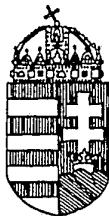


(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 341 B

(21) A bejelentés száma: 3967/89  
(22) A bejelentés napja: 1989. 08. 04.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
228 417 1988. 08. 05. US

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

C 07 D 403/14

C 07 D 413/14

C 07 D 417/14

C 07 D 471/04

C 07 D 487/04

C 07 D 498/04

C 07 D 513/04

A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1991. 05. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1992. 10. 28. SZKV 92/10

(72) Feltalálók:

Kennis, Ludo Edmond Josephine, Turnhout (BE)  
Vandenberk, Jan, Beerse (BE)  
Mertens, Josephus Carolus, Oud-Turnhout (BE)

(73) Szabadalmas:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (BE)

## (54) Eljárás 3-piperazinil-benzazol-származékok és e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerint előállított vegyületek (I) általános képletében

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése oxigénatom, kénatom, N-fenil vagy -NH-csoport,

Alk jelentése 1-4 szénatomos alkánil-csoport; és

Q jelentése egy (a) képletű csoport, vagy egy (b) általános képletű csoport, ahol

R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Z jelentése kénatom vagy egy -CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>- általános képletű csoport, ahol

R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

Z jelentése metilencsoport, amely hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve;

A jelentése -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> vagy egy -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- képletű csoport, ahol mindkét kétértékű csoportban egy vagy két hidrogénatom egy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve lehet; vagy

A jelentése egy -CR<sup>9</sup>=CR<sup>10</sup>- általános képletű csoport, ahol R<sup>9</sup> és R<sup>10</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

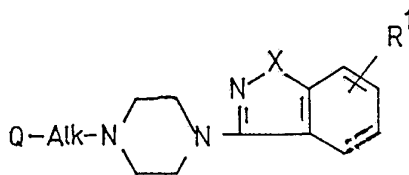
vagy amikor Z jelentése kénatom, akkor

A egy -CR<sup>11</sup>=N- általános képletű csoportot is jelenthet, ahol R<sup>11</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

vagy amikor Z jelentése egy -CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup> általános képletű csoport, akkor

A oxigénatomot is jelenthet.

A vegyületeknek antipszichotikus hatásuk van.



(I)

A találmány tárgya eljárás új antipszichotikus hatású 3-piperazinil-benzazol-származékok és a vegyületet hatóanyagként tartalmazó készítmények előállítására.

A 4452799 a 4524206 és a 4590196 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból ismeretes, hogy számos 3-piperazinil-1,2-benzizoxazol és 1,2-benzizotiazol pszichotróp, nyugtató és fájdalomcsillapító tulajdonságokkal rendelkezik.

A 4804663 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban 3-piperidinil-1,2-benzizoxazolat és -1,2-benzizotiazolat ismertetnek, mint antipszichotikumokat.

A 4745117 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és a 0281309 számú európai szabadalmi leírás is antipszichotikus tulajdonságú piperazinil-származékokat ismertet.

A 0135781 számú, 1985. április 3-án közzétett európai szabadalmi leírás számos 3-piperidinil-indazol-származékot ír le, mint antipszichotikus és fájdalomcsillapító hatással rendelkező vegyületet.

A 0302423 számú európai szabadalmi leírásban 1-fenil-3-piperazinil-1H-indazol-származékokat írnak le, mint fájdalomcsillapító, görcsoldó és depresszióellenes vegyületeket.

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű 3-piperazinil-benzazol-származékok és sóik előállítására, ahol

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése oxigénatom, kénatom, N-fenil vagy -NH-csoport,

Alk jelentése 1-4 szénatomos alkáncsoport; és

Q jelentése egy (a) képletű csoport, vagy egy (b) általános képletű csoport, ahol

R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Z jelentése kénatom vagy egy -CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>- általános képletű csoport, ahol

R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

Z jelentése metilencsoport, amely hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve;

A jelentése -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- vagy -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- képletű csoport, ahol mindkét kétértékű csoportban egy vagy két hidrogénatom egy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve lehet; vagy

A jelentése egy -CR<sup>9</sup>=CR<sup>10</sup>- általános képletű csoport, ahol

R<sup>9</sup> és R<sup>10</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy amikor Z jelentése kénatom, akkor

A egy -CR<sup>11</sup>=N- általános képletű csoportot is jelenthet, ahol

R<sup>11</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

vagy amikor Z jelentése egy -CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup> általános képletű csoport, akkor

A oxigénatomot is jelenthet.

5 Halogénatomon fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk, 1-6 szénatomos alkilcsoporton 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot értünk, például metil-, etil-, 1-metil-etil-, 1,1-dimetil-etil-, propil-, butil-, pentil-, hexilcsoportot.

10 1-4 szénatomos alkáncsoporton 1-4 szénatomot tartalmazó, kétértékű, egyenes vagy elágazó láncú alkáncsoportot értünk, például metilén-, 1,2-etáncsoportot, és ezek elágazó szénláncú izomerjeit.

A (b) általános képletű csoporton belül a -Z-A- molekularész például a következő csoport lehet:

-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -S-CH=CH-,

-S-CH=C(CH<sub>3</sub>)-, -S-C(CH<sub>3</sub>)=N-,

-CH=CH-CH=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-,

-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH=CH-CCl=CH-,

20 -CH=CH-CBr=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-O-,

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CHOH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- vagy

-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- csoport.

25 Az egyes csoportok jelentésétől függően az (I) általános képletű vegyület tartalmazhat néhány aszimmetriás szénatomot. Ha másképp nem jelöljük, akkor a vegyületek kémiai elnevezése valamennyi lehetséges sztereoizomer keverékét jelöli, a keverék valamennyi diasztereoizomert és enantiomert is tartalmazza. Az egyes aszimmetriás centrumok abszolút konfigurációját az R S sztereokémiail jelekkel jelöljük, a Pure Appl. Chem. 1976, 48, 11-30 irodalmi helyen ismertett szabályok szerint.

35 Az (I) általános képletű vegyületek sztereoizomerjei is természetesen a találmány körébe tartoznak.

Az (I) általános képletű vegyület tiszta sztereoizomerjeit ismert eljárások alkalmazásával lehet előállítani. Diasztereoizomerek elválaszthatók fizikai elválasztási eljárásokkal, például szelektív kristályosítással, vagy kromatográfiás eljárásokkal, például folyadékkromatográfiás eljárással. Az enantiomereket például úgy lehet elválasztani egymástól, hogy optikailag aktív savakkal alkotott diasztereoizomer sóikat szelektív kristályosítjuk. Tiszta sztereoizomereket úgy is elő lehet állítani, hogy tiszta sztereoizomer kiindulási anyagot alkalmazunk, feltéve, hogy a reakció sztereospecifikus.

