

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**208 809 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: 5889/88  
(22) A bejelentés napja: 1988. 09. 27.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
244 229 1988. 09. 13. US  
101 704 1987. 09. 28. US  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 88/03323  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 89/02889

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**C 07 D 209/96**

C 07 D 221/20

C 07 D 401/06

C 07 D 403/06

A 61 K 31/395

(40) A közzététel napja: 1991. 12. 30.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1995. 06. 28.

(72) Feltalálók:

Schwartz, David Aaron, Exton, Pennsylvania (US)  
Cheeseman, Elanie Nicholas, Phoenixville,  
Pennsylvania (US)  
Badger, Alison Mary, Bryn Mawr, Pennsylvania (US)  
DiMartino, Michael John, Philadelphia, Pennsylvania (US)  
Mirabelli, Christopher Kevin, Exton, Pennsylvania (US)  
Dorman, James Woodrow, West Chester,  
Pennsylvania (US)  
Picker, Donald Harold, Merion, Pennsylvania (US)

(73) Szabadalmaz:

Smithkline Beckman Corp., Philadelphia,  
Pennsylvania (US)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

### **(54) Eljárás azaspiránszarmazékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű  
vegyületek, valamint gyógyászati szempontból elfo-  
gadható sóik, hidrátjaik és szolvátjaik előállítására. Az  
(I) képletben

n értéke 3, 4, 5, 6 vagy 7;

m értéke 1 vagy 2;

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> azonosak vagy különbözőek, és jelentésük  
hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú  
vagy gyűrűs alkilcsoport, azzal a megkötéssel,  
hogy az R<sub>1</sub>-ben és R<sub>2</sub>-ben jelen lévő összes szén-  
atomok száma 4-től 10-ig terjed; valamint

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> együttesen 3–7 szénatomos, gyűrűs alkil-  
csoportot is képezhetnek;

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> azonosak vagy különbözőek és jelentésük  
hidrogénatom, egyenes szénláncú, 1–3 szénatomos  
alkilcsoport; valamint

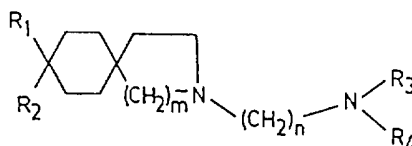
R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> együttesen 4–7 atomos gyűrűt is képezhet-  
nek a közbezárt nitrogénatommal,

azzal a megkötéssel, hogy:

ha R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> etilcsoportot, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> metilcsoportot  
jelent, és m értéke 1 vagy 2, akkor n értéke 3-tól  
különböző; valamint ha R<sub>1</sub> hidrogénatomot, R<sub>2</sub>  
terc-butil-csoportot, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> metilcsoportot je-  
lent, és m értéke 1 vagy 2, akkor n értéke 3-tól  
különböző; és

ha R<sub>2</sub> hidrogénatomot, R<sub>1</sub> terc-butil-csoportot, R<sub>3</sub> és  
R<sub>4</sub> metilcsoportot jelent, és m értéke 2, akkor n értéke  
3-tól különböző.

A találmány szerinti vegyületek immunmoduláló  
és gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek.



( I )

A találmány tárgya eljárás a spirogermániumhoz hasonló, fémeket nem tartalmazó azaspiránszármazékok, valamint e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. E vegyületeknek immunmoduláló és gyulladáscsökkentő hatásuk van, s így a találmány révén lehetővé válik a reumatoid artritisz kezelési módszerének kialakítása, ami abban áll, hogy egy ilyen betegségben szenvedő egyénnek egy fenti azaspiránszármazék hatásos mennyiségét adagoljuk.

Geschickter és munkatársai az 1984. augusztus 28-án engedélyezett 4 468 393 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban módszert ismertettek artritisz (ízületi gyulladás) kezelésére különböző, germániumot tartalmazó spirogermánium-analóg vegyületekkel. Ilyen vegyületek például az alábbiak: N-(3-dimetil-amino-propil)-2-aza-8,8-dimetil-8-germánspiro[4,5]dekán, N-(3-dimetil-amino-propil)-2-aza-8,8-dietil-8-germánspiro[4,5]dekán; N-(3-dimetil-amino-propil)-2-aza-8,8-dipropil-8-germánspiro[4,5]dekán; és a N-(3-dimetil-amino-propil)-2-aza-8,8-dibutil-8-germánspiro[4,5]dekán.

Tenoso és munkatársai a 4 654 333 számú, 1987. március 31-én engedélyezett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban módszert írnak le a sclerosis multiplex kezelésére; ennek értelmében egy ilyen betegségben szenvedő egyénnek a sclerosis multiplex kezelése szempontjából hatásos mennyiségű spirogermánium származékot adagolnak, például az alábbi hatóanyagok valamelyikét: N-(3-dimetil-amino-propil)-2-aza-8,8-dimetil-8-germánspiro[4,5]dekán; N-(3-dimetil-amino-propil)-2-aza-8,8-dietil-8-germánspiro[4,5]dekán; N-(3-dimetil-amino-propil)-2-aza-8,8-dipropil-8-germánspiro[4,5]dekán; és az N-(3-dimetil-amino-propil)-2-aza-8,8-dibutil-8-germánspiro[4,5]dekán.

Rice és munkatársai [J. Heterocycl. Chem. 10, 731 (1973); a következőkben: Rice I.] ismertették az N-(2-dimetil-amino-propil)-8,9-dimetil-2-azaspiro[4,5]dekán, N-(2-dimetil-amino-propil)-8,8-dimetil-2-azaspiro[4,5]dekán, N-(3-dimetil-amino-propil)-9,9-dimetil-3-azaspiro[5,5]undekán és az N-(3-dimetil-amino-propil)-9,9-dietil-3-azaspiro[5,5]undekán szintézisét. Rice I. közleménye megállapította, hogy ezek az aminvegyületek jelentősen gátolták emberi ráksejtek növekvését szövettenyésztésben. A Rice I. közleményben nem ismertették és nem is javasolták a fenti aminvegyületek ízületi gyulladás elleni hatását vagy e hatás terápiás alkalmazását.

Rice és munkatársai [J. Heterocycl. Chem. 10, 737 (1973); a következőkben: Rice II.] közölték az N-(2-dimetil-amino-propil)-8,8-dimetil-8-szila-2-azaspiro[4,5]dekán és az N-(3-dimetil-amino-propil)-9,9-dimetil-9-szila-3-azaspiro[5,5]undekán szintézisét, és megállapították, hogy az ilyen vegyületek biológiai kiértékelése során szövetkultúrában tenyésztett emberi ráksejtek

elleni citotoxikus hatást figyeltek meg. A Rice II. közleményben nem ismertették e vegyületek ízületi gyulladás elleni hatását, és nem is javasolták e hatás vizsgálatát.

- 5 Rice és munkatársai az 1966. június 14-én engedélyezett 3 256 277 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (a következőkben: Rice III.) igényelték az (A) általános képletű vegyületeket – ahol
- 10 A jelentése legalább öttagú gyűrű, amelyben az R<sup>1</sup>-et kivéve a gyűrűt alkotó atomok szénatomok;
- R<sup>1</sup> jelentése oxigén- vagy kénatom;
- X jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, kis tagszámú cikloalkil- vagy monokarbociklusos aril-
- 15 csoport;
- B öt- vagy hattagú telített gyűrűt jelent, amelyben a gyűrűt alkotó atomok a nitrogénatom kivételével szénatomok;
- Y jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilén- vagy al-
- 20 kénilén-csoport;
- n értéke 0 vagy 1; és
- R jelentése rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, kis tagszámú cikloalkil-, kis tagszámú cikloalkenil-csoport, rövid szénláncú alkil-amino-, di(rövid szénláncú alkil)-amino-, rövid szénláncú alkenil-amino-, di(rövid szénláncú alkenil)-amino-
- 25 csoport, telített heterociklusos csoport, így morfolino-, piperidino-, pirrolidino-, piperazino-, tetrahidrofuril-csoport, valamint ezek rövid szénláncú alkil- vagy alkenil-csoporttal szubsztituált származékai, monokarbociklusos aril-csoport, naftil-, piridil-, kinolil-, furil-, vagy rövid szénláncú alkoxi-csoport – valamint e vegyületek nemtoxikus savaddíciós sóit és nemtoxikus kvaterner sóit.

- 35 A Rice III. közleményben megállapították, hogy e vegyületek farmakológiai hatást fejtenek ki az idegrendszerre, valamint a kardiovaszkuláris rendszerre (szív- és érrendszerre). A Rice III. közleményben nem ismertették e vegyületek ízületi gyulladás elleni hatását, és nem is javasolták e hatás vizsgálatát.

- 40 Rice és munkatársai az 1966. november 1-jén engedélyezett 3 282 947 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (a következőkben Rice IV.) igényelték a (B) általános képletű vegyületeket – ahol az R és R<sup>1</sup> azonosak vagy különbözőek, és jelentésük: hidrogénatom; rövid szénláncú alkil-csoport; piridil-(rövid szénláncú alkil)- vagy fenil-(rövid szénláncú alkil)-csoport; di(rövid szénláncú alkil)-amino-(rövid szénláncú alkil)-csoport; vagy hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-csoport.

- 50 A Rice IV. közleményben megállapították, hogy e vegyületek értékes közbenső termékek, és – közelebből meg nem határozott – farmakológiai hatást mutatnak. A Rice IV. közleményben nem ismertették ezeknek az aminvegyületeknek ízületi gyulladás elleni hatását, és nem is javasolták e hatás vizsgálatát.

- 55 Rice és munkatársai [J. Med. Chem. 6, 388 (1963); a következőkben Rice V.] ismertették N-(dialkil-amino-alkil)-azaspiroalkánok kiterjedt vegyületcsoportjának előállítását, és e csoportnak jelentős (közelebből

meg nem határozott) farmakológiai hatását figyelték meg; közölték továbbá, hogy különösen jelentős e vegyületcsoport egyes tagjainak [például a 3-(3-dimetil-amino-propil)-9-terc-butil-3-azaspiro[5,5]undekánnak] a gátló hatása ráksejtek növekedésére szövettanészetben, és említést tettek emberi ráksejtekre kifejtett klinikai hatásairól. A Rice V. közleményben nem ismertették e vegyületek ízületi gyulladás elleni hatását, és nem is javasolták e hatás vizsgálatát.

Rice és munkatársai [J. Heterocycl. Chem. 1, 125 (1964): a következőkben: Rice VI.] ismertették különböző szimmetrikus és aszimmetrikus szerkezetű 3,9-diazaspiro[5,5]undekán-származékok szintézisét. A Rice VI. közleményben e vegyületek semmiféle biológiai hatását nem ismertették, és hatástani vizsgálatukat sem javasolták.

Rice és munkatársai az 1974. július 23-án engedélyezett 3 825 546 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (a következőkben: Rice VII.) igényelték a (C) általános képletű vegyületeket – ahol  $R^1$  és  $R^2$  azonosak vagy különbözőek, és jelentésük 1–4 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése szilícium- vagy germániumatom;

A és  $A^1$  azonosak vagy különbözőek, de jelentésük metilén- vagy karbonilcsoport;

n értéke 0 vagy 1;

B jelentése metilcsoport, ha n értéke 1; és B jelentése A jelentésével azonos, ha n értéke 0;

$R^3$  jelentése alkilén- vagy alkenilcsoport;

y értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6, ha  $R^3$  jelentése alkilén-csoport; és y értéke 3 vagy 4, ha  $R^3$  alkilén-csoportot jelent;

$R^4$  és  $R^5$  azonosak vagy különbözőek, és jelentésük: 1–4 szénatomos alkilcsoport; 3–4 szénatomos alkenilcsoport vagy  $R^4$  és  $R^5$  azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, morfolino-, pirrolidino-, piperidino-, vagy (1–4 szénatomos alkil)-piperazino-csoportot is alkothat, ahol a piperazingyűrűhöz az 1–4 szénatomos alkilcsoport a terminális nitrogénjéhez kapcsolódik.

A Rice VII. közleményben megállapították, hogy a (C) általános képletű vegyületek bisz-kvaterner sói antihipertenzív hatással rendelkeznek, és kutyákon és más állatokon végzett vizsgálatok során különösen erős ganglionbénító hatást fejtenek ki. A Rice VII. közleményben nem ismertették e vegyületek ízületi gyulladás elleni hatását, és nem is javasolták e hatás vizsgálatát.

Sanwa az 1986. július 2-án publikált 0 186 505 számú európai közzétételi iratban olyan készítményt igényelt, amely a (D) általános képletű vegyületeket – ahol n értéke 1 vagy 1-nél nagyobb egész szám;

R jelentése hidrogénatom; alkilcsoport;  $-CO_2H$  csoport,  $-CO_2R'$  csoport; fenilcsoport; (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport; és

$R'$  rövidszénláncú alkilcsoportot jelent –

valamint egy nagymolekulájú, gyógyászati hatású anyagok hordozására alkalmas vivőanyagot tartalmaz.

Sanwa közölte, hogy e vegyületek nem fejtenek ki immunitást elősegítő hatást, azonban immunitást szabályozó és beállító hatással rendelkeznek.

DiMartino és munkatársai [J. Pharm. Exp. Ther. 236, 103 (1986)] közölték, hogy a spirogermánium a szupresszor sejtekre indukáló (aktiváló) hatást fejt ki.

Badger és munkatársai [Immunopharmacol. 10, 210 (1985)] leírták, hogy spirogermániummal kezelt, normális patkányokban szupresszor sejtek képződtek.

Az Australian National University a WO 85/05031 számú PCT közrebocsátási iratban (amelyet 1985. november 21-én publikáltak) módszert ismertett állatok immunválaszának módosítására vagy gátlására (elnyomására). E módszer abban áll, hogy az állatnak legalább egy amfifil anyag hatásos mennyiségét adagolják, amely a sejtfelülettel kölcsönhatásba lépve képes a sejt felületi sajátosságait módosítani, és ezáltal egy antigénnek az így módosított sejt által történő felismerését meggátolni vagy módosítani. Ez az amfifil anyag előnyösen egy kationos felületaktív szer (nedvesítőszer), például kettős láncú, kvaterner ammónium-típusú vegyület.

A Geschickter Fund. az 1963. július 26-án publikált 929 739 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban közölte az (E) általános képletű vegyületeket – ahol A jelentése legalább 5 szénatomos monociklusos vagy biciklusos, szénatomokból felépülő gyűrű;

X jelentése egy vagy több hidrogénatom, alkil- vagy alkoxi-csoport;

n értéke 0 vagy 1;

$R^1$  jelentése 2–6 szénatomos alkilén-csoport (alkilén-lánc) vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált 2–6 szénatomos alkilén-csoport, ahol a hidroxilcsoportot bármelyik nitrogénatomhoz képest legalább B-helyzetben van; és

$R^2$  jelentése dialkil-csoport, amelyben az alkilcsoportok 1–6 szénatomosak; vagy alkilén-csoport, amely azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy morfolin-, piperidin-, pirrolidin- vagy piperazingyűrűs csoportot vagy 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált morfolin-, piperidin-, pirrolidin- vagy piperazincsoportot is alkothat –

40 valamint a fenti vegyületek nemtoxikus savaddíciós sóit. A fentebb idézett bejelentésben konkrétan ismertették az N-(3-dimetil-amino-propil)-9-terc-butil-3-azaspiro[5,5]undekánt. Közölték továbbá, hogy ezek a vegyületek az idegrendszerre és a kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett farmakológiai aktivitásuk következtében hasznos hatóanyagok.

Mindezek alapján a jelen találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új vegyületek, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik, hidrátjaik és szolvátjaik előállítására.

Az (I) képletben

n értéke 3, 4, 5, 6 vagy 7;

m értéke 1 vagy 2;

$R_1$  és  $R_2$  azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az  $R_1$ -ben és  $R_2$ -ben jelen lévő összes szénatomok száma 4-től 10-ig terjed; valamint

$R_1$  és  $R_2$  együttesen 3–7 szénatomos, gyűrűs alkilcsoportot is képezhetnek;

$R_3$  és  $R_4$  azonosak vagy különbözőek és jelentésük hidrogénatom, egyenes szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport; valamint

$R_3$  és  $R_4$  együttesen 4–7 szénatomos gyűrűs alkilcsoportot is képezhetnek, azzal a megkötéssel, hogy:

ha  $R_1$  és  $R_2$  etilcsoportot,  $R_3$  és  $R_4$  metilcsoportot jelent, és  $m$  értéke 1 vagy 2, akkor  $n$  értéke 3-tól különböző; valamint ha  $R_1$  hidrogénatomot,  $R_2$  terc-butil-csoportot,  $R_3$  és  $R_4$  metilcsoportot jelent, és  $m$  értéke 1 vagy 2, akkor  $n$  értéke 3-tól különböző; és

ha  $R_2$  hidrogénatomot,  $R_1$  terc-butil-csoportot,  $R_3$  és  $R_4$  metilcsoportot jelent, és  $m$  értéke 2, akkor  $n$  értéke 3-tól különböző.

