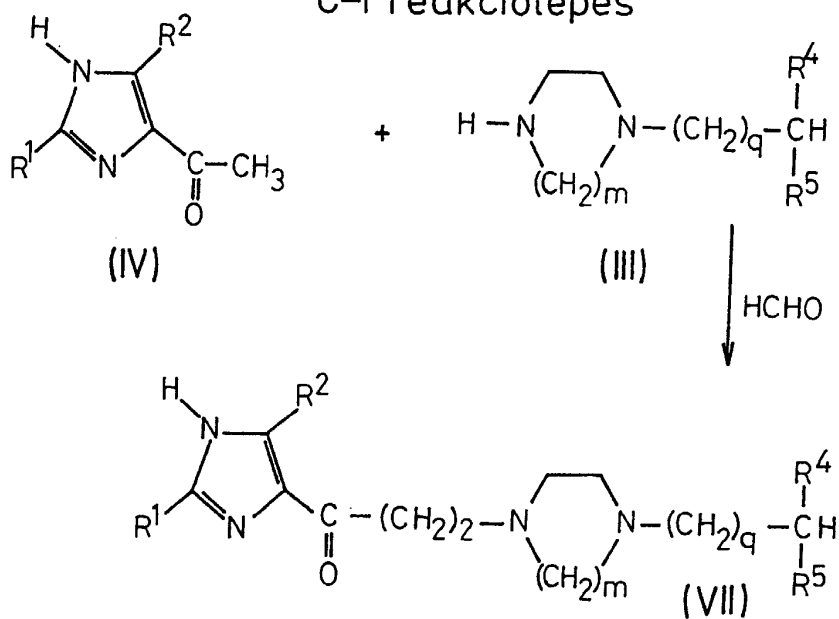
B-2 reakciólépés



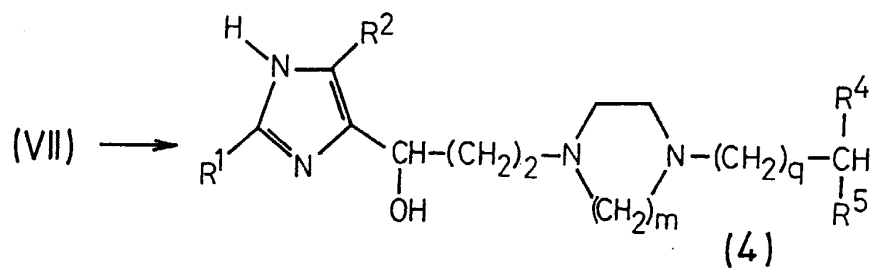
B-3 reakciólépés



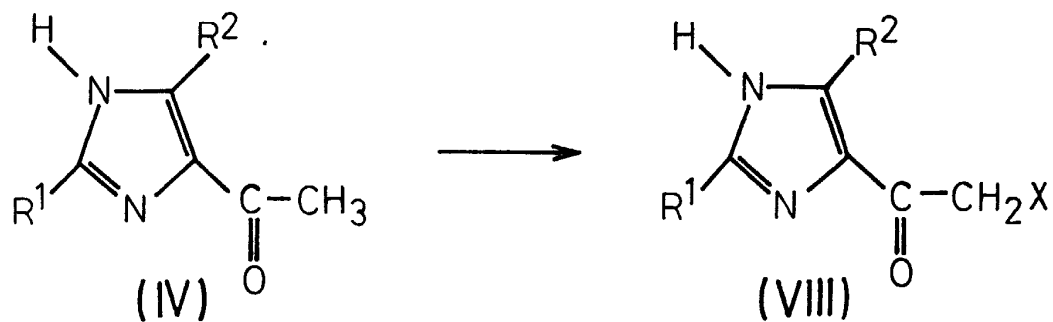
(C) reakcióvázlat
C-1 reakciólépés



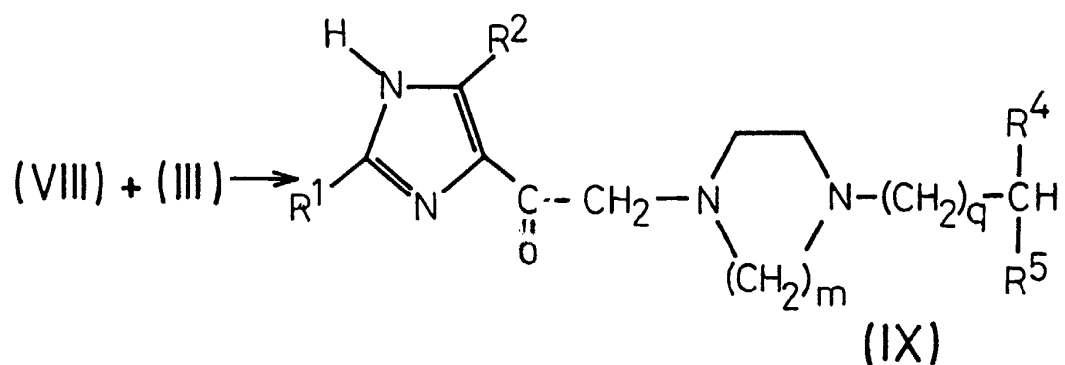
C-2 reakciólépés



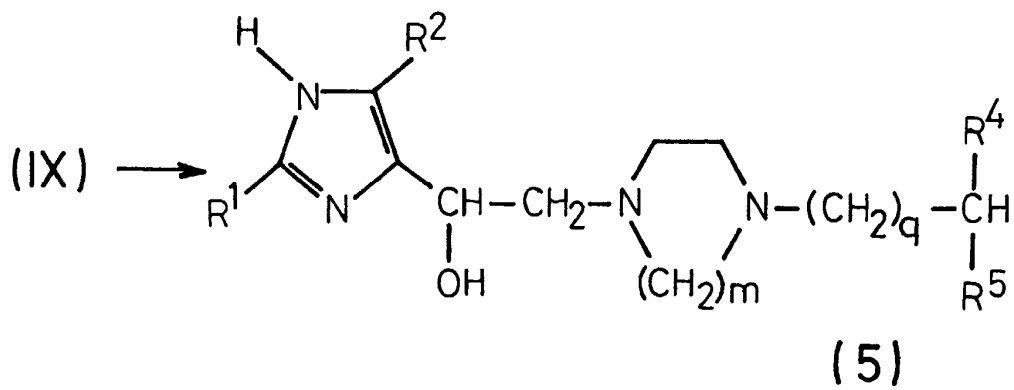
D-1 reakciólépés



D-2 reakciólépés



D-3 reakciólépés



$$\begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 \text{N} \\
 / \quad \backslash \\
 \text{R}^1 \quad \text{C} = \text{C} \quad \text{R}^2 \\
 \backslash \quad / \\
 \text{N} \quad \text{CHO}
 \end{array}
 + \text{R}^3\text{MgBr} \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 \text{N} \\
 / \quad \backslash \\
 \text{R}^1 \quad \text{C} = \text{C} \quad \text{R}^2 \\
 \backslash \quad / \\
 \text{N} \quad \text{CH-OH} \\
 \quad | \\
 \quad \text{R}^3
 \end{array}$$
$$(XII) \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H} \qquad \text{R}^2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \text{---} \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} \text{---} \text{X} \\ | \\ \text{R}^3 \end{array} \quad (XIII)$$
$$(XIII) + (III) \longrightarrow \text{Structure (6)}$$

(6)

(F) reakcióvázlat