40 Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

45 R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

Q jelentése egy (a) képletű csoport, vagy egy (b) általános képletű csoport, ahol

45 R<sup>6</sup> jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

50 X jelentése oxigénatom, kénatom vagy NH csoport,

Q jelentése egy (b) általános képletű csoport,

55 R<sup>6</sup> jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

60 X jelentése oxigénatom, kénatom vagy NH csoport,

Q jelentése egy (b) általános képletű csoport,

Z jelentése kénatom vagy egy  $-\text{CR}^7=\text{CH}-$  általános képletű csoport, ahol

$\text{R}^7$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

Z jelentése metilencsoport, ahol egy hidrogénatom egy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve lehet, és

A jelentése  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  csoport vagy  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  csoport, ahol e két csoportból egy vagy két hidrogénatom 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve lehet, vagy

A jelentése egy  $-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}$  általános képletű csoport, ahol

$\text{R}^9$  és  $\text{R}^{10}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

$\text{R}^1$  jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy metilcsoport,

$-\text{Z}-\text{A}-$  jelentése  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{S}-\text{CH}=\text{CR}^{10}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  vagy

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CR}^{10}-$  csoport, ahol

$\text{R}^{10}$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

A legelőnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése oxigénatom vagy NH csoport és

$\text{R}^1$  jelentése hidrogénatom vagy 6-helyzetben lévő fluoratom.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a) egy (III) általános képletű piperazino-benzazol egy (II) általános képletű alkilezőszerrel reagáltatunk.

A (II) általános képletben

W jelentése reakcióképes kilépő csoport, például halogénatom, így klóratom, brómatom vagy jódatom vagy egy szulfoniloxi-csoport, például metánszulfoniloxi-, 4-metil-benzolszulfoniloxi-csoport.

A reakciót az 1. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Ezt az N-alkilezési reakciót előnyösen a reakció szempontjából inert szerves oldószerben végezhetjük.

Szerves oldószerre példaként megemlíthetjük az aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, a metil-benzolt, a dimetil-benzolt; a rövid szénláncú alkoholokat, például a metanolt, az etanolt, az 1-butanolt; a ketonokat, például a 2-propanont, a 4-metil-2-pentanont; az étereket, például az 1,4-dioxánt, az 1,1-oxi-biszetánt, a tetrahydrofuránt; a dipoláros aprotikus oldószereket, például az N,N-dimetil-formamidot, az N,N-dimetil-acetamidot, a nitrobenzolt, az 1-metil-pirrolidinont. Az említett oldószereknek a keveréke is alkalmazható. A reakció során felszabaduló sav megkötésére megfelelő bázist adagolhatunk a reakcióhoz. Ilyen bázisra példaként megemlíthetjük az alkáli- vagy alkáli-földfém-karbonátokat, -hidrogén-karbonátokat, -hidroxidokat, -alkoxidokat vagy -hidrideket, például a nátrium-karbonátot, a nátrium-4-hidrogén-karbonátot, a kálium-karbonátot, a nátrium-hidroxidot, a nátrium-metoxidot, a nátrium-hidridet.

Alkalmazhatunk szerves bázist is, például amint, N-(1-metil-etil)-2-propánamint, 4-etil-morfolint.

Bizonyos körülmények között egy jódsó, előnyösen egy alkálifém-jodid adagolása előnyös lehet. A reakcióelegy melegítése gyorsíthatja a reakció sebességét.

A reakciótermékeket itt is, és a következő eljárásoknál is a reakcióelegyből izolálhatjuk, és kívánt esetben ismert módon, például extrakcióval, desztillálással, kristályosítással, eldörzsöléssel vagy kromatográfiás eljárással tisztíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (I-a) általános képletű vegyületeket, amelyek olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol X-et  $\text{X}^1$  helyettesíti, amely annyiban tér el X jelentésétől, hogy

csak oxigénatomot, N-fenil vagy egy  $-\text{NH}-$  csoportot

jelent, a b) eljárás szerint, úgy is előállíthatjuk, hogy egy (VI) általános képletű vegyület megfelelő bázissal inert oldószerben ciklizálunk.

Ezt a reakciót a 3. reakcióvázlaton mutatjuk be.

A (VI) általános képletben

$\text{W}^2$  jelentése kilépő csoport, például halogénatom, például fluor- vagy klóratom vagy nitrocsoport.

A ciklizáláshoz alkalmazható bázisok közül megemlíthetjük az alkáli- és alkáli-földfém-karbonátokat, -hidrogén-karbonátokat, -hidroxidokat, -alkoxidokat vagy -hidrideket, például a nátrium-karbonátot, a nátrium-hidrogén-karbonátot, a kálium-karbonátot, a nátrium-hidroxidot, a nátrium-metoxidot, a nátrium-hidridet. Alkalmazhatók szerves bázisok, például aminok, például N,N-dietil-etil-amin, 4-etil-morfolin is. Az alkalmazható oldószerek közül megemlíthetjük például az aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, a metil-benzolt, a dimetil-benzolt; a rövid szénláncú alkanolokat, például a metanolt, etanolt, az 1-butanolt; a ketonokat, például az 1,4-dioxánt, a tetrahydrofuránt; a dipoláros aprotikus oldószereket, például az N,N-dimetil-formamidot, az N,N-dimetil-acetamidot, a dimetil-szulfoxidot, az 1-metil-2-pirrolidinont. Az oldószerek keveréke is alkalmazható.

A reakció sebességének növelése érdekében a reakciót végezhetjük melegítés közben, különösen a ciklizálási reakciót előnyös a reakcióelegy forráspontján végezni.

Azokat a (Ia) általános képletű vegyületeket, ahol  $\text{X}^1$  jelentése oxigénatom,

a (I-a = 1) általános képlettel jellemezhetjük. Ezeket a vegyületeket a c) eljárás szerint úgy is előállíthatjuk, hogy egy (VII) általános képletű aktivált oxim-származékot ciklizálási reakciónak vetünk alá. Ezt a reakciót a 4. reakcióvázlaton mutatjuk be. A (VII) képletben

$\text{R}^{12}$  jelentése formilcsoport, (1-6 szénatomos alkil- vagy aril)-karbonilcsoport, például acetyl-, propionil- vagy benzoilcsoport; (1-6 szénatomos alkil- vagy aril)-oxikarbonil-csoport, például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, 1,1-dimetil-etoxi-karbonil-, feniloxi-karbonil-csoport; (1-6 szénatomos alkil- vagy aril)-szulfonil-csoport, például metánszulfonil-, benzolszulfonil-, 4-metil-benzolszulfonil-, 2-naftalin-szulfonil-csoport; N-acil-amino-karbonil-

csoporthoz, például triklór-metil-karbonil-amino-karbonil-csoport.

A (VII) általános képletű aktivált oxim-származék ciklizálási reakcióját előnyösen egy megfelelő bázis jelenlétében, előnyösen inert oldószerben, 20 és 200 °C közötti, előnyösen 50 és 150 °C közötti hőmérsékleten, még előnyösebben a reakcióelegy forráspontján végezzük.

Bizonyos esetekben előnyös lehet a reakciót bázis hozzáadása nélkül végezni, és a reakció során felszabaduló savat normál nyomáson vagy kívánt esetben csökkentett nyomáson végzett desztillációval eltávolítani. Ezt a ciklizálási reakciót úgy is elvégezhetjük, hogy a (VII) általános képletű oxim-származékot vákuumban oldószer nélkül hevítjük.