A jelen találmány olyan gyógyászati készítmények előállítására is vonatkozik, amelyek hatóanyagként egy (I) általános képletű új vagy ismert vegyületet – ahol  $n$  értéke 3, 4, 5, 6 vagy 7;

$m$  értéke 1 vagy 2;

$R_1$  és  $R_2$  azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az  $R_1$ -ben és  $R_2$ -ben jelen lévő összes szénatomok száma 4-től 10-ig terjed; vagy

$R_1$  és  $R_2$  együttesen 3–7 szénatomos, gyűrűs alkilcsoportot is képezhet;

$R_3$  és  $R_4$  azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom vagy egyenes szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport; valamint

$R_3$  és  $R_4$  együttesen 4–7 szénatomos gyűrűs alkilcsoportot is képezhet –

vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját, hidrátját vagy szolvátját gyógyászati szempontból

elfogadható vivőanyaggal vagy hígítószerrel összekeverve tartalmazzák.

A találmány révén lehetővé válik módszer kialakítására immunmodulációra szoruló állat kezelésére. E módszer abban áll, hogy egy ilyen állatnak egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának, hidrátjának vagy szolvátjának hatásos mennyiségét adagoljuk.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületeket az alábbi táblázatban soroltuk fel. Különösen előnyös az 1. táblázatban bemutatott 02. számú vegyület.

A területen jártas szakember számára a gyógyászati szempontból elfogadható sók és előállításuk jól ismert. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható előnyös sói például a hidrokloridok, dihidrokloridok, citrátok, maleátok, laktátok, hidrobromidok és szulfátok. Különösen előnyösen a dihidrokloridok.

Az (I) általános képletű vegyületek hidrátokat és szolvátokat képezhetnek. A területen jártas szakember számára jól ismert, hogy töltést viselő vegyületek vízzel érintkezve hidrátokat képezhetnek; ugyanígy a megfelelő szerves oldószerrel koncentrált oldatban szolvátokat alkothatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását az alábbiakban példákban írjuk le. Az (I) általános képletű vegyületek immunmódosításra (immunmodulációra) szoruló állatok – beleértve emberek – kezelésére alkalmazhatók. Az immunmódosító hatást az adjuvánssal kiváltott ízületi gyulladás (adjuváns artritisz) vizsgálati modelljével patkányokon igazoltuk; eredményeinket az 1. táblázatban összegeztük. A szupresszor sejtek aktivitására vonatkozó mérési eredményeinket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

#### 1. táblázat

Az (I) általános képletű vegyületek hatása az adjuvánssal kiváltott ízületi gyulladás modelljén

| (a) | m | n | $R_1$                                                                  | $R_2$                                          | $R_3$         | $R_4$         | b    | c  |
|-----|---|---|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------|---------------|------|----|
| 01. | 1 | 3 | $\text{CH}_3\text{CH}_2$                                               | $\text{CH}_3\text{CH}_2$                       | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 0,57 | 30 |
| 02. | 1 | 3 | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$                                    | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$            | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 1,35 | 30 |
| 03. | 1 | 3 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$                                | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$        | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 0,88 | 30 |
| 04. | 1 | 3 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$                                | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$        | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 0,41 | 30 |
| 05. | 1 | 3 | $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$                                         | $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$                 | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 0,97 | 30 |
| 06. | 2 | 3 | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$                                    | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$            | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 0,90 | 30 |
| 07. | 1 | 3 | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$                                    | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$            | H             | H             | 1,52 | 30 |
| 08. | 1 | 3 | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$                                    | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$            | $\text{CH}_3$ | H             | 1,02 | 30 |
| 09. | 1 | 3 | $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}$                         | $\text{CH}_3$                                  | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 1,27 | 30 |
| 10. | 1 | 3 | $\text{CH}_3$                                                          | $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}$ | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 2,84 | 60 |
| 11. | 1 | 3 | $\text{CH}_3\text{CH}_2$                                               | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$        | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 1,15 | 15 |
| 12. | 1 | 3 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$                                | $\text{CH}_3\text{CH}_2$                       | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 4,00 | 30 |
| 13. | 1 | 3 | H                                                                      | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2$        | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 0,78 | 30 |
| 14. | 1 | 3 | H                                                                      | ciklohexil                                     | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 0,98 | 30 |
| 15. | 1 | 3 | H                                                                      | $(\text{CH}_3)_3\text{C}$                      | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 0,31 | 30 |
| 16. | 1 | 3 | $(\text{CH}_3)_3\text{C}$                                              | H                                              | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 0,90 | 30 |
| 17. | 1 | 3 | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ |                                                | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | 1,70 | 60 |

| (a) | m | n | R <sub>1</sub>                                  | R <sub>2</sub>                                  | R <sub>3</sub>                                                     | R <sub>4</sub>                  | b    | c  |
|-----|---|---|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|----|
| 18. | 1 | 3 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                                    | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | 1,42 | 30 |
| 19. | 1 | 3 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> - |                                 | 1,89 | 30 |
| 20. | 1 | 4 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                                    | CH <sub>3</sub>                 | 0,45 | 30 |
| 21. | 1 | 5 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                                    | CH <sub>3</sub>                 | 0,82 | 30 |
| 22. | 0 | 6 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                                    | CH <sub>3</sub>                 | 1,28 | 30 |
| 23. | 1 | 7 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                                    | CH <sub>3</sub>                 | 1,57 | 30 |
| 24. | 1 | 3 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                 | 1,03 | 30 |
| 25. | 1 | 6 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                 | 0,63 | 30 |
| 26. | 1 | 6 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> - |                                 | n.v. |    |
| 27. | 1 | 3 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                 | -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                                 | n.v. |    |
| 28. | 1 | 3 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                 | -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> - |                                 | n.v. |    |
| 29. | 1 | 3 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                                    | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | n.v. |    |

n.v. jelentése: nem vizsgáltuk

(a) jelentése: a vegyület sorszáma

b) jelentése: a jobb talp ödémájának %-os gátlása patkányon (a 16. napon) spirogermániumhoz (d, e) viszonyítva

c) jelentése: dózis mg/kg-ban

#### d) A teszt (vizsgálati módszer) végrehajtása/módosítása

Az adjuváns artritiszt (ízületi gyulladást) úgy váltottuk ki, hogy egyszeri alkalommal a patkány bal hátsó talpába bőr alá (intradermálisan) fehér paraffinolajban szuszpendált 0,76 mg M. butyricum-ot fecskendeztünk. Az állatnak ez a talpa gyulladtá vált (térfogata megnövekedett), és legnagyobb méretét 3–5 nap alatt érte el (primer, elsődleges károsodás). E kezdeti időszakban az állatok testtömegszaporulata csökkent. Az adjuváns artritisz (szekunder, másodlagos károsodás) mintegy 10 nap elmúltával jelentkezett, jellemzően úgy, hogy az állatnak a nem kezelt jobb hátsó talpa gyulladássá vált, testtömege csökkent, és a kezelt hátsó talpának a térfogata tovább növekedett.

A vizsgálati vegyületeket naponta adagoltuk az adjuváns befecskendezésének napjától kezdve: vagy 17 napon át, a 4., 5., 11. és 12. napok kivételével 11 egymást követő napon át; vagy 17 egymást követő napon át. A hatóanyag aktivitását az elsődleges károsodással szemben (3. nap a baloldali talpon) és a másodlagos károsodással szemben (17. nap a jobboldali talpon) úgy határoztuk meg, hogy összehasonlítottuk a talp térfogatát az artritiszes, de csak vívőanyaggal kezelt kontrollcsoport talptérfogatával. A hátsó talpak térfogatát úgy mértük, hogy a talpat higanyval vagy vízzel töltött edénybe merítettük, és mértük a térfogatkülönbséget.

#### e) A szignifikáns (jelentős) aktivitás meghatározása (definíciója)<sup>(\*)</sup>

E vegyületnek akkor tulajdonítottunk artritisz elleni hatást, ha a gyulladt hátsó talp térfogatát statisztikai szempontból szignifikánsan ( $p < 0,05$ ), azaz legalább 30%-kal, és/vagy a kezelt csoportok artritiszes pontszámát (súlyosságát) az artritiszes kontrollállatokhoz viszonyítva statisztikailag szignifikánsan, legalább 30%-kal csökkentette.

A szignifikáns különbség szintjét a kezelt és kontrollcsoportok között a Student-féle „t” próbával határoztuk meg. A 0. naptól kezdve statisztikusan hasonlítottuk össze a testtömegváltozásokat is az artritiszes kontrollcsoportéhoz képest. A viszonylagos hatékonyság értékét (profilját) úgy kaptuk meg, hogy az (I) általános képletű vegyület 16. napon a jobb talpon kifejtett százalékos gátló hatását osztottuk a spirogermánium 16. napon kifejtett gátló hatásának százalékos értékével. Megjegyezzük, hogy egyes kísérletekben a spirogermánium (rövidítve: SG) helyett standardként az 1. táblázatban bemutatott 02. sorszámú vegyületet alkalmaztuk; ez utóbbi vegyület a patkány adjuváns artritisz modelljén 1,35-ször hatásosabb az SG-nál. Ennek alapján valamennyi vegyület hatását úgy vonatkoztattuk az SG-ra, hogy ezzel a faktorral beszoroztuk.

#### 2. táblázat

Az (I) általános képletű vegyületek által kiváltott szupresszor sejtaktivitás<sup>(c)</sup>

| A vegyület sorszáma <sup>(a)</sup> | Dózis (mg/kg) | Szupresszor sejtaktivitás (b) |
|------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| 01.                                | 30            | 88                            |
| 02.                                | 30            | 172                           |
| 03.                                | 30            | 176                           |
| 04.                                | 7,5           | 118                           |
| 05.                                | 30            | 162                           |
| 06.                                | 30            | 158                           |
| 07.                                | 30            | 217                           |
| 08.                                | 15            | 67                            |
| 09.                                | 30            | 132                           |
| 10.                                | 30            | 112                           |
| 11.                                | 15            | 139                           |
| 12.                                | 15            | 172                           |

| A vegyület sorszáma <sup>(a)</sup> | Dózis (mg/kg) | Szupresszor sejt-aktivitás (b) |
|------------------------------------|---------------|--------------------------------|
| 13.                                | 15            | 96                             |
| 14.                                |               | n.v.                           |
| 15.                                |               | n.v.                           |
| 16.                                |               | n.v.                           |
| 17.                                |               | n.v.                           |
| 18.                                | 30            | 201                            |
| 19.                                | 30            | 241                            |
| 20.                                | 30            | 178                            |
| 21.                                | 30            | 177                            |
| 22.                                | 15            | 141                            |
| 23.                                | 30            | 146                            |
| 24.                                | 30            | 139                            |
| 25.                                | 30            | 24                             |
| 26.                                | 30            | 22                             |
| 27.                                | 30            | 77                             |
| 28.                                | 30            | 64                             |
| 29.                                | 30            | 83                             |

n.v. jelentése: nem vizsgáltuk

a) jelentése: a vegyület szerkezete az 1. táblázatban található.

b) jelentése: a szupresszor sejtaktivitást a következő módon számítottuk. A szupresszív (gátló) hatás százalékos értékét (függő változóként) görbében ábrázoltuk a szupresszor sejtek száma „e” alapú logaritmusának (független változó) a függvényében, és a görbe alatti terület (AUC), amelyet ennek a görbének az egyes pontjai írtak körül, a trapezoid szabály segítségével határoztuk meg. A trapezoid szabály értelmében az AUC értékét úgy kaptuk meg, hogy összegeztük azon trapezoidok területét, amelyek csúcspontjait a független változó szomszédos értékei és a függő változó ennek megfelelő értékei határozták meg. Az összes adatokat spirogermániumra (SG-ra) vonatkoztattuk. Egyes kísérleteinkben az 1. táblázat 2. sorszámu vegyületét alkalmaztuk standardként az SG helyett. A 2. számú vegyület a szupresszor sejtmodellel 1,72-szer hatásosabb, mint az SG. Ennek alapján valamennyi vegyület hatását úgy vonatkoztattuk az SG-ra, hogy ezzel a faktorról beszoroztuk (azaz: SG = 100; 2. számú vegyület = 172).

c) Az (I) általános képletű vizsgálati vegyületek szupresszor sejt-generáló képességét Badger és munkatársai módszerével vizsgáltuk [Immunopharmacology, 10, 201 (1985)]. A módszert röviden az alábbiakban foglaljuk össze. Beltenyésztésű, hím Lewis-patkányokat (beszerzési helyük: Charles River Breeding Laboratories, Wilmington, MA, USA) vízen és standardizált patkánytápon tartottunk, és 6–8 hetes korukban (amikor testtömegük 160–180 g-ot ért el) alkalmaztuk kísérleteinkhez.

Egy adott kísérleten belül mindig azonos korú, tör-

zsű és nemű patkányokat alkalmaztunk. A kísérletek során a Konkanavalin A-t (rövidítve: Con A) (beszerzési helye: Pharmacia Fine Chemicals, Piscataway, NJ) RPMI–1640-ben (Flow Laboratories, Rockville, MO) oldottuk, amelyet penicillinnel, streptomocinnel és L-glutaminnal, valamint 10% hővel (56 °C hőmérsékleten 30 percig) inaktivált borjúmagzatszérummal egészítettük ki. A következőkben a közeget RPMI–10-nek jelöljük. In vivo kezelés céljára a vegyületeket 0,5%-kal tragakantoldatban oldottuk, és naponta egyszer, orálisan adagoltuk. Az (I) általános képletű vegyületekkel kezelt állatokból származó lépsejteket  $5 \times 10^6$ /ml koncentrációban RPMI–10-zel elegyítettük. A szupresszor sejtek meghatározásának a céljából társenyészeteket létesítettünk úgy, hogy előbb a feltételezett szupresszor sejteket változó számban ( $0,5 \times 10^5$ -től  $5 \times 10^5$ -ig terjedő számban) 100 µl RPMI–10-zel elegyítve kerekaljú mikrotitráló (96 üreges) lemezek üregeibe helyeztük. Ezeket a sejteket  $^{137}\text{Cs}$  sugárforrásból származó 200 Rad dózissal besugároztuk egy Gamma cell 40 tartóedényben. E tenyészetekhez  $5 \times 10^5$  normális sejtet és optimális koncentrációban (5 µg/ml) Con A-t adtunk, és 200 µl végtérfogatra egészítettük ki. A sejttenyészeteket 37 °C hőmérsékleten 5% szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában 72 órán át inkubáltuk, majd a tenyésztés utolsó 16 órája során  $0,5 \mu\text{Ci } ^3\text{H}$ -timidinnel kezeltük (fajlagos aktivitása 1,9 Ci/mmol, beszerzési helye: Schwarz/Mann, Orangeburg, NY.). Ezután a sejteket automatizált, több mintát gyűjtő eszközzel összegyűjtöttük, és a sejtek radioaktivitását Beckman-féle folyadékszcintillációs műszerben mértük. A szupresszív aktivitást úgy határoztuk meg, hogy a kezelt sejtet tartalmazó társenyészetek cpm-értékét (percenkénti beütéseinek számát) a kezelt sejtek percenkénti beütéseinek számával (cpm-értékével) hasonlítottuk össze a Student-féle „t” próba alkalmazásával.

A fenti 2. táblázatból látható, hogy több (I) általános képletű vegyület in vivo szupresszor sejteket termelő (kialakító) hatással rendelkezik. A „szupresszor sejteket termelő hatáson” azt értjük, hogy a vegyület szupresszor sejtekéhez hasonló aktivitást vált ki: például olyan sejtét, amely képes egy normális sejt immun-tevékenységét gátolni in vitro társenyészeti kísérletben Rich és Pierce leírása szerint [J. Exp. Med. 137, 649 (1973)]. Kezelt állatokból származó lépsejteket alkalmaztunk különböző koncentrációkban. A szupresszor sejtek képesek voltak a vegyes limfocita-reakciók, valamint antitest-szintézis és a késleltetett típusú túlérzékenységi válaszok gátlására.

A fentiek alapján a találmány olyan gyógyászati készítmények előállítására is vonatkozik, amelyek egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét gyógyászati szempontból elfogadható vívőanyaggal vagy hígítószerrel összekeverve tartalmazzák.

Az (I) általános képletű vegyületeket a szokásos adagolási formákban (dózisformákban) alkalmazzuk. E dózisformákat úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános

képletű vegyület („aktív komponens”, „hatóanyag”) hatásos mennyiségét – azaz az immunmoduláció szempontjából hatásos mennyiségét – a gyógyszerkészítésben általában alkalmazott vivőanyagokkal vagy hígítószerekkel ismert módon kombináljuk. Ennek az eljárásnak a során – a készítmény kívánt típusának megfelelően – a komponenseket összekeverhetjük, granulálhatjuk, és például tablettákká préselhetjük, vagy oldattá alakíthatjuk.

Gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagként szilárd vagy folyékony anyagokat alkalmazhatunk. E célra alkalmas szilárd anyag például a laktóz, terra alba, szacharóz, talkum, zselatin, akácmézga, agar-agar, pektin, magnézium-sztearát és a sztearinsav. E célra alkalmas, folyékony anyag például a cukorszirup, mogyoróolaj, olívaolaj és a víz. A vivőanyag vagy a hígítószer jól ismert, késleltető hatású anyagot is tartalmazhat, ilyenek például: a gliceril-monosztearát vagy gliceril-disztearát önmagában vagy valamilyen viasszal együtt, valamint az etil-cellulóz, (hidroxipropil)-metil-cellulóz, metil-metakrilát.

Az (I) általános képletű vegyületeket számos típusú gyógyszerformává alakíthatjuk. Amennyiben szilárd vivőanyagot alkalmazunk, akkor a készítményt például tablettázhatjuk, por- vagy pelletformában keményszelatin-kapszulába vagy tasakokba helyezhetjük. A szilárd vivőanyag mennyisége széles határok között változtatható, előnyösen körülbelül 25 mg-tól körülbelül 1 g-ig terjed. Ha folyékony vivőanyagot alkalmazunk, akkor a készítményt szirup, emulzió, lágyzselatin-kapszula, steril, befecskendezhető (injekciós) oldat vagy szuszpenzió alakjában ampullában vagy fiolában szerelhetjük ki, vagy nemvizes, folyékony halmazállapotú szuszpenzióvá formálhatjuk.

Stabilis, vízben oldható adagolási forma előállításának céljából egy (I) általános képletű vegyület gyógyászati szempontból elfogadható sóját szerves vagy szervetlen sav vizes oldatában – például 0,3 mólos borostyánkősav – vagy előnyösen citromsavoldatban – oldjuk. Ha nem áll rendelkezésünkre oldható sóforma, akkor az (I) általános képletű vegyületet megfelelő társoldószerben vagy azok keverékeiben oldjuk. Ilyen társoldószerrek például (bármilyen korlátozás nélkül): az alkohol, propilénlikol, polietilénlikol 300, poliszorbát 80, glicerín, amelyeket az összetérfogatra vonatkoztatva 0–60% koncentrációban alkalmazunk.

A parenterális adagolási egység a hatóanyagot előnyösen körülbelül 0,1 mg-tól körülbelül 500 mg-ig terjedő mennyiségben tartalmazza. Az orálisan (szájon át) alkalmazható adagolási egység a hatóanyagot előnyösen körülbelül 1 mg-tól körülbelül 1000 mg-ig terjedő mennyiségben tartalmazza.

Valamennyi (I) általános képletű vegyület immunmoduláló hatást fejt ki állatokon – beleértve az embert is – ha ezeket a vegyületeket egy immunmódosításra szoruló állatnak adagoljuk a találmányi leírás szerint. „Immunmoduláló szeren” („immunmódosító hatóanyagon”) azt értjük, hogy az (I) általános képletű vegyületek képesek immunválaszt (immun szuppresszió) kiváltására, a szuppresszor-sejt-szerű aktivitás indukció-

ja (előidézése, kiváltása) útján (amint ezt bizonyítja a 2. táblázatban bemutatott, szupresszor sejt-tesztben igazolt aktivitásuk), és/vagy annak alapján, hogy statisztikai szempontból szignifikánsan csökkentik az immunrendszer válaszával közvetített (mediált) gyulladásos folyamatot, mint az adjuvánssal indukált aritisz tesztben megnyilvánuló másodlagos károsodást (lásd az 1. táblázatot). Az immunmoduláló hatóanyagok javasolhatók az alábbi kóros állapotok (betegségek) terápiás kezelésére (az alábbi felsorolás azonban nem jelent korlátozást):

reumatoid ízületi gyulladás,  
szisztémás lupus erythematosus,  
multiplex (többszörös) szklerózis,  
átültetett szerv (transzplantátum) akut kivetése,  
súlyos izomgyengeség,  
súlyosbodó szisztémás szklerózis,  
többszörös mielóma,  
atopikus bőrgyulladás,  
hiperimmunoglobulin,  
a hepatitis B antigén által előidézett negatív, krónikus, aktív májgyulladás,  
Hashimoto-féle pajzsmirigygyulladás,  
brucellózis („familial Mediterranean fever”),  
Graves-betegség,  
autoimmun hemolitikus vérszegénység,  
elsődleges epecirrózis és  
vastagbélgyulladás.

A találmány révén lehetővé válik az (I) általános képletű vegyületek használata immunmodulációra szoruló (állatok – beleértve embereket – és más) emlősök kezelésére. E kezelési mód abban áll, hogy egy ilyen állatnak egy (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának, hidrátjának vagy szolvátjának hatásos mennyiségét adagoljuk. A „kezelésen” mind megelőző (profilaktikus), mind terápiás kezelést értünk. Az (I) általános képletű vegyületeket az immunmodulációs kezelésre szoruló állatnak olyan mennyiségben adagoljuk, amely elegendő arra, hogy az immunmoduláció a megelőzés vagy a terápiás kezelés szempontjából hatásos legyen. Az (I) általános képletű vegyületeket az állatoknak a szokásos adagolási formákban (gyógyszerformákban) adagolhatjuk, amelyeket úgy állítunk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal vagy hígítószerrel ismert módon összekeverünk. A területen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyag vagy hígítószer formáját és jellegét az alkalmazott hatóanyag mennyisége, a célzott adagolási mód és egyéb, jól ismert változók szabják meg.

Az (I) általános képletű vegyületeket orálisan, parenterálisan, belégzéssel (inhalációval) vagy helyileg (topikusan) adagolhatjuk. Parenterális alkalmazáson értjük az intravénás, intramuszkuláris, szubkután, rektális (végbélen át történő), hüvelyen át történő és intrapertoneális adagolást. Parenterális alkalmazás esetén általában a szubkután vagy intramuszkuláris adagolás előnyös. A parenterális adagolás esetén a hatóanyagot naponta előnyösen körülbelül 0,1 mg-tól körülbelül 1000 mg-ig terjedő mennyiségben alkalmazzuk; orális

adagolás esetén naponta előnyösen körülbelül 1 mg-tól körülbelül 2000 mg-ig terjedő mennyiségben alkalmazzuk a hatóanyagot.

Az (I) általános képletű vegyületek belégzés (inhalálás) útján is alkalmazhatók. Az „inhaláláson” orron vagy szájon át történő belégzéssel végzett adagolást értünk. Ilyen adagolás céljára megfelelő forma például az aeroszol vagy a meghatározott dózist kibocsátó belégzőkészülék, amelyek ismert módon állíthatók elő. Inhalálás esetében naponta előnyösen körülbelül 10 mg-tól körülbelül 100 mg-ig terjedő mennyiségben alkalmazzuk az (I) általános képletű hatóanyagot.

Az (I) általános képletű vegyületek topikusan is adagolhatók. Ebben az esetben az (I) általános képletű vegyület (hatásos komponens, hatóanyag) topikus adagolás során terápiás hatás kiváltásához szükséges mennyisége természetesen a választott, hatóanyagtól, a gyulladásos állapot jellegétől és súlyosságától, a kezelésre szoruló állattól függ, végeredményben azonban az orvos döntése szabja meg. Topikus adagolás esetén az (I) általános képletű hatóanyag immunmoduláló adagja célszerűen 1 testtömeg-kg-ra vonatkoztatva 1,5 µg-tól 500 mg-ig terjed (bázisformára számítva), legelőnyösebben 5 µg és 25 mg között van, s ezek a mennyiségek naponta két vagy három alkalommal adagolhatók. A bőr felületére minden kezelés során 1 µg-tól néhány mg-ig terjedő mennyiségben, előnyösen 10–100 µg mennyiségben visszük fel a hatóanyagot.

Topikus adagoláson nem-szisztémás adagolást értünk; ennek során az (I) általános képletű hatóanyagot külsőleg visszük fel a felbőrre, a szájüregbe; vagy a hatóanyagot a fülbe, szembe vagy orrba vagy más olyan helyre csepegtetjük, ahol a hatóanyag jelentős mértékben nem kerül a vérkeringésbe. Szisztémás alkalmazáson orális, intravénás, intraperitoneális és intramuszkuláris adagolást értünk.

Jóllehet a hatóanyag önmagában, mint vegyszer is adagolható, előnyösen gyógyászati készítménnyé alakítjuk. Topikus adagolás esetében a hatóanyag a készítmény 0,001–10 tömeg%-át, például 1–2 tömeg%-át teheti ki, bár koncentrációja a készítményben 10 tömeg%-ot is elérhet; előnyösen azonban a készítménynek legfeljebb 5 tömeg%-a, még előnyösebben 0,1–1 tömeg%-a.

A találmány szerinti eljárással előállított, állatorvosi vagy humán célra alkalmazható topikus készítmények a hatóanyagot egy vagy több, gyógyászati szempontból elfogadható vívőanyaggal és adott esetben egy vagy több, más terápiás hatású anyaggal együttesen tartalmazzák. A „gyógyászati szempontból elfogadható” megjelölés azt jelenti, hogy a vívőanyag a készítmény többi komponensével összeegyeztethető (kompatibilis), és a gyógyászati készítmény befogadójára káros hatást nem fejt ki.

A topikális adagolásra alkalmazható készítmények folyékonyak vagy félfolyósak, és képesek a bőrön át arra a helyre hatolni, ahol a kezelésre szükség van. Ilyen készítmények például a linimentumok (híg kenőcsök), lemosóoldatok, krémek, kenőcsök és paszták; valamint a szem-, fül- és orrcseppek.

A találmány szerinti eljárással előállított cseppek

steril vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók, amelyeket úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot valamilyen baktericid és/vagy fungicid hatóanyag és/vagy valamilyen más, alkalmas tartósítószer és előnyösen felületaktív szer vizes oldatában oldjuk. Az így kapott oldatot szűrővel deríthetjük, majd megfelelő tartósítóedénybe visszük át, amelyet lezárunk, és autoklávozással vagy 90–100 °C hőmérsékleten 30 percig tartva sterilizáljuk. Eljárhatunk úgy is, hogy az oldatot szűrővel sterilizáljuk és aseptikus körülmények között helyezzük a tartóedénybe. A cseppkészítményekben baktericid és fungicid hatóanyagként például fenil-higany(II)-nitrátot vagy acetátot (0,002% koncentrációban), benzalkónium-kloridot (0,01% koncentrációban) vagy klórhexidin-acetátot (0,01% koncentrációban) alkalmazunk. Olajos oldat előállításánál oldószerként célszerűen például glicerint, hígított alkoholt és propilénlikolt használhatunk.

A találmány szerinti eljárással olyan öblítőszerkeket állíthatunk elő, amelyeket célszerűen például a bőrön vagy szemben alkalmazhatunk. A szemöblítőszer steril, vizes oldat lehet, amely adott esetben baktericid hatóanyagot is tartalmaz, és ugyanolyan módon állítható elő, mint a szemcseppek. A bőrfelületen alkalmazható öblítőszerkezetek vagy linimentumok (híg kenőcsök) olyan komponens is tartalmazhatnak, amely gyorsítja a száradást, és hűti a bőrt, ilyen anyagok például az alkohol és az aceton; és/vagy tartalmazhatnak nedvesedést megtartó szert is, amilyen például a glicerint; vagy valamilyen olajat, például ricinusolajat vagy arachisizolajat.

A találmány szerinti eljárással előállított krémek, kenőcsök és paszták félszilárd készítmények, amelyeket külsőleg alkalmazunk. Előállításukat úgy végezhetjük, hogy a finom eloszlású vagy poralakú hatóanyagot önmagában, vagy vizes vagy nemvizes folyadékkal készült oldatban vagy szuszpenzióban zsíros vagy nemzsíros alapanyaggal megfelelő gépi berendezésben összekeverjük. Ilyen alapanyagok lehetnek például: szénhidrogének, így a kemény, lágy vagy folyékony paraffin, méhviasz vagy valamilyen fémszappan; valamilyen mézga; természetes eredetű olaj, például mandula-, gabona-, arachisz-, ricinus- vagy olívaolaj; gyapjúzsír és származékai; vagy valamilyen zsírsav, például sztearinsav vagy olajsav valamilyen alkohollal, például propilénlikollal vagy makrogolokkal együttesen. A készítmény bármilyen alkalmas felületaktív szert, például anionos, kationos vagy nemionos nedvesítőszert, így szorbitán-észtereket vagy azok poli(oxi-etilén)-származékait tartalmazhatja. A készítményekben továbbá szuszpendálószer – például természetes eredetű gumyszerű anyagokat – cellulózszármazékokat vagy szervesetlen anyagokat, például kovásvásvéleket és egyéb komponenseket, például lanolint is alkalmazhatunk.

A tapasztalt szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek optimális mennyisége és egyes dózisainak adagolási rendje a kezelésre szoruló kóros állapot természetétől és súlyosságától, az adagolás formájától, módjától és helyétől, valamint a kezelésre szoruló állattól függ; és az optimális értékek a szokásos módszerekkel határozhatók meg. A jártas szakember szá-

mára magától értetődik, hogy az (I) általános képletű vegyület napi adagjainak a száma, valamint az adagolás napjainak összes száma a kezelést és adagolást meghatározó szokásos tesztek segítségével megállapítható.

Véleményünk szerint az adott területen jártas szakember a fentiekben részletezett leírást minden további részletezés nélkül, teljes egészében képes felhasználni.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen ismertetjük; a példák nem korlátozó jellegűek.

#### *Példák*

##### *I. Példák a készítmények előállítására*

###### *A. Példa*

###### *Kapszulázott készítmény előállítása*

A találmány értelmében kapszulázott készítményt úgy állítunk elő, hogy standardizált, kétrészes keményszelatin-kapszulába 50 mg (I) általános képletű poralakú hatóanyagot, 110 mg laktózt, 32 mg talkumot és 8 mg magnézium-sztearátot töltjük.

###### *B. Példa*

###### *Parenterálisan alkalmazható injekciós készítmény előállítása*

Injekciós célra alkalmazható gyógyászati készítményt a találmány szerint úgy állítunk elő, hogy 10 térfogat% propilénlikolt tartalmazó vízben keverés közben 1,5 tömeg% (I) általános képletű vegyületet oldunk, majd az így kapott oldatot szűrővel sterilizáljuk.

###### *C. Példa*

###### *Kenőcskészítmény előállítása*

A készítmény 1,0 g (I) általános képletű vegyületet és 100,0 g fehér, lágy paraffint tartalmaz.

Az (I) általános képletű vegyületet kis térfogatú vivőanyagban szuszpendáljuk, és fokozatosan bedolgozzuk a vivőanyag maradék tömegébe. Így lágy, homogén terméket kapunk. Az így nyert diszperziót öszszenyomható fémtubusba töltjük.

###### *D. Példa*

###### *Topikusan alkalmazható krém előállítása*

A készítmény 1,0 g (I) általános képletű vegyületet, 20,0 g Polawax GP 200 terméket, 2,0 g vízmentes lanolint, 2,5 g fehér méhviaszt, 0,1 g 4-hidroxi-benzoesav-metil-észtert és 100,0 g össztömeghez szükséges mennyiségű desztillált vizet tartalmaz.

A Polawax terméket, méhviaszt és lanolint összekeverve 60 °C-ra melegítjük, hozzáadjuk a 4-hidroxi-benzoesav-metil-észter oldatát, és nagy sebességű keveréssel homogenizáljuk. Ezután a hőmérsékletet 50 °C-ra hagyjuk csökkenni, a keverékhez hozzáadjuk az (I) általános képletű hatóanyagot, elvégezzük a diszpergálást, majd a készítményt lassú keverés közben kihűlni hagyjuk.

###### *E. Példa*

###### *Topikusan alkalmazható öblítőszert előállítása*

A készítmény 1,0 g (I) általános képletű vegyületet, 0,6 g szorbitán-monolaurátot, 0,6 g Polysorbate 20 terméket, 1,2 g cetosztearil-alkoholt, 6,0 g glicerint, 0,2 g

4-hidroxi-benzoesav-metil-észtert és 100,0 ml össztérfogathoz szükséges, Brit Gyógyszerkönyv szerinti minőségű tisztított vizet tartalmaz.