A reakcióhoz alkalmas bázisok közül példaként megemlíthetjük az alkáli- és alkáli-földfém-karbonátokat, -hidrogén-karbonátokat, valamint az aminokat, például a nátrium-karbonátot, a kálium-karbonátot, a nátrium-hidrogén-karbonátot, az N,N-dietil-etánamint, a 4-etil-morfolint, az 1,4-diazabiciklo [2.2.2]oktánt vagy a piritint.

A ciklizálási reakcióhoz alkalmas oldószerekre például megemlíthetjük az aromás szénhidrogéneket, például a benzolt, a metil-benzolt, a dimetil-benzolt; az étereket, például az 1,1-oxi-biszetánt, az 1,1-oxi-biszbutánt, a tetrahidrofuránt, az 1,4-dioxánt, a 2,2'-oxi-bisz[metoxi-etánt], a 2,5,8,11-tetraoxa-dodekánt; a dipoláris aprotikus oldószereket, például az N,N-dimetil-formamidot, az N,N-dimetil-acetamidot, az 1-metil-2-pirrolidinont, a hexametil-foszforsav-triamidot, a piridint, az ecetsav-anhidridet; a halogénezett szénhidrogéneket, például a triklór-metánt, a tetraklór-metánt az 1,2-diklór-etánt, a klórbenzolt.

Az (I) általános képletű vegyületeket elvileg úgy is előállíthatjuk, hogy a Q általános képletű csoportot ismert eljárásokkal utólag alakítjuk ki.

Például azokat a (I) általános képletű vegyületeket, ahol

Q jelentése egy (a) képletű csoport, amely vegyületeket (I-c) általános képlettel jellemezzük, úgy is előállíthatjuk, hogy egy (IX) általános képletű 2-amino-benzamidot egy (X) általános képletű reagenssel reagáltatunk. Ezt a reakciót a 6. reakcióvázlaton szemléltetjük. A (X) általános képletben

L jelentése egymástól függetlenül reakcióképes kilepő csoport, például halogénatom, például klóratom vagy brómatom, vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport, például metoxi- vagy etoxi-csoport, ariloxi-csoport, például fenoxi-csoport, aminocsoport, mono- és di(1-6 szénatomos alkil)-aminocsoport, például metilamino- vagy dimetilamino-csoport, 1H-imidazol-1-il-csoport.

Az (I-c) általános képletű vegyületeket elvben úgy is előállíthatjuk, hogy egy megfelelően helyettesített (XI) általános képletű intermediert egy (XII) általános képletű aminnal ciklizálunk (ezt a reakciót a 7. reakcióvázlaton mutatjuk be), vagy egy (XIII) általános képletű izocianátot egy (XII) általános képletű aminnal ciklizálunk. Ez utóbbi reakciót a 8. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Ezeket a gyűrűzárási reakciókat előnyösen keverés

mellett végezhetjük, és kívánt esetben a reakcióelegyet melegítjük, adott esetben egy megfelelő, viszonylag magas forráspontú, inert oldószerben, például alifás vagy aromás szénhidrogénben, például petroléterben vagy dimetil-benzolban.

A 7. és a 8. reakcióvázlaton R<sup>13</sup> jelentése egymástól függetlenül megfelelő kilepő csoport, például 1-6 szénatomos alkiloxi-csoport, aminocsoport, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-aminocsoport; a (XI) általános képletben a két R<sup>13</sup> szubsztituens együttesen egy -O- csoportot is jelenthet.

Azokat az a (I) általános képletű vegyületeket, ahol Q jelentése egy (b) általános képletű csoport, az (I-d) általános képlettel jellemezhetjük. Az (I-d) általános képletű vegyületeket a pirimidin-4-on-származékok előállításából ismert ciklizálási reakciókkal is előállíthatjuk például úgy, hogy egy (XIV) általános képletű amint egy (XV) általános képletű β-dikarbonil-vegyülettel reagáltatunk (ezt a reakciót a 9. reakcióvázlaton mutatjuk be), vagy úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XVI) általános képletű vegyületet egy (XVII) általános képletű aminnal ciklizálunk. Ez utóbbi reakciót a 10. reakcióvázlaton szemléltetjük.

Ezeket a gyűrűzárási reakciókat általában a reakcióelegy keverésével végezhetjük, és kívánt esetben megfelelő inert oldószerben, például alifás, aliciklusos vagy aromás szénhidrogénben, például hexánban, ciklohexánban vagy benzolban, vagy piridinben, N,N-dimetil-formamidban vagy hasonló dipoláris aprotikus oldószerben. A reakciósebesség növelésére előnyös lehet a reakciót melegítéssel végezni. Bizonyos esetekben előnyös a reakciót a reakcióelegy forráspontján végezni.

A 9. és 10. reakcióvázlaton R<sup>14</sup> jelentése egymástól függetlenül megfelelő kilepő csoport, például (1-6 szénatomos alkil)-oxi-csoport, hidroxilcsoport, halogénatom, aminocsoport, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-aminocsoport.

Hasonló gyűrűzárási reakcióval az (I-d) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XVII) általános képletű vegyületet egy (XVIII) általános képletű vegyülettel ciklizálunk. Ezt a reakciót a 11. reakcióvázlaton szemléltetjük.

Azokat az (I-d) általános képletű vegyületeket, ahol Z jelentése kénatom és

A jelentése -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- vagy -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- csoport, amely két utóbbi csoport adott esetben egy vagy két 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve lehet,

az (I-d-1) általános képlettel jellemezhetjük. Ezeket a vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XIX) általános képletű 2-merkaptó-pirimidinont egy (XX) általános képletű vegyülettel, ahol

W jelentése egymástól függetlenül a fenti, ciklizáljuk.

A reakciót a 12. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Azokat az (I-d) általános képletű vegyületeket, ahol Z jelentése kénatom és

A jelentése egy -CR<sup>9</sup>=CR<sup>10</sup>- általános képletű csoport,

az (I-d-2) általános képlettel jellemezhetjük. Ezeket a vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XIX) általános képletű 2-merkapto-pirimidinont egy (XXI) általános képletű vegyülettel reagáltatva gyűrűzáró reakciót végzünk. Ezt a reakciót a 13. reakcióvázlaton szemléltetjük.

Az (I-d-1) és az (I-d-2) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló gyűrűzáró reakciókat általában a reakcióelegy keverésével végezzük, kívánt esetben megfelelő inert oldószerben, például alifás aliciklusos vagy aromás szénhidrogénben, például hexánban, ciklohexánban, benzolban vagy piridinben, N,N-dimetilformamidban vagy hasonló, dipoláros aprotikus oldószerben. A reakció sebességét növelhetjük, ha a reakciót melegítéssel végezzük. Bizonyos esetekben előnyös a reakciót a reakcióelegy forráspontján végezni.

A (I) általános képletű vegyületeket ismert eljárásokkal egymásba is átalakíthatjuk.

A (I) általános képletű vegyületek bázikusak, tehát megfelelő savval reagáltatva gyógyászatilag aktív, nem toxikus, savaddíciós sóikat állíthatjuk elő. A megfelelő savak közül példaként megemlítjük a szerves savakat, például a sósavat, a hidrogén-bromidot, a kénsavat, a salétomsavat, a foszforsavat, valamint a szerves savakat, például az ecetsavat, propionsavat, hidroxiecetsavat, a 2-hidroxi-propionsavat, a 2-oxo-propionsavat, az etándisavat, a propán-disavat, a bután-disavat, a (Z)-2-buténdisavat, az (E)-2-buténdisavat, 2-hidroxi-bután-disavat, a 2,3-dihidroxi-bután-disavat, a 2-hidroxi-1,2,3-propántrikarbonsavat, a metánszulfonsavat, az etánszulfonsavat, a benzolszulfonsavat, a 4-metil-benzolszulfonsavat, a ciklohexán-szulfaminsavat, a 2-hidroxi-benzoetsavat, a 4-amino-2-hidroxi-benzoetsavat. A só formából a szabad bázis lúggal történő reakcióval állítható elő.

Találmányunk magába foglalja az (I) általános képletű vegyületek szolvátjainak előállítását is. Ezek a szolvátok is tehát a találmány körébe tartoznak. Ilyen szolvátok például a hidrátok vagy az alkoholátok.

A kiindulási anyagok, és az intermedierek közül bizonyos vegyületek ismert vegyületek, amelyeket ismert eljárásokkal, vagy analóg eljárásokkal állíthatunk elő. Például bizonyos (III) általános képletű vegyületek előállítását a 4 452 799, a 4 524 206 és a 4 590 196 számú amerikai egyesület államokbeli, és a 0 302 423 számú európai szabadalmi leírásból ismerjük. A (II) általános képletű intermedierek előállítását a 4 804 663 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, és az ott idézett referenciákban ismertetik. Bizonyos intermediereket hasonló vegyületek előállítására ismert eljárásokkal állíthatjuk elő, amelyek közül néhányat a későbbiekben be is mutatunk.

Azok a (III) általános képletű intermedierek, ahol X jelentése –NH– csoport,

a (III-a) általános képlettel jellemezhető. Ezek a vegyületek újak, és d<sub>2</sub>) eljárásunk keretén belül úgy állíthatjuk elő őket, hogy egy (XXII) általános képletű intermediert, ahol

P jelentése védőcsoport, előnyösen (1–6 szénatomos alkil- vagy aril)-karbonil-csoport, (1–6 szénatomos alkoxi- vagy ariloxi)-karbonil-csoport, vagy fenilmetilcsoport,

savas vagy lúgos hidrolízisnek vagy katalitikus hidrogénezésnek vetünk alá, és így a védőcsoportot eltávolítjuk. A (XXII) általános képletű védett intermediert a d<sub>1</sub>) eljárásunk keretén belül egy (XXIII) általános képletű tioamidból állíthatjuk elő, ahol

W<sup>2</sup> jelentése a reakcióképes kilépő csoport, úgy, hogy azt hidrazinnal kondenzáltatjuk sav, például ecetsav jelenlétében, és azután lúgban gyűrűzáró reakciónak vetjük alá. A (XXIII) általános képletű tioamidot pedig egy (XXV) általános képletű amidból állíthatjuk elő, 2,4-bisz(4-metoxi-fenil)-2,4-diszulfid-1,3,2,4-ditiafoszfenáttal végzett reakcióval. Ezt a reagenst Lawesson reagensnek nevezzük.

A (XXV) általános képletű amidot úgy állíthatjuk elő, hogy egy egyik –NH– csoportján védett (XXVI) általános képletű piperazint, ahol P jelentése a fenti, (XXVII) általános képletű karbonsavval vagy annak reakcióképes származékával, például halogénidjével vagy szimmetrikus vagy egyes anhidridjével – a képletben R<sup>1</sup>, W<sup>2</sup> jelentése a fenti – ismert módon N-acilezzük. Ezt a reakciót a 14. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Azokat a (VI) általános képletű intermediereket, ahol

X<sup>1</sup> jelentése oxigénatom, (VI-a) általános képlettel jellemezhetjük. Ezeket a fent említett (II) általános képletű alkilezőszerből és egy (XXVIII) általános képletű amid-oximból állíthatjuk elő N-alkilezéssel, amelyet ugyanúgy végezhetünk, mint a (II) és (III) általános képletű vegyület reakcióját. Ezt az N-alkilezést a 15. reakcióvázlat szemlélteti.

A (XXVIII) általános képletű vegyületet könnyen elő lehet állítani egy megfelelően helyettesített (XXIX) általános képletű benzaldehid-oximból oly módon, hogy a (XXIX) általános képletű oximot inert oldószerben klórgázzal reagáltatjuk, majd a kapott (XXX) általános képletű intermerdiert a hidrogén-kloridot eltávolítjuk oly módon, hogy azt megfelelő bázissal, például trialkil-aminnal, például N,N-dietil-etán-aminnal reagáltatjuk, és a kapott (XXXI) általános képletű nitril-N-oxidot piperazinnal reagáltatjuk. Ebben a reakciósorozatban a (XXX) és (XXXI) általános képletű intermediereket tisztítás és izolálás nélkül lehet felhasználni a következő reakciólépéshez a (XXVIII) általános képletű intermedier előállításához.

Azokat a (VI) általános képletű intermediereket, ahol X<sup>1</sup> jelentése –NH– csoport,

(VI-b) képlettel jellemezhetjük. Ezeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXXII) általános képletű, megfelelően szubsztituált hidrazon-amidot egy (II) általános képletű alkilezőszerrel N-alkilezünk, ugyanolyan reakciókörnyék között, mint amelyeket a (II) és (III) általános képletű vegyület reakciójánál ismertettünk. A reakciót a 16. reakcióvázlat szemlélteti.

A (XXXII) általános képletű intermediert úgy állíthatjuk elő, hogy piperazint egy (XXXIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyet egy (XXXIV) általános képletű hidrazid megfelelő halogénező szerrel, például pentaklór-foszforánnal, foszfor-trikloriddal végzett halogénezésével állítunk elő.

A (I) általános képletű vegyületek, sztereoizomerjei és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói potenciális antagonistái a neurotranszmittereknek, különösen a szerotonin- és a dopamin-mediátoroknak. Ezen mediátorok gátlása számos olyan tünetet megszüntet vagy enyhít, amely ezen mediátorok leadásával, különösen túlzott leadásával kapcsolatos. A találmány szerint előállított vegyületek gyógyászati felhasználása elsősorban a CNS területen, a gasztrointesztinális és a kardiovaszkuláris területen, és az ezzel kapcsolatos területeken történhet. Ismeretes, hogy a szerotonin antagonistái hatékonyak a pszichózis, az agresszív viselkedés, a nyugtalanság, a depresszió és a migrén kezelésénél. A dopamin-receptor-antagonistákról ismert, hogy neuroleptikus tulajdonságaik vannak. A szerotín és a dopamin közös antagonistái különösen érdekesek, mivel ezek várhatóan a skizofrénia mind pozitív, mind negatív tünetei enyhítésére alkalmasak. A találmány szerint előállított vegyületek hatékonyan alkalmazhatók ezenkívül az autizmus kezelésére is.