A 4-hidroxi-benzoesav-metil-észtert és a glicerint 70 ml vízben 75 °C hőmérsékleten oldjuk. A szorbitán-monolaurátot a polysorbate 20 termékkel és a cetosztearil-alkohollal 75 °C hőmérsékleten összeömlesztjük, és a vizes oldathoz adjuk. Az így kapott emulziót homogenizáljuk, állandó keverés közben lehűlni hagyjuk, és az (I) általános képletű vegyületet a víz megmaradó részében szuszpendálva hozzáadjuk, majd az így kapott szuszpenziót keveréssel homogenizáljuk.

###### *F. Példa*

###### *Szemcseppkészítmény előállítása*

A készítmény 0,5 g (I) általános képletű vegyületet, 0,01 g 4-hidroxi-benzoesav-metil-észtert, 0,04 g 4-hidroxi-benzoesav-propil-észtert és 100,00 ml össztérfogathoz szükséges Brit Gyógyszerkönyv szerinti minőségű tisztított vizet tartalmaz.

A 4-hidroxi-benzoesav-metil- és -propil-észtert 70 ml tisztított vízben 75 °C hőmérsékleten oldjuk, és az így kapott oldatot lehűlni hagyjuk, majd hozzáadjuk az (I) általános képletű vegyületet, az oldatot 0,22 µm porus térfogatú membránszűrőn szűrve sterilizáljuk, és aszeptikus körülmények között megfelelő, steril tartóedényekbe kiszereljük.

###### *G. Példa*

###### *Inhalációs (belégzéssel történő) adagolásra alkalmas készítmény előállítása*

15–20 ml befogadóképességű aeroszol-tartóedényre számítva 10 mg (I) általános képletű vegyületet összekeverünk 0,2–2% kenőanyaggal – például Polysorbate 85-tel vagy olajsavval – és az így kapott keveréket egy hajtógázban, például freonban – amelyet előnyösen 1,2-diklór-tetrafluor-etánnal és difluor-klór-metánnal kombinálunk – diszpergáljuk, majd megfelelő aeroszol-tartóedénybe helyezzük, amely orron vagy szájon át végzett inhaláló adagolásra alkalmas.

###### *H. Példa*

###### *Inhalációs (belégzéssel) adagolásra alkalmas készítmény előállítása*

15–20 ml befogadóképességű aeroszol-tartóedényre számítva 10 mg (I) általános képletű vegyületet 6–8 ml etanolban oldunk, 0,1–0,2% kenőanyagot, például Polysorbate 85-öt vagy olajsavat adunk hozzá, majd egy hajtógázban, például freonban – amelyet előnyösen 1,2-diklór-tetrafluor-etánnal és difluor-klór-metánnal kombinálunk – diszpergáljuk, és megfelelő, orron vagy szájon át végzett inhaláló adagolásra alkalmas aeroszol-tartóedénybe helyezzük.

## *II. Szintézispéldák*

Az alábbi példákban a hőmérsékleteket Celsius-fokokban (°C) adjuk meg. Az alábbi szintézispéldákban leírt módszerek szerint előállított (I) általános képletű vegyületek elemanalízis-értékeit és olvadáspontját a 3. és 4. táblázatban összegeztük.

A nátrium-hidrid, trimetil-szulfonórium-jodid, metil-vinil-ke-ton, etil-(ciano-acetát), morfolin, lítium-[tetrahidrido-aluminát], bór-trifluorid-éterát, 4-heptanon, 5-nonanon, 6-undekanon, 4-(1,1-dimetil-etil)-ciklohexanon, 4-ciklohexil-ciklohexanon, valeralehid, allil-bromid, dodekanál, 2,3-dimetil-valeraldehid, 2-etil-butiraldehid, 2-etil-hexanál, adamantanon, biciklo[3.3.1]nonan-9-on, 3-(dimetil-amino)-propil-amin, 3-(di-til-amino)-propil-amin, diizobutil-amin, 2,6-dimetil-heptán-4-on, cikloheptanon, ecetsavanhidrid, Triton B és 3-(metil-amino)-propil-amin beszerzési helye: Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wisconsin, USA). A 3-(1-piperidil)-propil-amin a 3-(1-piperidil)-propionitril lítium-[tetrahidrido-aluminát]-redukciójával kaptuk. A 4-(dimetil-amino)-butil-amin és 6-(dimetil-amino)-hexil-amin a Pfaltz and Bauer cégtől (Waterbury, Connecticut, USA), az 5-(dimetil-amino)-pentil-amin és 7-(dimetil-amino)-heptil-amin a Karl Industries cégtől (Aurora, Ohio, USA), a 3-amino-propionitril és 3-(1-pirrolidinil)-propil-amin az Alfa Chemicals cégtől (Danvers, Massachusetts, USA) szereztük be. A 6-(1-piperidil)-hexil-amin két lépésben állítottuk elő úgy, hogy a 6-bróm-hexánnitril piperidinnel reagáltattuk, majd lítium-[tetrahidro-aluminát]-redukciót végeztünk. Ugyanígy állítottuk elő a 6-(1-pirrolidinil)-hexil-amin a megfelelő bróm-nitrilből és pirrolidinből kiindulón.

#### 1. Rész: 4,4-Diszubsztituált ciklohexanonok szintézise

Az A) reakcióvázlatban mutatjuk be 4,4-diszubsztituált ciklohexanonok kereskedelmi forgalomból beszerezhető ketonból vagy  $\alpha,\alpha$ -diszubsztituált aldehidből kiinduló általános szintézisét.

Az alábbi 1–5. példákban konkrétan leírjuk 4,4-dipropil-ciklohexanon szintézisét 4-heptanonból; ugyanezt a módszert alkalmaztuk az alábbi ciklohexanonok előállítására úgy, hogy az alább felsorolt, kereskedelmi forgalomból beszerezhető ketonokból indulnak ki.

| Kiinduló keton         | Az előállított ciklohexanonszármazék                            |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 2,6-Dimetilheptán-4-on | 4,4-bisz(2-metil-propil)-                                       |
| 5-Nonanon              | 4,4-dibutil-                                                    |
| 6-Undekanon            | 4,4-dipentil-                                                   |
| Cikloheptanon          | spiro[5.6]dodekán-3-on                                          |
| 2-Adamanton            | spirociklohexán-1,2'-trciklo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]dekán-4-on |

Az alábbi esetekben az  $\alpha,\alpha$ -diszubsztituált aldehideket szereztük be a kereskedelmi forgalomból, és kiinduló anyagként alkalmazva jutottunk az alábbi 4,4-diszubsztituált ciklohexanonokhoz.

| A kiinduló aldehid       | Az előállított ciklohexanonszármazék |
|--------------------------|--------------------------------------|
| 2-Etil-butiraldehid      | 4,4-dietil-                          |
| 2-Etil-hexanál           | 4-butil-4-etil-                      |
| 2,3-Dimetil-valeraldehid | 4-metil-4-(1-metil-propil)-          |

Az alábbi B) reakcióvázlatban a 2-propil-pentanál konkrét példájában mutatunk be egy jobb hozammal járó szintetikus utat. A módszert részletesen az 5. és 6. példában írjuk le.

#### 1. Példa

##### 1,2-Epoxi-2-propil-pentán előállítása

1 liter/mól dimetil-szulfoxidot lassú ütemben, közömbös gázatmoszférában 1,1 ekvivalens nátrium-hidrid és 1 ekvivalens trimetil-szulfonórium-jodid mechanikusan kevert elegyéhez adagolunk. Heves hidrogénfejlődés lép fel. A gázeltávozás befejeződése után az elegyhez 0,4 ekvivalens 4-heptanont adunk, és a reakcióelegyet 3–24 órán át 75 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután a reakcióelegyet 3–5-szörös térfogatú vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. Így 85% hozammal kapjuk a kívánt, cím szerinti terméket, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

#### 2. Példa

##### 2-Propil-pentanál előállítása

1 ekvivalens 1. példa szerint előállított 1,2-epoxi-2-propil-pentán 0 °C-ra hűtött benzolos oldatához erélyes keverés közben 0,5 ekvivalens bór-trifluorid-éterát benzolos oldatát adjuk, utána a reakcióelegyet 1 percig keverjük, majd víz hozzáadásával elbontjuk. A fázisok elkülönítése után a szerves fázist telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A színtelen, olajszerű maradékot desztillálva 75% hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet színtelen olaj alakjában, forráspontja 60–63 °C/13,3 Pa.

#### 3. Példa

##### 4,4-Dipropil-ciklohex-2-enon előállítása

##### 1. módszer

Valamilyen bázis (0,05 ekvivalens Triton B) terc-butanolos oldatához két különálló csepegtetőcsérből 1 ekvivalens 2. példa szerint előállított 2-propil-pentanál, illetve 1,2-ekvivalens metil-vinil-ketont adagolunk 1 óra alatt úgy, hogy a hőmérsékletet 15 °C alatt tartjuk. Ezután a reakcióelegyhez 0,02–0,2 ekvivalens tömény sósavat adunk, és az oldatot addig pároljuk, amíg viszkozus olaj marad vissza. Ezt az olajszerű terméket etil-acetátban oldjuk, és 0,5 M nátronlúg-oldattal kétszer mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot golyóscsőben (Kugelrohr-ban) desztillálva 20–35% hozammal jutunk a cím szerinti vegyülethez, amelynek forráspontja 75–80 °C/6,7 Pa.

##### 2. módszer

1 ekvivalens 2-propil-pentanál és 1 ekvivalens metil-vinil-ke-ton 400 ml/mol mennyiségű benzollal készült oldatához 3 ml/mol tömény kénsavat adunk, majd a reakcióelegyet Dean-Stark vízleválasztó feltét alkalmazásával visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 3–5 órán át, amidőn vízleválás már nem figyelhető meg. A fekete színű reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. Az így kapott sötétbarna, olajszerű maradékot golyóscsőben desztillálva 65–75%

hozammal, szintelen olaj alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet, amelynek forráspontja 75–85 °C/1 Pa.

#### 4. Példa

##### 4,4-Dipropil-ciklohexanon előállítás

0,1 ekvivalens 10%-os csontszenes palládium etil-acetátos szuszpenziójához a 3. példa szerint előállított 4,4-dipropil-ciklohex-2-enont adunk, majd a reakcióelegyet Parr-féle hidrogénező készülékben szobahőmérsékleten, 300 Pa nyomás alatt hidrogénezzük a hidrogénfelvétel megszűntéig (ez 0,5–5 órát igényel). A katalizátort cetil-szűrőrétegen kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Így 98% hozammal, szintelen olaj alakjában maradékként kapjuk a cím szerinti terméket, amelyet további tisztítás nélkül alkalmazunk.

#### 5. Példa

##### 2-Propil-pent-4-enál előállítás

1 ekvivalens valeraldehid és 1 ekvivalens diizobutilamin toluolos oldatát visszafolyató hűtő alatt Dean-Stark vízleválasztó feltét alkalmazásával forraljuk. A forralást addig folytatjuk, amíg a feltétben vízleválasztás már nem figyelhető meg (1 ekvivalens mennyiségű víz gyűlik össze). A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a toluolt vákuumban eltávolítjuk. A szintelen maradékhoz 500 ml/mól acetonitril adunk, majd 1,5 ekvivalens allilbromidot teszünk hozzá, és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 16–24 órán át forraljuk.

A reakcióelegyet 60 ml/mól ecetsavból, 30 g/mól nátrium-acetátból és 300 ml/mól vízből álló pufferoldattal kezeljük, és a visszafolyató hűtő alatt 5 órán át forraljuk. A tiszta sárgásbarna oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, 300 ml/mól etil-acetátot és 150 ml/mól telített konyhasóoldatot adunk hozzá, elkülönülés után a szerves fázist előbb 10%-os vizes sósavoldattal, majd vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és konyhasóoldattal mossuk. A szerves kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. Az így kapott barna, olajszerű terméket frakcionáltan desztillálva jutunk a cím szerinti vegyülethez, amelynek forráspontja 68–73 °C/400 Pa. A hozam 50%.

#### 6. Példa

##### 2-Propil-pentanál előállítás

Parr-készülékbe 0,1 ekvivalens 10%-os csontszenes palládiumot és etil-acetátot mérünk, majd hozzáadjuk az 5. példa szerint előállított 2-propil-pent-4-enál etil-acetátos oldatát. Az elegyet 300 Pa hidrogénnyomáson, szobahőmérsékleten addig hidrogénezzük, amíg a gázfelvétel meg nem szűnik. A katalizátort celitrétegen kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Így szintelen olaj alakjában kapjuk a cím szerinti terméket, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

#### 1A. Rész: 4-Szubsztituált ciklohexanonok szintézise

A 7. példában leírjuk a 4-decil-ciklohexanon előállítását. Egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos,  $\alpha$ -szubsztituált aldehidek hasonló módon alakíthatók a megfelelő 3-szubsztituált ciklohexanonokká.

#### 7. Példa

##### 4-Decil-ciklohexanon előállítása

1 ekvivalens kálium-karbonát és 3,3- ekvivalens morfolin keverékét közömbös atmoszférában –5 °C-ra hűtjük, és 30 perc alatt 1 ekvivalens dodekanált csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, és a keverést 3–6 órán át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet éterhez adjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Így nyers morfolin-enaminszármazékot kapunk. A maradékot desztillálva 74% hozammal kapjuk a kívánt terméket, amelynek forráspontja 103–108 °C/9,3 Pa.

1 ekvivalens fentiek szerint előállított morfolinenamint 1,05 ekvivalens metil-vinil-ketonnal elegyítünk közömbös gázatmoszférában, és a keveréket másnapig szobahőmérsékleten keverjük, majd 70 g/mol nátrium-acetátot, 700 ml/mol ecetsavat, 525 ml/mol etanolt és 175 ml/mol vizet tartalmazó pufferoldatot adunk hozzá, és az így kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt 4–6 órán át melegítjük. Ezután az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk, és a sűrű, barna olajszerű maradékot etil-acetát és víz között megoszlatjuk. A szerves fázist előbb vízzel, majd konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A világosbarna, viszkózus, olajszerű maradékot golyóscsőben desztillálva a kívánt vegyületet 40% hozammal szintelen, viszkózus olaj alakjában kapjuk, forráspontja 122–135 °C/30 Pa. A fentiek szerint előállított ciklohexanonvegyületet a 6. példában leírt módon hidrogénezve jutunk a cím szerinti 4-decil-ciklohexanonhoz, melyet további tisztítás nélkül használunk fel.

#### 2. Rész: Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása, ahol m értéke 1 és $R_3$ , valamint $R_4$ jelentése a hidrogéntől eltérő

A C) reakcióvázlatban mutatjuk be azoknak az (I) általános képletű azaspirán-analógoknak az általános szintézisét, amelyekben m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése a hidrogéntől eltérő, és n,  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fentiekben meghatározott. Kiinduló anyagként a megfelelően szubsztituált ciklohexanonokat alkalmazzuk.

A 8–12. példákban leírjuk a 2-[(3-N,N-dimetil-amino)-propil]-8,8-dietil-2-azaspiro[4.5]dekán dihidroklorid 4,4-dietil-ciklohexanonból kiinduló szintézisét. Hasonló módon, az alább felsorolt gyűrűs ketonokból kiindulón állítottuk elő a megfelelő (I) általános képletű vegyületeket.

A kiinduló anyagokként alkalmazott ciklohexanonok:

- 4,4-dipropil-ciklohexanon,
- 4,4-dibutil-ciklohexanon,
- 4,4-dipentil-ciklohexanon,
- 4,4-bisz(2-metil-propil)-ciklohexanon,
- 4-etil-4-butil-ciklohexanon,
- 4-metil-4-(1-metil-propil)-ciklohexanon,
- 4-ciklohexil-ciklohexanon,
- 4-decil-ciklohexanon, és
- 4-(1,1-dimetil-etil)-ciklohexanon.

A 11. példában ismertetjük egy anhidrid reakcióját (dimetil-amino)-propil-aminnal, amelynek eredménye-

ként a kívánt imidvegyületet kapjuk. Hasonló módon kondenzáltuk a (4,4-dipropil-ciklohexán-1-karbonsav-1-ecetsav-anhidridet az alábbi aminokkal:

- 4-(dimetil-amino)-butil-amin,
- 5-(dimetil-amino)-pentil-amin,
- 6-(dimetil-amino)-hexil-amin,
- 7-(dimetil-amino)-heptil-amin,
- 3-(dietil-amino)-propil-amin,
- 3-(1-piperidinil)-propil-amin,
- 6-(1-piperidinil)-hexil-amin,
- 3-(1-pirrolidinil)-propil-amin, és
- 6-(1-pirrolidinil)-hexil-amin,

és az így kapott terméket a 12. példában leírt módon redukálva jutottunk a kívánt termékhez, amelyet azután hidrokloriddá alakítottunk.