A vegyületek alkalmazási területei a gasztrointesztinális panaszok kezelésére például alkalmazásuk hasmenés csökkentő szerként, gyomor és nyelőcsővi reflux megakadályozására, és különösen hányás elleni szerként, például olyan rákos betegeknél, akik gyógyszeres kezelésben és sugárzásos kezelésben részesülnek. A szerotonin ezenkívül egy potenciális hörgő és érszűkítő szer, ezért a találmány szerint előállított antagonistákat magas vérnyomás és érrendszeri megbetegedések kezelésére is lehet használni. Ezenkívül a szerotonin-antagonistáknak számos egyéb tulajdonságaik is vannak, így például az étvágy csökkentése, és ezáltal a súlyvesztés elősegítése, ami hatékony lehet kövérség kezelésénél. Rendelkeznek ezek az anyagok továbbá olyan tulajdonságokkal, amelynek révén a szenvedélybetegek, így alkoholisták, dohányosok leszokásánál jelentkező elvonási tünetek enyhíthetők.

A találmány szerint előállított vegyületekből farmakológiai tulajdonságaik miatt különféle kiszerezési formájú, adagolható gyógyászati készítmények állíthatók elő. A találmány értelmében a gyógyászati készítményeket úgy állítjuk elő, hogy hatékony mennyiségű hatóanyagot bázikus vagy savaddíciós só formában egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal, amely a kívánt adagolási forma függvényében különböző formájú lehet, összekeverünk. Ezek a gyógyászati készítmények előnyösen egységnyi kiszerezési formában készülnek, orális, rektális, percután vagy parenterális adagolás céljára.

Orális adagolási formájú készítmény előállításához bármely szokásos gyógyszerészeti vivőanyagot vagy segédanyagot alkalmazhatunk, például vizet, glikolatokat, olajokat, alkoholokat, amikor folyékony készítményt, például szuszpenziót, szirupot, elixírt vagy oldatot állítunk elő; vagy szilárd segédanyagokat, például keményítőt, cukrot, kaolint, kenőanyagokat, kötőanyagokat, szétválasztó szereket alkalmazhatunk, amikor porokat, pirulákat, kapszulákat vagy tablettákat állítunk elő. Mivel a legkönnyebben adagolható formák a tabletták és a kapszulák, ezek a

legelőnyösebb orális adagolásra szánt kiszerezési egységek, ezekben nyilvánvalóan szilárd gyógyászati hordozóanyagokat alkalmazunk. Parenterális készítmények esetén a hordozóanyag általában steril víz, legalábbis legnagyobb részben, bár egyéb alkotórészek, például oldódást elősegítő szerek is alkalmazhatók.

Injektálható oldatokat úgy állítunk elő, hogy hordozóként sóoldatot, glükózoldatot vagy sóoldat és glükózoldat keverékét használjuk. Injektálható szuszpenziókat állíthatunk elő, ha megfelelő folyékony hordozóanyagokat, szuszpendálást elősegítő szereket alkalmazunk. Percután adagolható készítményeknél a hordozóanyag adott esetben tartalmazhat egy penetrációt elősegítő szert, és/vagy egy alkalmas nedvesítő szert, amely adott esetben kombinálva lehet egyéb olyan adalékanyagokkal kisebb mennyiségben, amelyek nem hatnak károsan a bőrre. Ilyen adalékanyagok lehetnek például olyanok, amelyek a bőrre való adagolást elősegítik, és/vagy előnyösek a kívánt készítmény előállításánál. Ezeket a készítményeket különféle módokon adagolhatjuk, például transzdermális tapaszokként, pontszerűen vagy kenőcsként. Vizes készítmények előállításához az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói, mivel ezeknek jobb a vízoldhatóságuk, mint a megfelelő bázikus formájú vegyületeknek, természetesen jobban megfelelnek.

Az említett gyógyászati készítményeket különösen előnyös egységnyi kiszerezési adagokban készíteni, mivel így az adag egységes, és az adagolás könnyű. A leírásban és az igénypontokban egységnyi adagolási formán fizikailag megkülönböztetett egységeket értünk, amelyek egységes adagolásra alkalmasak, és ahol az egységek egy előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak, megfelelő gyógyászati hordozóanyagok mellett. A hatóanyag mennyiségét a kívánt gyógyászati hatás elérésének függvényében határozzuk meg. Ilyen egységnyi adagolási formák a tabletták (a drázsírozott vagy bevont tabletták is), a kapszulák, a pirulák, a porcsomagok, injektálható oldatok és szuszpenziók, ostyák, teáskanálnyi, leveseskanálnyi és hasonló megjelölésű adagok, és ezek többszörösei.

A találmány szerint előállított vegyületeket pszichotikus panaszok kezelésére lehet alkalmazni. A kezelés abból áll, hogy melegvérű pszichotikus betegségben szenvedő állatoknak hatékony mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, vagy annak gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját adagoljuk rendszeresen gyógyszerészeti célra alkalmas sóval összekeverve. A pszichotikus zavarok kezelésében járatos szakember határozza meg a hatékony mennyiséget a bemutatott vizsgálati eredmények alapján. Általában a hatékony mennyiség 0,01 mg/kg és 4 mg/kg testtömeg között, előnyösen 0,04 mg/kg és 2 mg/kg testtömeg között változik.

A találmányt a továbbiakban példákkal szemléltetjük. Ha másképp nem jelöljük, a rész tömegrészt jelent.

## A) fejezet

## Intermedierek előállítása

## 1. példa

a) 114 rész 7-metil-1,2-benzizoxazol-3-olt és 230 rész foszforil-kloridot összekeverünk, és cseppenként hozzáadunk 160 rész N,N-dietil-atánamint (a reakció exoterm). Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet éjszakán át 135 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ekkor jégre öntjük, és a terméket triklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 2,2'-oxi-biszpropánban melegítjük. Az oldószert dekantáljuk (ezt a műveletet kétszer ismételjük), és a maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként triklór-metán és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, az eluálószer ledesztilláljuk, és így 60 rész 3-klór-7-metil-1,2-benzizoxazol-3-olt kapunk, mint maradékot.

Kitermelés: 51,1% (1. intermedier)

b) 120 rész piperazint és 400 rész 1-butanolt összekeverünk, és az elegyet 90 °C-ra melegítjük. Ehhez az elegyhez cseppenként hozzáadunk 60 rész 3-klór-7-metil-1,2-benzizoxazol-3-olt. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 órán keresztül keverjük. Ezután az elegyet lehűtjük, szűrjük, és a szűrletről az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot vízzel felvesszük, és a terméket triklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként triklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, és az eluálószer ledesztilláljuk. A maradékot állás mellett kikristályosítjuk, és így 56 rész 7-metil-3-(1-piperazinil)-1,2-benzizoxazol-3-olt kapunk.

Kitermelés: 71,5% (2. intermedier)

## 2. példa

a) 32 rész etil-1-piperazin-karboxilátot, 17 rész 3-klór-1,2-benzizotiazolt és 45 rész N,N-dimetil-acetamidot összekeverünk, és az elegyet fél órán keresztül 150 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet 50 °C-ra hűtjük, és jeges vízre öntjük. A vizes fázist dekantáljuk, az olajos fázist vízzel keverjük. Az olajos fázisból a terméket triklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen, eluálószerként triklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta fázisokat egyesítjük, az eluálószer ledesztilláljuk, és így 13 rész etil-4-(1,2-benzizotiazol-3-il)-1-piperazin-karboxilátot kapunk.

Kitermelés: 44% (3. intermedier)

b) 12,5 rész etil-4-(1,2-benzizotiazol-3-il)-1-piperazin-karboxilátot és 187,5 rész 48%-os vizes hidrogénbromid-oldatot összekeverünk, és a keveréket 1,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alkalmazásával melegítjük. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 2-propanolban felvesszük, és az oldószert ismét ledesztilláljuk. A maradékot metanolban oldjuk, az oldatot újra bepároljuk, és 2-propanonnal keverjük. A terméket szűrjük, szárítjuk és így 11,5 rész 3-(1-piperazinil)-1,2-benzizotiazol-dihidrobromidot kapunk.

5 Kitermelés: 73%. (4. intermedier)

## 3. példa

a) 64 rész 1-(fenil-metil)-piperazint és 360 rész tetrahydrofuránt összekeverünk, és az elegyet 10 °C-ra hűtjük, majd 20 perc alatt hozzáadunk 32,5 rész 2,4-difluor-benzoil-kloridot. Az adagolás befejezése után a keverést szobahőmérsékleten folytatjuk. A képződő sótszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, eluálószerként triklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú keverékét használjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, az eluálószer ledesztilláljuk, és így 50 rész 1-(2,4-difluor-benzoil)-4-(fenil-metil)-piperazint kapunk.

20 Kitermelés: 87,8% (5. intermedier)

b) 30 rész 1-(2,4-difluor-benzoil)-4-(fenil-metil)-piperazint, 19 rész 2,4-bisz(4-metoxi-fenil)-2,4-diszulfid-1,3,2,4-ditiafoszfetánt és 174 rész benzolt keverünk visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 órán keresztül. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, a maradékot triklór-metánban oldjuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen, eluálószerként triklór-metánt használunk. A tiszta frakciókat egyesítjük, az eluálószer vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot ezután szobahőmérsékleten 2 napig állni hagyjuk. A kapott terméket leszűrjük, szárítjuk, és így 25 rész 1-[(2,4-difluor-fenil)-tioxo-metil]-4-(fenil-metil)-piperazint kapunk.

30 Kitermelés: 79,2% (6. intermedier).

c) 40 rész 1-[(2,4-difluor-fenil)-tioxo-metil]-4-(fenil-metil)-piperazint, 144 rész 1-butanolt, 13 rész hidrazin-monihidrátot és 24 rész ecetsavat összekeverünk, és az elegyet éjszakán át visszafolyató hűtő alkalmazásával keverjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, hozzáadunk 50 rész nátrium-karbonátot, és továbbkeverjük 3 órán keresztül az elegy forrási hőmérsékletén. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd vizet és metil-benzolt adunk hozzá. További 15 perc keverés után a szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, eluálószerként triklór-metán és metanol 92:8 térfogatarányú keverékét használjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, és az eluálószer ledesztilláljuk. A maradékot acetonitrilből kristályosítjuk. A terméket szűrjük és szárítjuk, és így 12 rész 6-fluor-3-[4-(fenil-metil)-piperazino]-1H-indazolt kapunk.

Op.: 162,0 °C (7. intermedier).

d) 12 rész 6-fluor-3-[4-(fenil-metil)-piperazino]-1H-indazolt, 1 rész Raney-nikkel katalizátort és 200 rész metanolt Parr-készülékben hidrogénezünk normál nyomáson, 50 °C hőmérsékleten 2 rész csontszénre vitt 10%-os palládium katalizátor jelenlétében. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort diatómaföldön leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk.

roljuk. A maradékot acetonitrilből kristályosítjuk. A terméket leszűrjük és szárítjuk, és így 7,7 rész 6-fluor-3-(1-piperazinil)-1H-indazolt kapunk.  
Kitermelés: 92,0% (8. intermedier).

#### 4. példa

a) 12,5 rész piperazint, 3,6 rész N,N-dietil-etánamint és 75 rész triklór-metánt összekeverünk, és a keverékhez hozzáadjuk 9 rész 2-fluor-N-fenil-benzolkarbohidrazonoil-klorid 75 rész triklór-metánnal készített oldatát. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 5 rész káliumkarbonátot, és újabb 30 percig az elegy forrási hőmérsékletén keverjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, 100 rész vízzel mossuk, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük és az oldószert ledesztilláljuk. Így 6 rész 1-(2-fluor-benzoil)-piperazin-2-fenil-hidrazont kapunk.

Kitermelés: 55,8% (9. intermedier)

b) 4,5 rész 3-(2-klór-etil)-2-metil-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ont, 6 rész 1-(2-fluor-benzoil)-piperazin-2-fenil-hidrazont, 5,04 rész nátrium-karbonátot, 0,1 rész kálium-jodidot és 120 rész 4-metil-2-pentanont összekeverünk, és az elegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alkalmazásával melegítjük. A szerves sókat ezután leszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, eluálószerként triklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, és az eluálószer ledesztilláljuk. A maradékot 2-propanolból kristályosítjuk. A terméket szűrjük és szárítjuk. Ily módon 2,5 rész 3-[2-{4-[(2-fluor-fenil)-(2-fenil-hidrazono)-metil]-1-piperazinil}-etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ont kapunk.  
Kitermelés: 25,8%

Op.: 180 °C (10. intermedier).

#### 5. példa

a) 98 rész 2,4-difluor-benzaldehidet, 49 rész hidroxilamin-monohidrokloridot, 160 rész metanolt és 80 rész sósavval telített 2-propanolt összekeverünk, és az elegyet keverés mellett 4 órán keresztül visszafolyató hűtővel melegítjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban besűrítjük, és a maradékot 2,2'-oxi-biszpropánnal eldörzsöljük. A terméket leszűrjük és szárítjuk, és így 60 rész 2,4-difluor-benzaldehid-oxim-hidrokloridot kapunk.

Kitermelés: 45,0% (11. intermedier).

b) 58 rész 2,4-difluor-benzaldehid-oxim-hidrokloridot és 750 rész triklór-metánt összekeverünk, az elegyet -10 °C-ra hűtjük, és 30 percen keresztül klórgázt buborékoltatunk át rajta. A klór feleslegét nitrogénámmal távolítjuk el, majd 42 rész N,N-dietil-etánamint adagolunk cseppenként az oldathoz. Az adagolás befejezése után az elegyet továbbkeverjük, és hagyjuk szobahőmérsékletűre hűlni. A csapadékot leszűrjük. A szűrletet -20 °C-ra hűtjük, majd keverés és -10 °C-ra való hűtés közben 86 rész piperazin és 900 rész triklór-metán elegyéhez adjuk 10 perc alatt. A reakcióelegyet éjszakát át szobahőmérsékleten kever-

jük. Ezután az elegyet 30 °C-ra melegítjük, és leszűrjük. A szűrletet vákuumban besűrítjük, 25 °C hőmérsékleten. A piperazin feleslegét kétszer 100 rész vízzel végzett mosással távolítjuk el. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot 2,2'-oxi-biszpropánnal eldörzsöljük. A szilárd terméket leszűrjük és szárítjuk, így 50 rész 1-[(2,4-difluor-fenil)-(hidroxil-imino)-metil]-piperazint kapunk.