Hasonló módon bármely, megfelelően szubsztituált ciklohexanonból leszármaztatott anhidrid bármelyik fentebb felsorolt aminnal reagáltatható, majd redukcióval a 12. példában leírt módon állíthatók elő a kívánt azaspirán-analógok.

#### 8. Példa

$\alpha$ -Ciano- $\alpha$ -(4,4-dietil-ciklohexilidén)-ecetsav-etil-észter előállítása

1 ekvivalens 4,4-dietil-ciklohexanon toluolos oldathoz 1 ekvivalens cian-ecetsav-etil-észtert, 0,2 ekvivalens ecetsavat és 0,1 ekvivalens ammónium-acetátot adunk, és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk, miközben a reakcióban képződő vizet Dean-Stark desztilláció feltétellel azeotróposan eltávolítjuk. Az 1 ekvivalens víz leválása után a reakcióelegyet lehűtjük, vízzel, majd telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. A maradékot golyóshűtővel desztillálva a cím szerinti vegyületet színtelen olaj alakjában 80–95% hozammal kapjuk, forráspontja 92–98 °C/20 Pa.

#### 9. Példa

4,4-Dietil-ciklohexán-1-karbonsav-1-ecetsav előállítás

1 ekvivalens fentiek szerint előállított  $\alpha$ -ciano- $\alpha$ -(4,4-dietil-ciklohexilidén)-ecetsav-etil-észter etanolos oldathoz 1,15 ekvivalens kálium-cianid vizes oldatát adjuk, majd a reakcióelegyet 50–85 °C hőmérsékleten 3–9 órán át melegítjük, és utána szárazra pároljuk. A maradékot sósavval kezeljük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. A maradékot ecetsav/sósav/víz 4,5 l/mol:2 l/mol:0,21 l/mol arányú elegyében oldva 2–5 napon át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután az illó komponenseket vákuumban eltávolítjuk, és a szilárd maradékot víz és etil-acetát között megoszlatjuk. A szerves kivonatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a cím szerinti dikarbonsavat fehér, szilárd termék alakjában kapjuk. Etil-acetátból átkristályosítva 75–85% hozammal fehér, kristályos anyaghoz jutunk, op.: 150–152 °C.

#### 10. Példa

4,4-Dietil-ciklohexán-1-karbonsav-1-ecetsav-anhidrid előállítása

- 1 ekvivalens 9. példában előállított 4,4-dietil-ciklohexán-1-karbonsav-1-ecetsav ecetsavanhidrides oldatát 1–6 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, utána az ecetsavanhidrid feleslegét vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot hexánból átkristályosítjuk. Így 90–95% hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet.

- Op.: 91–93 °C.

Megjegyzés: Olyan esetekben, amikor a kiinduló anyagként alkalmazott ciklohexanon 4-es helyzetében lévő szubsztituensek különbözőek, geometriai izomer anhidrideket kapunk, amelyeket Waters 500 eszköz segítségével kromatográfiás úton különítünk el, eluálószerként hexánból és etil-acetátból álló elegyeket alkalmazunk.

- 20

#### 11. Példa

2-[3-(N,N-Dimetil-amino)-propil]-8,8-dietil-2-azaspiro[4.5]dekán-1,3-dion előállítása

- 1 ekvivalens 4,4-dietil-ciklohexán-1-karbonsav-1-ecetsav-anhidrid toluolos oldathoz 1,05 ekvivalens 3-(dimetil-amino)-propil-amint adunk, és a reakcióelegyet Dean-Stark feltét alkalmazásával visszafolyató hűtő alatt forraljuk. 1 ekvivalens víznek a feltétben való felfogása után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az így kapott maradékot közvetlenül, további tisztítás nélkül használjuk.

12. Példa

2-[3-(N,N-Dimetil-amino)-propil]-8,8-dietil-2-azaspiro[4.5]dekán dihidroklorid előállítása

- 1 ekvivalens 11. példában előállított 2-[3-(N,N-dimetil-amino)-propil]-8,8-dietil-2-azaspiro[4.5]dekán-1,3-dion dietil-éteres oldatát 4 ekvivalens lítium-[tetrahidrido-aluminát] dietil-éteres keverékéhez csepegtetjük, majd a reakcióelegyet 2–6 órán át keverjük. A fémhidrid feleslegét nátrium-szulfát-dekahidráttal elbontjuk, az így kapott keveréket szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Így 90–95% hozammal, színtelen olaj alakjában kapjuk a kívánt amint.

- Ezt az olajos terméket minimális térfogatú vízmentes etanolban oldjuk, és hűtés közben jéghideg etanolos hidrogén-klorid oldatot adunk hozzá. Nagy térfogatú éter hozzáadása után fehér csapadék válik ki, amelyet szűrünk, és etanolból átkristályosítunk. Így 90% hozammal jutunk a cím szerinti dihidrokloridhoz, op.: 298–299 °C (bomlás közben).

3. Rész: Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása, ahol m értéke 1, és R<sub>3</sub>, valamint R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom

- A D) reakcióvázlatban mutatjuk be azoknak az (I) általános képletű azaspirán-analógoknak az általános szintézisét, amelyekben m értéke 1, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, és n, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése a fentiekben meghatározott. Kiinduló anyagként a megfelelően szubsztituált ciklohexanonekat alkalmazzuk.

A 13. és 14. példában ismertetjük a 2-(3-amino-propil)-8,8-dipropil-2-azaspiro[4.5]dekán-dihidroklorid szintézisét 4,4-dipropil-ciklohexán-1-karbonsav-1-ecetsav-anhidridből.

Hasonló módon a megfelelően szubsztituált ciklohexanonok és az azokból leszármaztatott, előbbieken leírt anhidridek  $\omega$ -amino-alkil-nitrilekkel ( $n = 4-7$ ) reagáltathatók, és a 13. és 14. példa szerint állíthatjuk elő a kívánt azaspiránokat, amelyekben  $R_3$  és  $R_4$  jelentése hidrogénatom.

#### 13. Példa

2-(2-Ciano-etil)-8,8-dipropil-2-azaspiro[4.5]dekán-1,3-dion előállítása

1 ekvivalens 4,4-dipropil-ciklohexán-1-karbonsav-1-ecetsav-anhidridet (amelyet a 10. példában előállított 4,4-diethyl-származékhoz hasonlóan készítünk) 1,1-ekvivalens, 3-amino-propionitril toluolos oldatához adunk, majd a reakcióelegyet Dean-Stark feltét alkalmazásával visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az 1 ekvivalens víz leválása után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét használjuk. Így 95% hozammal fehér, szilárd termék alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Op.: 117–117,5 °C.

#### 14. Példa

2-(3-Amino-propil)-8,8-dipropil-2-azaspiro[4.5]dekán-dihidroklorid előállítása

1 ekvivalens 13. példában előállított 2-(2-ciano-etil)-8,8-dipropil-2-azaspiro[4.5]dekán-1,3-dion dietil-éteres oldatát 4 ekvivalens lítium-[tetrahidrido-alumínát] dietil-éteres keverékéhez csepegtetjük, majd a reakcióelegyet 2–4 órán át tovább keverjük. A hidrid feleslegét nátrium-szulfát-dekahidráttal elbontjuk, az így kapott keveréket szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A folyékony maradékot preparatív folyadékkromatográfiával tisztítjuk, szorbensként szilikagél, eluálószerként 2,5% ammónium-hidroxidot tartalmazó metanolt alkalmazunk. Így 73% hozammal, színtelen olaj alakjában kapjuk a kívánt aminvegyületet.

Ezt az olajszerű anyagot minimális térfogatú vízmentes etanolban oldjuk, és etanos hidrogén-klorid oldatot adunk hozzá. Az így kapott oldatot bepárolva fehér, szilárd termék alakjában 95% hozammal kapjuk a cím szerinti dihidrokloridot, op.: 245–249 °C (bomlás közben).

4. Rész: Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása, ahol  $m$  értéke 1,  $R_3$  jelentése a hidrogénatomtól eltérő és  $R_4$  jelentése hidrogénatom

Az E) reakcióvázlatban mutatjuk be olyan (I) általános képletű azaspirán-analógoknak az általános szintézisét, amelyekben  $m$  értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  egyike hidrogénatomot jelent, míg a másiknak a jelentése a hidrogénatomtól eltérő, és  $n$ , valamint  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fentiekben meghatározott. Kiinduló anyagként a megfelelően szubsztituált ciklohexanonokat alkalmazzuk.

A 15. és 16. példában ismertetjük a 2-(3-metil-amino-propil)-8,8-dipropil-2-azaspiro[4.5]dekán-dihidroklorid szintézisét 4,4-dipropil-ciklohexán-1-karbonsav-1-ecetsav-anhidridből.

5 Hasonló módon a fentiekben leírt, megfelelően szubsztituált ciklohexanonokból és az azokból leszármaztatott anhidridekből  $\omega$ -alkil-amino-alkil-aminokkal ( $n = 4-8$ ) a 15. és 16. példákban leírt módon állíthatjuk elő azokat az azaspiránszármazékokat, amelyekben  $R_3$  alkilcsoportot és  $R_4$  hidrogénatomot jelent.

#### 15. Példa

2-[3-(N-Metil-amino)-propil]-8,8-dipropil-2-azaspiro-[4.5]dekán-1,3-dion előállítása

15 1 ekvivalens 4,4-dipropil-ciklohexán-1-karbonsav-1-ecetsav-anhidrid toluolos oldatához 1,05 ekvivalens 3-(metil-amino)-propil-aminot adunk, és a reakcióelegyet Dean-Stark feltét alkalmazásával visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az 1 ekvivalens víz leválása után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban bepároljuk. Az így kapott maradékot további tisztítás nélkül alkalmazzuk.

#### 16. Példa

2-[3-(N-Metil-amino)-propil]-8,8-diethyl-2-azaspiro-[4.5]dekán-dihidroklorid előállítása

25 1 ekvivalens 15. példa szerint előállított 2-[3-(N-metil-amino)-propil]-8,8-diethyl-2-azaspiro[4.5]dekán-1,3-dion dietil-éteres oldatát 4 ekvivalens lítium-[tetrahidro-alumínát] dietil-éteres keverékéhez csepegtetjük. A reakcióelegy feldolgozását a 14. példában leírt módon végezzük. A kapott terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk; szorbensként szilikagél, eluálószerként 0,5% ammónium-hidroxidot tartalmazó metanolt alkalmazunk. Így a kívánt terméket színtelen olaj alakjában 67% hozammal kapjuk.

Ezt az olajszerű terméket minimális térfogatú vízmentes etanolban oldjuk, és etanos hidrogén-klorid oldatot adunk hozzá. A hűtőskor leváló fehér csapadékot szűrővel elkülönítjük. Így 84% hozammal jutunk a cím szerinti dihidrokloridhoz, op.: 258–260 °C (bomlás közben).

5. Rész: Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása, ahol  $m$  értéke 2

45 Az F) reakcióvázlatban mutatjuk be alkil-szubsztituált azaspiro[5.5]undekán-analógok szintézisét a megfelelően szubsztituált ciklohexanonokból.

50 A 17–21. példákban leírjuk 3-[3-(N,N-dimetil-amino)-propil]-9,9-dipropil-3-azaspiro[5.5]undekán-dihidroklorid előállítását 4,4-dipropil-ciklohexanonból.

Hasonló módon a fentiekben leírt, megfelelően szubsztituált ciklohexanonok a fenti 1., 1A. és 2. Részek szerint, míg az azokból származtatott anhidridek az ezen 4. Részben leírt módon reagáltathatók:

55 a) (dialkil-amino)-alkil-aminokkal a 2. Részben leírt szintetikus példák szerint, s így olyan azaspiránszármazékokat kapunk, ahol  $R_3$  és  $R_4$  alkilcsoportot jelent;

60 b) amino-alkil-nitrilekkel a 3. Részben leírt szinteti-

kus példák szerint, s így olyan azaspiránszármazékokat kapunk, ahol  $R_3$  és  $R_4$  jelentése hidrogénatom;

- c) (alkil-amino)-alkil-aminokkal a 4. Részben leírt szintetikus példák szerint, s így olyan azaspiránszármazékokat kapunk, ahol  $R_3$  és  $R_4$  hidrogénatomot jelent.

#### 17. Példa

9,9-Dipropil-1,5-diciano-3-azaspiro[5.5]undekán-2,4-dion előállítása

1 ekvivalens 4,4-dipropil-ciklohexanon és 2 ekvivalens ciano-ecetsav-etil-észter etanolos oldatát 0 °C-ra hűtjük, és telített etanolos ammóniaoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet lezárjuk, és 2–7 napon át 0 °C hőmérsékleten reagálni hagyjuk. A diciano-imid csapadék alakjában kivált ammóniumsóit szűrjük, alaposan lenyomkodjuk, étterrel mossuk, és szárítjuk. A szárított sót minimális térfogatú forró vízben oldjuk, és forrón szűrjük. A forró szűrletet keverés közben tömény sósavval megsavanyítjuk, és lehűtjük, majd a kivált csapadékot szűrjük. Így a kívánt, cím szerinti imidhez jutunk 33% hozammal.

#### 18. Példa

4,4-Dipropil-ciklohexán-1,1-diecetsav előállítása

A 17. példa szerint előállított 9,9-dipropil-1,5-diciano-3-azaspiro[5.5]undekán-2,4-diont tömény sósav/ecetsav/víz 4:7:1 arányú elegyében oldjuk, és az így kapott oldatot 2–3 napon át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az illékony komponenseket forgóbepárló készülékben eltávolítjuk. A maradékot víz és etil-acetát között megoszlatjuk, a szerves fázist konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott, cím szerinti savat etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítva a cím szerinti vegyületet 35–50% hozammal kapjuk.

#### 19. Példa

4,4-Dipropil-ciklohexán-1,1-diecetsav-anhidrid előállítása

A 18. példa szerint előállított 4,4-dipropil-ciklohexán-1,1-diecetsav ecetsavanhidrides oldatát 1–6 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, utána az ecetsavanhidrid feleslegét vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot hexánból átkristályosítjuk. Így 90–95% hozammal nyerjük a cím szerinti vegyületet. Op.: 91–93 °C.

#### 20. Példa

3-[3-(N,N-Dimetil-amino)-propil]-9,9-dipropil-3-azaspiro[5.5]undekán-2,4-dion előállítása

Ezt az imidvegyületet 1 ekvivalens 19. példában előállított 9,9-dipropil-ciklohexán-1,1-diecetsav-anhidridből és 1 ekvivalens 3-(N,N-dimetil-amino)-propilaminból állítjuk elő a 11. példában leírt módon. Az így kapott színtelen, olajszerű terméket további tisztítás nélkül alkalmazzuk.

#### 21. Példa

3-[3-(N,N-Dimetil-amino)-propil]-9,9-dipropil-3-azaspiro[5.5]undekán-dihidroklorid előállítása

- Ezt az aminvegyületet a 16. példa szerint előállított 3-[3-(N,N-dimetil-amino)-propil]-9,9-dipropil-3-azaspiro[5.5]undekán-2,4-dion lítium-[tetrahidridoaluminát]-os redukciójával állítjuk elő a 12. példában leírt eljáráshoz hasonló módon. A fehér, szilárd nyerstekek éter hozzáadásával kicsapjuk, és etanolból átkristályosítjuk. Így 85–90%-os hozammal jutunk a cím szerinti dihidrokloridhoz, amely 320 °C felett bomlik.

#### 3. táblázat

- 15 A szintetikus példákban leírt eljárásokkal előállított  
(1) általános képletű vegyületek olvadáspontja  
(bomlás közben)

| (a) | o.p. (°C) |
|-----|-----------|
| 01. | 300–302   |
| 02. | 299–300   |
| 03. | 299–301   |
| 04. | 301–302   |
| 05. | 297–298   |
| 06. | 245–249   |
| 07. | 258–260   |
| 08. | 295–296   |
| 09. | 296–298   |
| 10. | 289–291   |
| 11. | 303–304   |
| 12. | 306–307   |
| 13. | 297–298   |
| 14. | 326–328   |
| 15. | 325–326   |
| 16. | 334–335   |
| 17. | 305–307   |
| 18. | 252–254   |
| 19. | 285–286   |
| 20. | 266–269   |
| 21. | 274–276   |
| 22. | 259–261   |
| 23. | 245–246   |
| 24. | 284–286   |
| 25. | 287–289   |
| 26. | 293–296   |
| 27. | 271–272   |
| 28. | 275–278   |
| 29. | 240–245   |

- 60 (a) A vegyület szerkezetét lásd az 1. táblázatban.