10 Kitermelés: 69,1% (12. intermedier).

c) 8 rész 6-(2-bróm-etil)-2,3-dihidro-7-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-on-monohidrobromid, 4,8 rész 1-[(2,4-difluor-fenil)-(hidroxil-imino)-metil]-piperazin, 8 rész nátrium-hidrogén-karbonát és 180 rész 4-metil-2-pentanon elegyét 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alkalmazásával melegítés mellett keverjük. A reakcióelegyet még forrón leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként triklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú keverékét használjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, és az eluálószer vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot acetonitrilből kristályosítjuk. A terméket leszűrjük és szárítjuk, és így 4,4 rész 6-[2-{4-[(2,4-difluor-fenil)-(hidroxil-imino)-metil]-1-piperazinil}-etil]-2,3-dihidro-7-metil-5H-2-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ont kapunk.  
Kitermelés: 50,5% (13. intermedier).

#### 6. példa

30 58 rész 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amin, 76 rész 3-acetil-4,5-dihidro-2(3H)-furanon, 1,2 rész 12 n sósav-oldat és 540 rész metil-benzol elegyét 2 órán keresztül visszafolyató hűtő és víz-szeparátor alkalmazásával keverés mellett forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és cseppenként 20-40 °C hőmérséklet között 340 rész foszforil-kloridot adunk hozzá (eközben a hőmérséklet tartása érdekében az elegyet hűtjük). A reakcióelegyet ezután fokozatosan forrási hőmérsékletre, 90 °C-ra melegítjük. Ekkor hidrogénklór-gáz kezd fejlődni. Az elegyből ezután 100 részt ledesztillálunk, a maradékot 2 órán keresztül melegítjük és keverjük visszafolyató hűtő alkalmazásával. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, bepároljuk, és a maradékot híg ammónium-hidroxid-oldatba öntjük, és közben keverjük. A terméket triklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot háromszor tisztítjuk oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen, eluálószerként mindháromszor triklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú keverékét használjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az eluálószer ledesztilláljuk. A maradékot 2,2'-oxi-biszpropánból kristályosítjuk, és így 11,8 rész 6-(2-klór-etil)-2,7-dimetil-5H-1,3,4-tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ont kapunk.

55 Op.: 118 °C (14. intermedier).

#### 7. példa

60 a) 50 rész 5-metil-3-izoxazol-amin, 70 rész 3-acetil-4,5-dihidro-2(3H)-furanon, 435 rész metil-benzol és 16 rész polifoszorsav keverékét 3 órán keresztül visz-

szafolyató hűtő és víz-szeparátor alkalmazása mellett keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban besűrítjük, és így 99 rész (95,1%) 4,5-dihidro-3-{1-[5-metil-3-izoxazolil-imino]-etil}-2(3H)-furanont kapunk, amely olajos maradék (15. intermedier).

b) 98 rész 4,5-dihidro-3-{1-[5-metil-3-izoxazolil-imino]-etil}-2(3H)-furanon, 348 rész metil-benzol és 300 rész triklór-metán keverékéhez cseppenként hozzáadunk 150 rész foszforil-kloridot. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet még 3 órán keresztül forrási hőmérsékleten visszafolyató hűtővel keverjük. A reakcióelegyet ezután térfogatának felére töményítjük, és a maradékot tört jégre öntjük. Az elegyhez ammónium-hidroxid-oldatot adunk, és a terméket kétszer 240 rész 4-metil-2-pentanonnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot triklór-metánban oldjuk, szilikagélen szűrjük, és a szűrletet vákuumban besűrítjük. A maradékot metil-benzol és 2,2'-oxibiszpropán elegyből kristályosítjuk. Ily módon 96 rész 6-(2-klór-etil)-2,5-dimetil-7H-izoxazolo-[2,3-a]pirimidin-7-ont kapunk.

Kitermelés: 88,2%

Op.: 165 °C (16. intermedier).

#### B) fejezet

##### A végtermékek előállításá

##### 8. példa

5 rész 3-(2-klór-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]-pirimidin-4-on-monohidroklorid, 5 rész 3-(1-piperazinil)-1,2-benzizotiazol-dihidroklorid, 8 rész nátrium-karbonát, 0,2 rész kálium-jodid és 200 rész 4-metil-2-pentanon elegyét 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben melegítjük. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, és a szűrletet betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként triklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az eluálószerert ledesztilláljuk. A maradékot 2-propanolban (E)-2-butén-dioát-sóvá alakítjuk. A sőt leszűrjük, és etanolból kristályosítjuk. A terméket leszűrjük, szárítjuk és így 7,4 rész 3-{2-[4-(1,2-benzizotiazol-3-il)-1-piperazinil]-etil}-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on(E)-2-buténdioátot (1:1) kapunk.

Kitermelés: 85%

Op.: 186,0 °C (1. vegyület).

##### 9. példa

7,4 rész 7-(2-bróm-etil)-3,4-dihidro-8-metil-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-on-monohidrobromid, 4,4 rész 7-metil-3-(1-piperazinil)-1,2-benzizoxazol, 10 rész nátrium-karbonát és 94 rész N,N-dimetil-formamid elegyét egy éjszakán keresztül 90 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, vízre öntjük, és a terméket 4-metil-2-pentanonnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és az oldószert

ledesztilláljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, eluálószerként triklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú keverékét használjuk. A tiszta frakciókat gyűjtjük, és az eluálószerert ledesztilláljuk. A maradékot 4-metil-2-pentanonból kristályosítjuk. A terméket leszűrjük, szárítjuk. Ily módon 3,8 rész 3,4-dihidro-8-metil-7-{2-[4-(7-metil-1,2-benzizoxazol-3-il)-1-piperazinil]-etil}-2H,6H-pirimido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ont kapunk.

10 Kitermelés: 44,6%

Op.: 170,0 °C (2. vegyület).

##### 10. példa

4,4 rész 6-{2-[4-[(2,4-difluor-fenil)-(hidroximino)-metil]-1-piperazinil]-etil}-2,3-dihidro-7-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-on 45 rész tetrahidrofuránnal készített oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük, majd apránként hozzáadunk 0,5 rész 50%-os nátrium-hidrid-diszperziót. Az adagolás befejezése után 108 rész metil-benzolt adunk a reakcióelegyhez, és azt 18 órán keresztül keverés mellett visszafolyató hűtővel melegítjük. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, 16 rész etanolt, majd 3 rész ecetsavat adunk hozzá. Az elegyet 10 percig keverjük, majd ammónium-hidroxidot adunk hozzá, és a terméket 4-metil-2-pentanonnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és besűrítjük. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél felett, eluálószerként triklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú keverékét használjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, és az eluálószerert ledesztilláljuk. A maradékot acetonitrilből kristályosítjuk. A terméket leszűrjük és szárítjuk. Így 3,8 rész 6-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-1-piperazinil]-etil}-2,3-dihidro-7-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ont kapunk.