4. táblázat

*A szintetikus példákban leírt eljárásokkal előállított (I) általános képletű vegyületek elemzési értékei*

| Összegképlet              | Moltömeg | Számított értékek |       |      |       | Talált értékek |       |      |       |
|---------------------------|----------|-------------------|-------|------|-------|----------------|-------|------|-------|
|                           |          | C                 | H     | N    | Cl    | C              | H     | N    | Cl    |
| 01. $C_{18}H_{38}N_2Cl_2$ | 353,5    | 61,17             | 10,83 | 7,83 | 20,06 | 60,98          | 10,78 | 7,64 | 20,01 |
| 02. $C_{20}H_{42}N_2Cl_2$ | 381,5    | 62,97             | 11,10 | 7,34 | 18,59 | 62,73          | 10,97 | 7,32 | 18,42 |
| 03. $C_{22}H_{46}N_2Cl_2$ | 409,5    | 64,52             | 11,32 | 6,84 | 17,31 | 64,69          | 11,34 | 6,82 |       |
| 04. $C_{24}H_{50}N_2Cl_2$ | 437,6    | 65,88             | 11,52 | 6,40 | 16,20 | 66,04          | 11,42 | 6,31 | 16,39 |
| 05. $C_{22}H_{46}N_2Cl_2$ | 409,5    | 64,52             | 11,32 | 6,84 | 17,31 | 64,23          | 11,32 | 6,76 | 17,28 |
| 06. $C_{18}H_{38}N_2Cl_2$ | 353,4    | 61,17             | 10,84 | 7,93 | 19,30 | 61,03          | 10,90 | 7,85 | 19,97 |
| 07. $C_{19}H_{41}N_2Cl_2$ | 367,4    | 62,11             | 10,97 | 7,62 | 19,30 | 62,06          | 10,99 | 7,58 | 19,33 |
| 08. $C_{21}H_{44}N_2Cl_2$ | 395,5    | 63,78             | 11,21 | 7,08 | 17,93 | 63,68          | 11,07 | 7,08 | 18,12 |
| 09. $C_{19}H_{40}N_2Cl_2$ | 367,4    | 62,11             | 10,97 | 7,62 | 19,30 | 62,06          | 10,98 | 7,61 | 19,35 |
| 10. $C_{19}H_{40}N_2Cl_2$ | 367,4    | 62,11             | 10,97 | 7,62 | 19,30 | 61,99          | 11,01 | 7,58 | 19,36 |
| 11. $C_{20}H_{42}N_2Cl_2$ | 381,5    | 62,97             | 11,10 | 7,34 | 18,59 | 62,92          | 11,11 | 7,30 | 18,64 |
| 12. $C_{20}H_{42}N_2Cl_2$ | 381,5    | 62,97             | 11,10 | 7,34 | 18,59 | 62,88          | 11,13 | 7,31 | 18,65 |
| 13. $C_{24}H_{50}N_2Cl_2$ | 437,6    | 65,88             | 11,52 | 6,40 | 16,20 | 65,89          | 11,52 | 6,38 | 16,17 |
| 14. $C_{20}H_{40}N_2Cl_2$ | 379,5    | 63,31             | 10,62 | 7,38 | 18,69 | 63,24          | 10,64 | 7,37 | 18,68 |
| 15. $C_{18}H_{38}N_2Cl_2$ | 353,4    | 61,17             | 10,84 | 7,93 | 20,06 | 61,10          | 10,77 | 8,02 | 20,07 |
| 16. $C_{18}H_{38}N_2Cl_2$ | 353,4    | 61,17             | 10,84 | 7,93 | 20,06 | 61,16          | 10,86 | 7,92 | 19,94 |
| 17. $C_{20}H_{40}N_2Cl_2$ | 379,5    | 63,31             | 10,62 | 7,38 | 18,69 | 63,22          | 10,67 | 7,35 | 18,70 |
| 18. $C_{22}H_{46}N_2Cl_2$ | 409,5    | 64,52             | 11,32 | 6,84 | 17,31 | 64,42          | 11,32 | 6,82 | 17,39 |
| 19. $C_{23}H_{46}N_2Cl_2$ | 421,5    | 65,53             | 11,00 | 6,65 | 16,82 | 65,42          | 11,03 | 6,64 | 16,89 |
| 20. $C_{21}H_{44}N_2Cl_2$ | 395,5    | 63,78             | 11,21 | 7,08 | 17,93 | 63,64          | 10,99 | 6,96 |       |
| 21. $C_{22}H_{46}N_2Cl_2$ | 409,5    | 64,52             | 11,32 | 6,84 | 17,31 | 64,59          | 11,30 | 6,78 | 17,30 |
| 22. $C_{23}H_{48}N_2Cl_2$ | 423,6    | 65,22             | 11,42 | 6,61 | 16,74 | 65,05          | 11,29 | 6,57 |       |
| 23. $C_{24}H_{50}N_2Cl_2$ | 437,6    | 65,88             | 11,52 | 6,40 | 16,20 | 65,91          | 11,48 | 6,37 | 16,19 |
| 24. $C_{22}H_{44}N_2Cl_2$ | 407,5    | 64,84             | 10,88 | 6,87 | 17,40 | 64,75          | 10,89 | 6,87 | 17,34 |
| 25. $C_{25}H_{50}N_2Cl_2$ | 449,6    | 66,79             | 11,21 | 6,23 | 15,77 | 66,68          | 11,31 | 6,30 | 15,67 |
| 26. $C_{26}H_{52}N_2Cl_2$ | 463,6    | 67,36             | 11,30 | 6,04 | 15,29 | 67,39          | 11,29 | 6,03 | 15,24 |
| 27. $C_{20}H_{40}N_2Cl_2$ | 379,5    | 63,31             | 10,62 | 7,38 | 18,69 | 63,24          | 10,65 | 7,35 | 18,65 |
| 28. $C_{21}H_{42}N_2Cl_2$ | 393,5    | 64,10             | 10,76 | 7,12 | 18,02 | 60,01          | 10,81 | 7,10 | 17,93 |
| 29. $C_{20}H_{52}N_2Cl_2$ | 381,5    | 62,97             | 11,10 | 7,34 | 18,59 | 62,83          | 11,11 | 7,31 | 18,52 |

Megjegyzés: A 3., 20. és 22. sorszámú vegyületek kloridtartalmát nem elemeztük.

Jóllehet a fenti leírás és a példák a találmányt és annak előnyös megvalósítási módjait teljes mértékben ismertetik, nyilvánvaló, hogy a találmány nem korlátozódik a konkrétan ismertetett megvalósítási módokra, amelyek az alább következő igénypontok oltalmi körébe esnek.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik, hidrátjaik és szolvátjaik előállítására – ahol az (I) képletben

n értéke 3, 4, 5, 6 vagy 7;

m értéke 1 vagy 2;

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az R<sub>1</sub>-ben és R<sub>2</sub>-ben jelen lévő összes szénatomok száma 4-től 10-ig terjed; valamint

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> együttesen 3–7 szénatomos, gyűrűs alkilcsoportot is képezhetnek;

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom, egyenes szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport; valamint

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> együttesen 4–7 atomos gyűrűt is képezhetnek a közbezárt nitrogénatommal,

azzal a megkötéssel, hogy:

ha R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> etilcsoportot, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> metilcsoportot jelent, és m értéke 1 vagy 2, akkor n értéke 3-tól különböző; valamint ha R<sub>1</sub> hidrogénatomot, R<sub>2</sub> terc-butil-csoportot, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> metilcsoportot jelent, és m értéke 1 vagy 2, akkor n értéke 3-tól különböző; és

ha R<sub>2</sub> hidrogénatomot, R<sub>1</sub> terc-butil-csoportot, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> metilcsoportot jelent, és m értéke 2, akkor n értéke 3-tól különböző –

azzal jellemezve, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol m értéke 1, és R<sub>3</sub> valamint R<sub>4</sub> jelentése a hidrogénatomtól eltérő

a<sub>1</sub>) i) [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>S<sup>+</sup>O]J<sup>-</sup>-ot és bázist vagy annak közömbös (inert) oldószerben készült oldatát – előnyösen nátrium-hidrid dimetil-szulfoxidban készült oldatát – reagáltatjuk egy (1) általános képletű ketonnal, s így egy (2) általános képletű vegyülethez jutunk;

ii) az i) lépésben kapott (2) általános képletű vegyületet közömbös oldószerben Lewis-savval (előnyösen bór-trifluorid-éteráttal benzolban) kezeljük, s így egy (3) általános képletű vegyülethez jutunk;

iii) az ii) lépésben kapott (3) általános képletű vegyületet katalitikus mennyiségű tömény kénsav jelenlétében metil-vinil-ketonnal reagáltatjuk, és így egy (4) általános képletű vegyületet kapunk;

iv) az iii) lépésben nyert (4) általános képletű vegyületet hidrogénező katalizátor (előnyösen 5–10%-os csontszeszes palládium) jelenlétében közömbös oldószerben (előnyösen etil-acetátban) hidrogénezzük, és így egy (5) általános képletű vegyületet állítunk elő;

v) az iv) lépésben készült (5) általános képletű vegyületet savas katalizátor (előnyösen ecetsav/nátrium-acetát) vagy bázisos katalizátor (előnyösen piperidin) jelenlétében, a víz azeotrópikus eltávolítására alkalmas oldószerben (előnyösen benzolban vagy toluolban) alkil-ciano-acetáttal (előnyösen metil- vagy etil-ciano-acetáttal) reagáltatjuk, és így egy (6) általános képletű vegyületet kapunk;

vi) a v) lépésben kapott (6) általános képletű vegyületet egymást követő sorrendben a) 95 °C hőmérsékleten vízben vagy valamilyen alkoholban (előnyösen etanolban vagy metanolban) nátrium- vagy kálium-cianiddal kezeljük, majd b) utána vizes bázissal melegítve (előnyösen 120 °C hőmérsékleten víz és etilén-glikol elegyében oldott kálium-hidroxiddal) vagy savval (előnyösen tömény sósav, ecetsav és víz elegyével forralva) hidrolízist végzünk, és c) az így kapott terméket dehidratáló szerrel hevítjük (előnyösen ecetsavanhidriddel 100 °C hőmérsékleten melegítve) és így jutunk a (7) általános képletű vegyülethez; majd

vii) a vi) lépésben kapott (7) általános képletű vegyületet egymást követő sorrendben a) H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> általános képletű aminnal kezeljük víz azeotrópos eltávolítására alkalmas oldószerben (előnyösen toluolban); b) az így kapott terméket erélyes redukálószerrel (előnyösen lítium-[tetrahidrido-aluminát]-tal) redukáljuk, majd c) hidrogén-klorid gázzal közömbös oldószerben (előnyösen etanolban) reagáltatjuk; vagy

a<sub>2</sub>) egy (7) általános képletű vegyületet egymást követő sorrendben a) H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> általános képletű aminnal kezeljük víz azeotrópos eltávolítására alkalmas oldószerben (előnyösen toluolban); b) az így kapott terméket erélyes redukálószerrel (előnyösen lítium-[tetrahidrido-aluminát]-tal) redukáljuk, majd c) hidrogén-klorid gázzal közömbös oldószerben (előnyösen etanolban) reagáltatjuk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol m értéke 1, és R<sub>3</sub> valamint R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom:

b<sub>1</sub>) i) [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>S<sup>+</sup>O]J<sup>-</sup>-ot és bázist vagy annak közömbös (inert) oldószerben készült oldatát – előnyösen nátrium-hidrid dimetil-szulfoxidban készült oldatát – reagáltatjuk egy (1) általános képletű ketonnal, s így egy (2) általános képletű vegyülethez jutunk;

ii) az i) lépésben kapott (2) általános képletű vegyületet közömbös oldószerben Lewis-savval (előnyösen bór-trifluorid-éteráttal benzolban)

- kezeljük, s így egy (3) általános képletű vegyülethez jutunk;
- iii) az ii) lépésben kapott (3) általános képletű vegyületet katalitikus mennyiségű tömény kénsav jelenlétében metil-vinil-ketonnal reagáltatjuk, és így egy (4) általános képletű vegyületet kapunk;
- iv) az iii) lépésben nyert (4) általános képletű vegyületet hidrogénező katalizátor (előnyösen 5–10%-os csontszén palládium) jelenlétében közömbös oldószerben (előnyösen etil-acetátban) hidrogénezzük, és így egy (5) általános képletű vegyületet állítunk elő;
- v) az iv) lépésben készült (5) általános képletű vegyületet savas katalizátor (előnyösen ecetsav/nátrium-acetát) vagy bázisos katalizátor (előnyösen piperidin) jelenlétében, a víz azeotrópikus eltávolítására alkalmas oldószerben (előnyösen benzolban vagy toluolban) alkil-ciano-acetáttal (előnyösen metil- vagy etil-ciano-acetáttal) reagáltatva egy (6) általános képletű vegyületet kapunk;
- vi) a v) lépésben kapott (6) általános képletű vegyületet egymást követő sorrendben a) vízben vagy valamilyen alkoholban (előnyösen etanolban vagy metanolban) nátrium- vagy kálium-cianidval kezeljük, majd b) utána vizes bázissal melegítve, (előnyösen 120 °C hőmérsékleten víz és etilén-glikol elegyében oldott kálium-hidroxiddal) vagy savval (előnyösen tömény sósav, ecetsav és víz elegyével forralva) hidrolízist végzünk, és c) az így nyert terméket dehidratáló szerrel hevítjük (előnyösen ecetsavanhidriddel 100 °C hőmérsékleten melegítve) és így jutunk a (7) általános képletű vegyülethez; majd
- vii) a vi) lépésben kapott (7) általános képletű vegyületet egymást követő sorrendben a)  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CN}$  általános képletű amionitrillel a víz azeotrópos eltávolítására alkalmas oldószerben (előnyösen toluolban); reagáltatjuk, és így (8) általános képletű vegyületet állítunk elő; majd
- viii) a vii) lépésben kapott (8) általános képletű nitrilt a) erélyes redukálószerrel (előnyösen lítium-[tetrahidrido-aluminát]-tal) redukáljuk, s b) a kapott terméket közömbös oldószerben (előnyösen etanolban) hidrogén-klorid gázzal reagáltatjuk; vagy
- b<sub>2</sub>) i) egy (7) általános képletű vegyületet  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{CN}$  általános képletű aminonitrillel a víz azeotrópos eltávolítására alkalmas oldószerben (előnyösen toluolban) reagáltatjuk, és így egy (8) általános képletű vegyületet állítunk elő; majd
- ii) az i) lépésben kapott (8) általános képletű nitrilt a) erélyes redukálószerrel (előnyösen lítium-[tetrahidrido-aluminát]-tal) redukáljuk, és b) a kapott terméket közömbös oldószerben (előnyösen etanolban) hidrogén-klorid gázzal reagáltatjuk;
- b<sub>3</sub>) egy (8) általános képletű nitrilt a) erélyes redukáló szerrel (előnyösen lítium-[tetrahidrido-aluminát]-tal) redukáljuk, és b) a kapott terméket közömbös oldószerben (előnyösen etanolban) hidrogén-klorid gázzal reagáltatjuk;
- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol m értéke 2;
- c<sub>1</sub>) i)  $[(\text{CH}_3)_3\text{S}^+\text{O}]\text{J}^-$ -ot és bázist vagy annak közömbös (inert) oldószerben készült oldatát – előnyösen nátrium-hidrid dimetil-szulfoxidban készült oldatát – reagáltatjuk egy (1) általános képletű ketonnal, s így egy (2) általános képletű vegyülethez jutunk;
- ii) az i) lépésben kapott (2) általános képletű vegyületet közömbös oldószerben Lewis-savval (előnyösen bór-trifluorid-éteráttal benzolban) kezeljük, s így egy (3) általános képletű vegyülethez jutunk;
- iii) az ii) lépésben kapott (3) általános képletű vegyületet katalitikus mennyiségű tömény kénsav jelenlétében metil-vinil-ketonnal reagáltatjuk, és így egy (4) általános képletű vegyületet kapunk;
- iv) az iii) lépésben nyert (4) általános képletű vegyületet hidrogénező katalizátor (előnyösen 5–10%-os csontszén palládium) jelenlétében közömbös oldószerben (előnyösen etil-acetátban) hidrogénezzük, és így egy (5) általános képletű vegyületet állítunk elő;
- v) az iv) lépésben készült (5) általános képletű vegyületet alkil-ciano-acetáttal (előnyösen metil- vagy etil-ciano-acetáttal),  $\text{NH}_3$ -val és valamilyen alkohollal (előnyösen etanollal) kezeljük, és így egy (9) általános képletű vegyületet állítunk elő;
- vi) a v) lépésben kapott (9) általános képletű vegyületet egymást követő sorrendben a) melegítés közben vizes-bázisos körülmények között (előnyösen víz és etilén-glikol elegyében oldott kálium-hidroxiddal 120 °C hőmérsékleten) vagy savas körülmények között (tömény sósav, ecetsav és víz elegyével forralva) hidrolizáljuk, majd b) a kapott terméket dehidratálószerrel (előnyösen ecetsavanhidriddel 100 °C hőmérsékleten) kezeljük, és így egy (10) általános képletű vegyülethez jutunk; majd
- vii) a vi) lépésben nyert (10) általános képletű vegyületet egymást követő sorrendben a)  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_3\text{R}_4$  általános képletű aminnal víz azeotrópos eltávolítására alkalmas oldószerben (előnyösen toluolban) kölcsönhatásba hozzuk, és b) az így nyert terméket erélyes redukálószerrel (előnyösen lítium-[tetrahidrido-aluminát]-tal) redukáljuk, majd c) a kapott terméket közömbös oldószerben (előnyösen etanolban) hidrogén-klorid gázzal reagáltatjuk; vagy
- c<sub>2</sub>) egy (10) általános képletű vegyületet egymást követő sorrendben a)  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_3\text{R}_4$  általános képletű aminnal a víz azeotrópos eltávolítására al-

kalmas oldószerben (előnyösen toluolban) kölcsönhatásba hozzuk, és b) az így nyert terméket erélyes redukálószerrel (előnyösen lítium-[tetrahidrido-aluminát]-tal) redukáljuk, majd c) a kapott terméket közömbös oldószerben (előnyösen etanolban) hidrogén-klorid gázzal reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik, hidrátjaik és szolvátjaik előállítására, ahol  $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 3 és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiinduló anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik, hidrátjaik és szolvátjaik előállítására, ahol

- $R_1$  és  $R_2$  n-propil-csoportot jelent, m értéke 1 vagy 2,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoportot jelent, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése hidrogénatom, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoportot jelent, m értéke 1,  $R_3$  hidrogénatomot jelent, és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  ciklohexilcsoportot,  $R_2$  hidrogénatomot jelent, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  hidrogénatomot,  $R_2$   $C_{10}H_{21}$  csoportot jelent, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  jelentése n-butilcsoport, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  jelentése izobutilcsoport, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  n-butilcsoportot  $R_2$  etilcsoportot jelent, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  etilcsoportot,  $R_2$  n-butilcsoportot jelent, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  hidrogénatomot,  $R_2$  szek-butilcsoportot jelent, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  szek-butilcsoportot,  $R_2$  hidrogénatomot jelent, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  terc-butilcsoportot,  $R_2$  hidrogénatomot jelent, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoportot jelent, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  jelentése etilcsoport, vagy
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  és  $R_4$  egyaránt etilcsoportot jelent, és m értéke 1, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  jelentése egyaránt etilcsoport vagy egyaránt n-propilcsoport, m értéke 1,  $R_3$  és  $R_4$  azzal a

nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 1-piperidil- vagy 1-pirrolidinilcsoportot alkotnak, és n értéke 3; valamint, ahol

- $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 4, 5, 6 vagy 7, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 6 és  $R_3$ , valamint  $R_4$  azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 1-piperidil- vagy 1-pirrolidinilcsoportot alkotnak, valamint az (I) általános képletű vegyület és gyógyászati szempontból elfogadható sói, szolvátjai és hidrátjai előállítására, ahol  $R_3$  és  $R_4$  jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiinduló anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)

4. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamilyen az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol az (I) általános képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , m és n jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott – vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját, hidrátját vagy szolvátját a gyógyszergyártásban szokásos hordozó-, vivő- és segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamilyen a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol az (I) általános képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , m és n jelentése a 2. igénypont tárgyi körében meghatározott – vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját, hidrátját vagy szolvátját alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)

6. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamilyen a 3. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol az (I) általános képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , m és n jelentése a 3. igénypont tárgyi körében meghatározott – vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját, hidrátját vagy szolvátját alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)

7. Eljárás hatóanyagként valamilyen (I) általános képletű vegyületet – ahol az (I) képletben

n értéke 3, 4, 5, 6 vagy 7;

m értéke 1 vagy 2;

$R_1$  és  $R_2$  azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy gyűrűs alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az  $R_1$ -ben és  $R_2$ -ben jelen lévő összes szénatomok száma 4-től 10-ig terjed; vagy

$R_1$  és  $R_2$  együttesen 3–7 szénatomos, gyűrűs alkilcsoportot is képezhet;

$R_3$  és  $R_4$  azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom vagy egyenes szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport; valamint

$R_3$  és  $R_4$  együttesen 4–7 atomos gyűrűs alkilcsoportot is képezhetnek a közbezárt nitrogénatommal –

vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját, hidrátját vagy szolvátját tartalmazó gyógyszerké-

szítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint vagy ismert módon előállított (I) általános képletű vegyületet, sóját, hidrátját vagy szolvátját a gyógyszergyártásban szokásos hordozó-, vivő- vagy segédanyagokkal összekeverve immunmoduláló és gyulladáscsökkentő gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet – ahol  $R_1$  és  $R_2$  jelentése n-propilcsoport, m értéke 1, n értéke 3 és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 6. igénypontban meghatározott – vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját, hidrátját vagy szolvátját alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet – ahol

- $R_1$  és  $R_2$  jelentése etilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoport, m értéke 2, n értéke 3, és  $R_3$  valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoport, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy
- $R_1$  jelentése izobutilcsoport,  $R_2$  jelentése hidrogénatom, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott,
- $R_1$  és  $R_2$  jelentése n-butilcsoport, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése az 7. igénypontban meghatározott, vagy
- $R_1$  jelentése hidrogénatom,  $R_2$  jelentése izobutilcsoport, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott,
- $R_1$  és  $R_2$  jelentése n-pentilcsoport, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott,
- $R_1$  jelentése etilcsoport,  $R_2$  n-butilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  izobutilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott,
- $R_1$  és  $R_2$  jelentése n-propilcsoport, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése hidrogénatom; vagy
- $R_1$  hidrogénatomot,  $R_2$   $C_{10}H_{21}$  képletű csoportot jelent, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  jelentése n-propilcsoport, m értéke 1, n értéke 3,  $R_3$  hidrogénatomot jelent és  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy
- $R_1$  ciklohexilcsoportot,  $R_2$  hidrogénatomot jelent, m értéke 1, n értéke 3,  $R_3$  valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott,
- $R_1$  hidrogénatomot,  $R_2$  terc-butilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  propilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke

3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 1-pirrolidinilcsoportot alkotnak, vagy  $R_1$  terc-butilcsoportot,  $R_2$  hidrogénatomot jelent, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy

- 5 –  $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 6, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 1-pirrolidinilcsoportot alkotnak, vagy
- 10 –  $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 6, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 1-piperidinilcsoportot alkotnak, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  etilcsoportot jelent, vagy
- 15 –  $R_1$  és  $R_2$  etilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 1-pirrolidinilcsoportot alkotnak, vagy
- 20 –  $R_1$  és  $R_2$  jelentése n-propilcsoport, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 1-piperidinilcsoportot alkotnak, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  etilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 1-piperidinilcsoportot alkotnak, vagy
- 25 –  $R_1$  és  $R_2$  jelentése n-propilcsoport, m értéke 1, n értéke 4, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy
- 30 –  $R_1$  és  $R_2$  etilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 3, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése etilcsoport, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  jelentése n-propilcsoport, m értéke 1, n értéke 5, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy
- 35 –  $R_1$  és  $R_2$  jelentése n-propilcsoport, m értéke 1, n értéke 6, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy
- $R_1$  és  $R_2$  n-propilcsoportot jelent, m értéke 1, n értéke 7, és  $R_3$ , valamint  $R_4$  jelentése a 7. igénypontban meghatározott, vagy azok gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját, hidrátját, vagy szolvátját alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)
- 45 10. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítményt orális adagolásra alkalmas formában alakítjuk ki. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)
- 11. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítményt parenterális adagolásra alkalmas formában alakítjuk ki. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)
- 50 12. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítményt inhaláló adagolásra alkalmas formában alakítjuk ki. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)
- 13. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítményt helyi (topikus) adagolásra alkalmas formában alakítjuk ki. (Elsőbbsége: 1988. 09. 13.)
- 55 14. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik, hidrátjaik és szolvátjaik előállítására, amelyeknél
- 60

n értéke 3, 4, 5, 6 vagy 7;

m értéke 1 vagy 2;

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az R<sub>1</sub>-ben és R<sub>2</sub>-ben jelen lévő összes szénatomok száma 4-től 10-ig terjed; valamint

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom, egyenes szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy

ha R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> etilcsoportot, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> metilcsoportot jelent, és m értékei 1 vagy 2, akkor n értéke 3-tól különböző; valamint ha

R<sub>1</sub> hidrogénatomot, R<sub>2</sub> terc-butil-csoportot, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> metilcsoportot jelent, és m értéke 1 vagy 2, akkor n értéke 3-tól különböző; és

ha R<sub>2</sub> hidrogénatomot, R<sub>1</sub> terc-butil-csoportot, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> metilcsoportot jelent, és m értéke 2, akkor n értéke 3-tól különböző,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1987. 09. 28.)

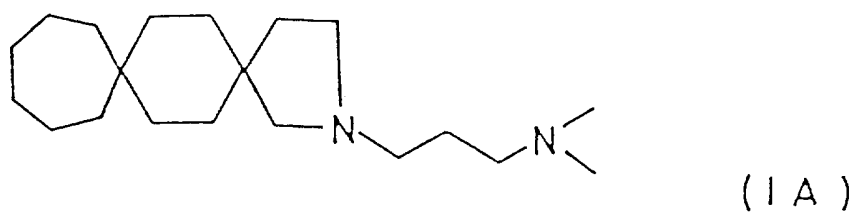
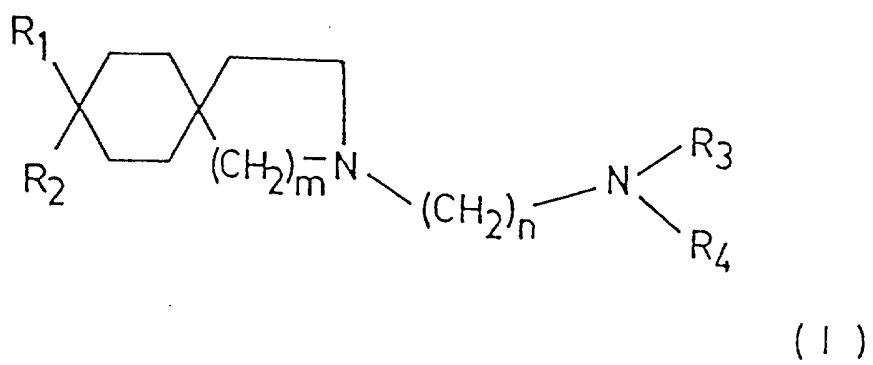
15. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamilyen 14. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol az (I) általános képletben R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, m és n jelentése a 14. igénypont tárgyi körében meghatározott – vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját, hidrátját vagy szolvátját alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1987. 09. 28.)

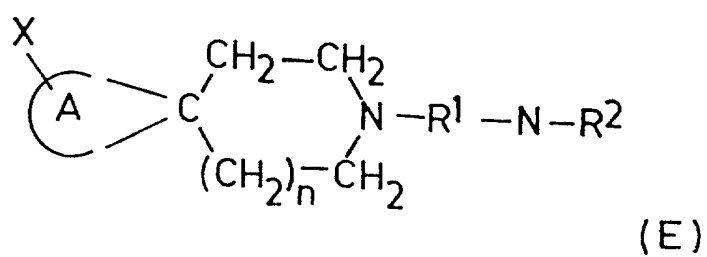
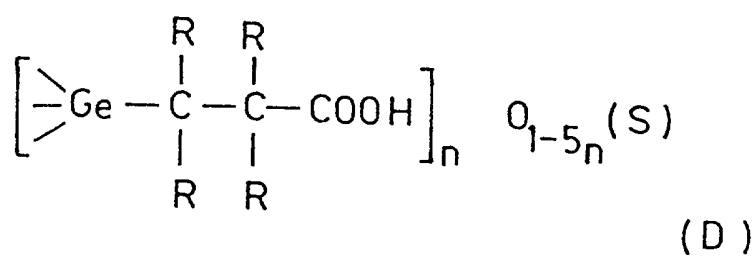
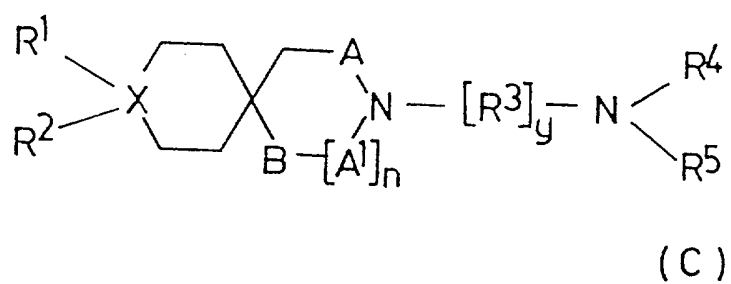
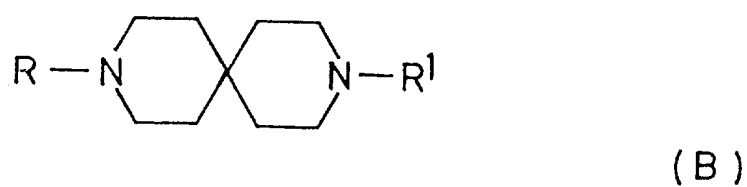
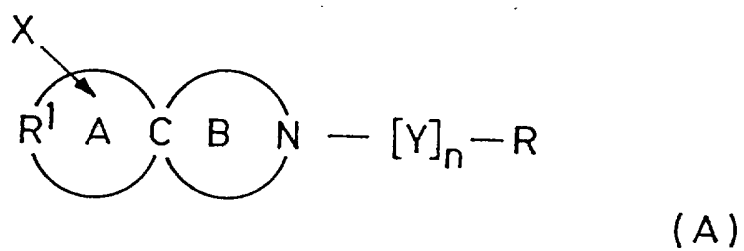
10 16. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját, hidrátját és szolvátját alkalmazzuk, amelyeknél n értéke 3, 4, 5, 6 vagy 7; m értéke 1 vagy 2;

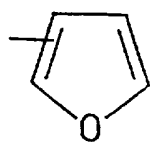
15 R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az R<sub>1</sub>-ben és R<sub>2</sub>-ben jelen lévő összes szénatomok száma 4-től 10-ig terjed; valamint

20 R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom, egyenes szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoport. (Elsőbbsége: 1987. 09. 28.)

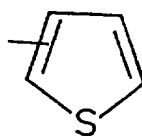
HU 208 809 B  
Int. Cl.<sup>6</sup>: C 07 D 209/96



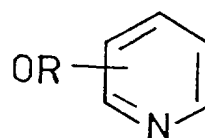




(a)

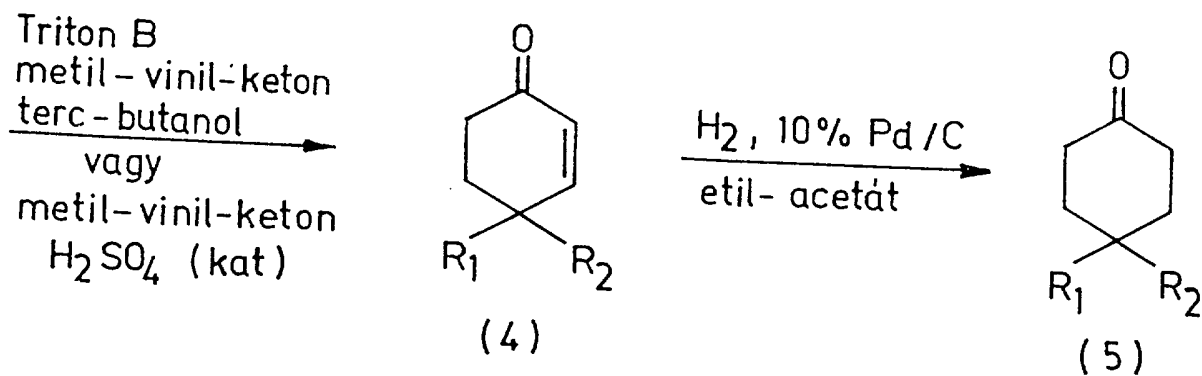
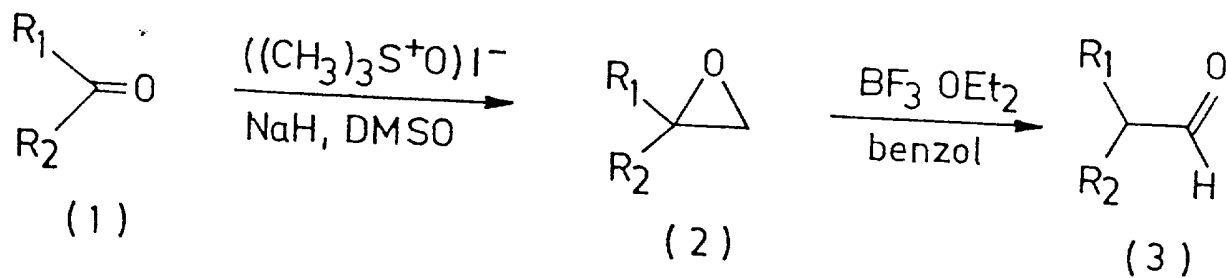


(b)

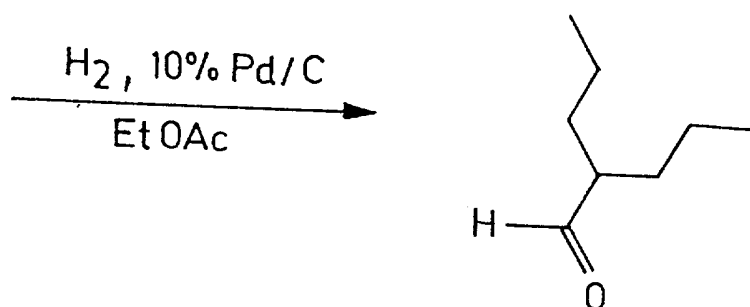
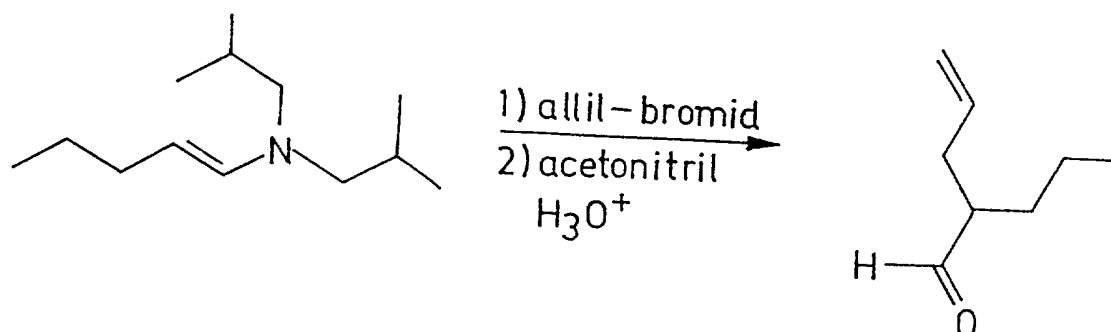
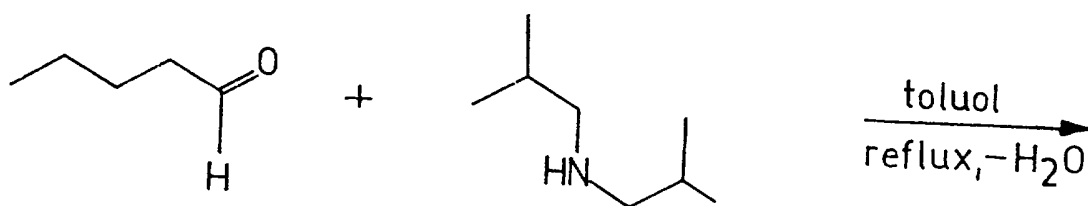


(c)

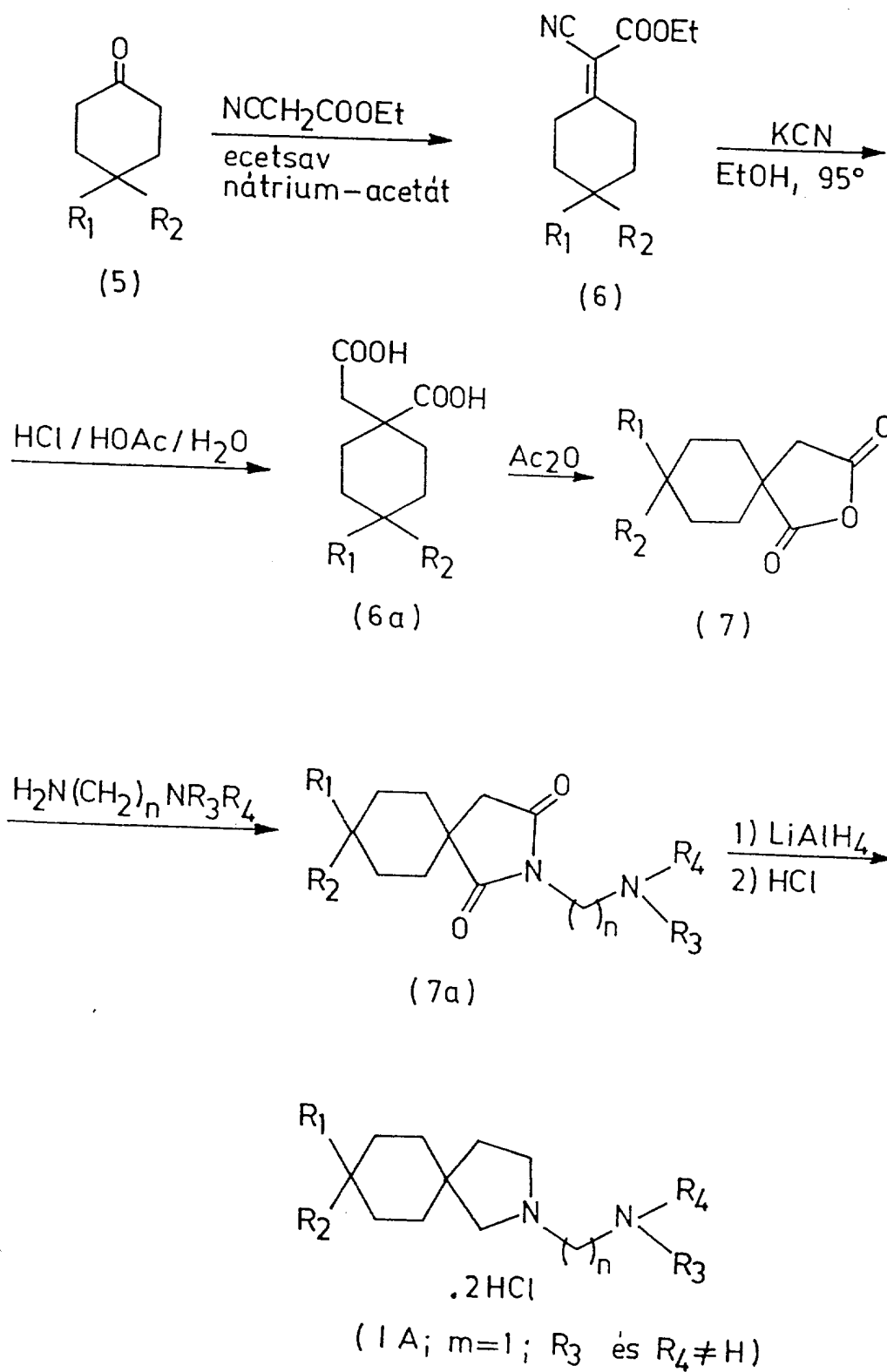
### A) reakcióvázlat



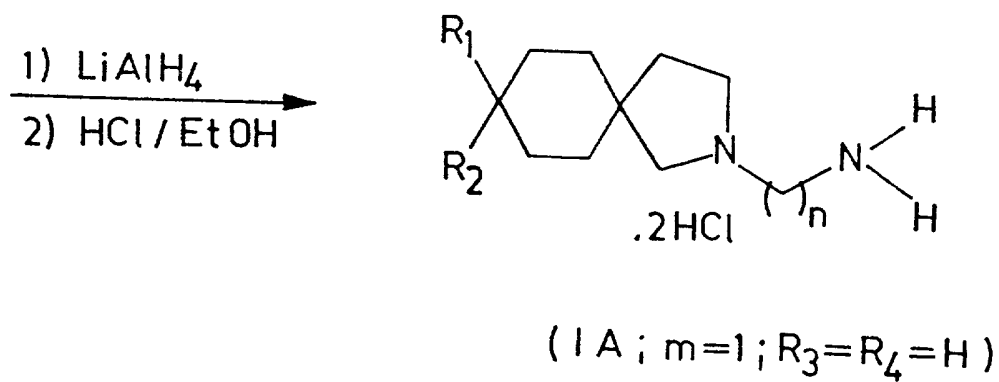
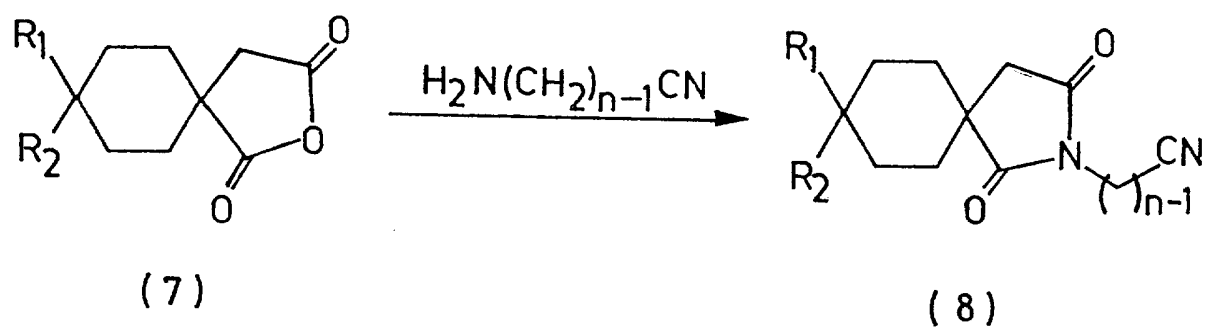
B) reakcióvázlat



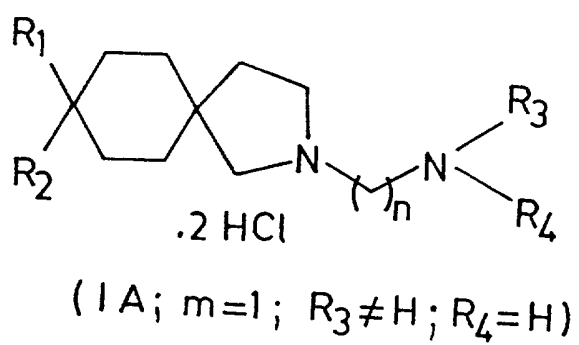
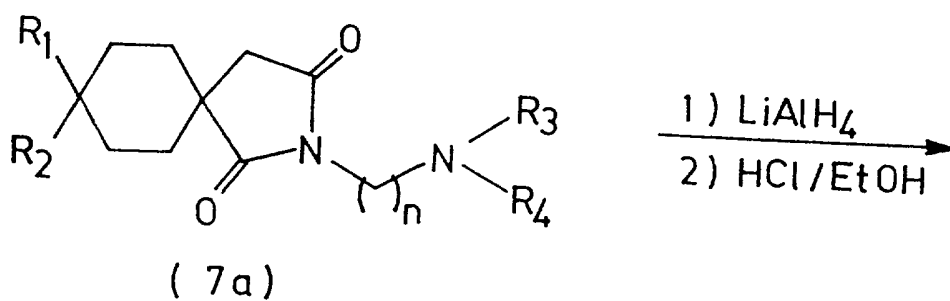
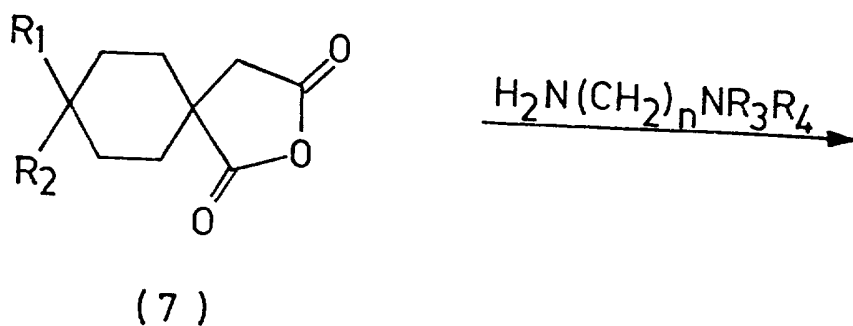
C) reakcióvázlat



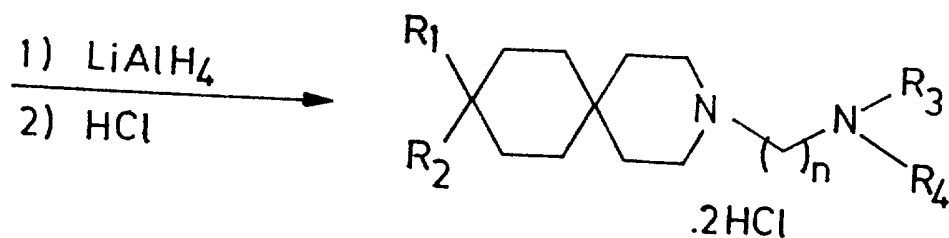
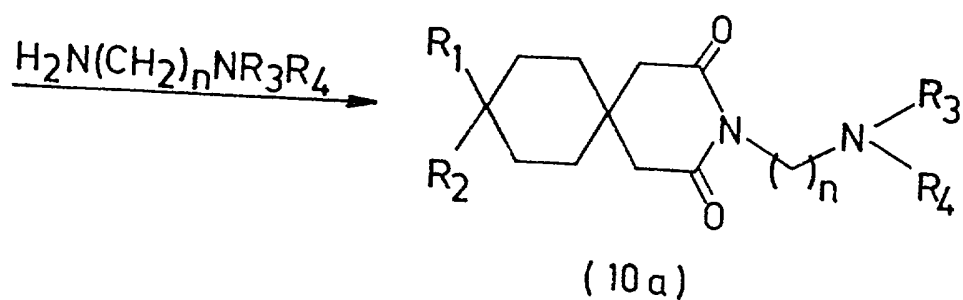
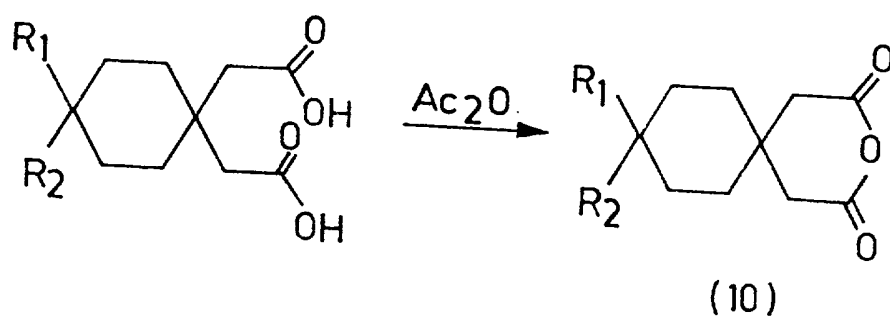
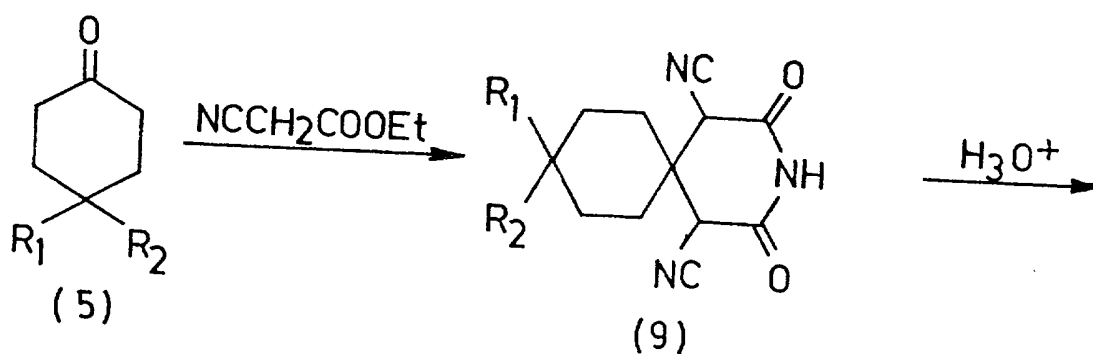
D) reakcióvázlat



E) reakcióvázlat



F) reakcióvázlat



(1A; m=2)