30 Kitermelés: 91,4%

Op.: 193,0 °C (3. vegyület).

##### 11. példa

2,5 rész 3-[2-{4-[(2-fluor-fenil)-(2-fenilhidrazono)-metil]-1-piperazinil}-etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on, 1 rész kálium-karbonát és 27,8 rész 1,2-etándiol elegyét éjszakán át keverjük, és melegítjük forrási hőmérsékletére. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és vízre öntjük. A terméket diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és besűrítjük. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, eluálószerként triklór-metán:metanol 95:5 térfogatarányú keverékét használjuk. A tiszta frakciókat gyűjtjük, és az eluálószerert ledesztilláljuk. A maradékot 2-propanolban hidroklorid-sóvá alakítjuk. A sőt leszűrjük és szárítjuk, és így 0,7 rész 2-metil-3-{2-[4-(1-fenil-1H-indazol-3-il)-1-piperazinil]-etil}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ont kapunk.

55 Kitermelés: 25,5%

Op.: 260,0 °C (bomlik) (4. vegyület).

Az 1. táblázatban feltüntetett vegyületeket hasonló módon állítjuk elő. A „példa száma” fejlécű oszlopban tüntetjük fel azt a példát, amelynek módszerével az adott vegyületet előállítjuk.

1. táblázat  
(I-c) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	Alk	X	R <sup>1</sup>	Fizikai állandók
5	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 229,8 °C
6	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	O	H	op.: 210,0 °C
7	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	S	H	op.: 230,1 °C
8	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	5-Cl	HCl/op.: 264,0 °C
9	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 276,7 °C
10	8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	H	

2. táblázat  
(I-d) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	-Z-A-	R <sup>6</sup>	Alk	X	R <sup>1</sup>	Fizikai állandók
11.	8.	-CH=CH-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	S	H	(E)-2-butén-dioát (2:3)/op.: 202,9 °C
12.	8.	-CH=CH-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	5-Cl	op.: 149,9 °C
13.	8.	-CH=CH-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 162,6 °C
14.	9.	-CH=CH-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	7-CH <sub>3</sub>	op.: 154,6 °C
15.	10.	-CH=CH-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	6-F	op.: 204,2 °C
16.	8.	-CH=CH-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 243,8 °C
17.	8.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 152,2 °C
18.	8.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	5-Cl	(E)-butén-dioát (1:1)/op.: 197,4 °C
19.	9.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	7-CH <sub>3</sub>	op.: 169,2 °C
20.	10.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	6-F	op.: 188,7 °C
21.	8.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 249,5 °C
22.	8.	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 194,3 °C
23.	8.	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	5-Cl	op.: 166,8 °C
24.	8.	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	S	H	op.: 162,8 °C
25.	10.	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	6-F	op.: 210,1 °C
26.	8.	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	S	H	(E)-2-butén-dioát (1:1)/op.: 223,8 °C
27.	8.	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 192,1 °
28.	8.	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	5-Cl	(E)-2-butén-dioát (1:1)/op.: 185,7 °C
29.	8.	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 264,6 °C
30.	8.	-S-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	S	H	(E)-2-butén-dioát (1:1)/op.: 232,7 °C
31.	8.	-S-CH=CH-	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 210,8 °C
32.	8.	-S-CH=CH-	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	5-Cl	op.: 120,4 °C
33.	9.	-S-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	7-CH <sub>3</sub>	op.: 149,6 °C
34.	10.	-S-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	6-F	op.: 217,0 °C

Vegyület száma	Példa száma	-Z-A-	R <sup>6</sup>	Alk	X	R <sup>1</sup>	Fizikai állandók
35.	8.	-S-CH=C(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	S	H	(E)-2-butén-dioát (1:1)/op.: 233,1 °C
36.	8.	-S-CH=C(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	5-Cl	op.: 163,9 °C
37.	8.	-S-CH=C(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 200,8 °C
38.	9.	-S-CH=C(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	7-CH <sub>3</sub>	op.: 159,8 °C
39.	10.	-S-CH=C(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	6-F	op.: 214,8 °C
40.	8.	-S-CH=C(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 266,9 °C
41.	8.	-CH=CH-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	H	op.: 202,0 °C
42.	8.	-CH=CH-C(CH <sub>3</sub> )=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 150,2 °C
43.	8.	-CH=CH-C(CH <sub>3</sub> )=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 250,8 °C
44.	8.	-CH=CH-C(CH <sub>3</sub> )=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	H	op.: 203,6 °C
45.	8.	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 169,7 °C
46.	8.	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	S	H	op.: 165,0 °C
47.	8.	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 228,8 °C
48.	8.	-CH=CH-CCl=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 155,3 °C
49.	8.	-CH=CH-CCl=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	H	op.: 211,7 °C
50.	8.	-CH=CH-CBr=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 167,4 °C
51.	8.	-CH=CH-CBr=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 249,3 °C
52.	8.	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	H	op.: 212,8 °C
53.	8.	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 272,8 °C
54.	8.	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 157,8 °C
55.	8.	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	S	H	op.: 137,4 °C
56.	8.	-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 211,3 °C
57.	8.	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	S	H	op.: 199,7 °C
58.	8.	-CHOH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	H	op.: 222,3 °C
59.	8.	-CHOH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	S	H	op.: 220,9 °C
60.	8.	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 255,6 °C
61.	8.	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	H	op.: 202,5 °C
62.	8.	-S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	H	op.: 2214,6 °C
63.	8.	-S-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: >300 °C (bomlik)
64.	8.	-S-CH=CH-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	H	op.: 255,6 °C
65.	8.	-S-CH=C(CH <sub>3</sub> )-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	H	op.: 223,1 °C
66.	8.	-S-C(CH <sub>3</sub> )=N-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	(E)-2-butén-dioát (1:1)/op.: 236,6 °C
67.	8.	-S-C(CH <sub>3</sub> )=N-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 284,3 °C
68.	8.	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-O-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	O	H	op.: 201,6 °C
69.	8.	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-O-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	S	H	0,5 H <sub>2</sub> O op.: 141,7 °C
70.	8.	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-O-	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	H	op.: 215,2 °C
71.	8.	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-O	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	NH	6-F	op.: 229,4-229,9 °C

### C) fejezet

#### Farmakológiai vizsgálatok

A találmány szerint előállított vegyületek antipszichotikus hatását a két ismert vizsgálati módszer közül legalább az egyikkel vizsgáljuk. Ez a két mód-

55 szer a kombinált apomorfín-, triptamin- és norepinefrin-teszt patkányokkal, valamint az apomorfín-teszt kutyákkal.

A következőkben ismertetjük a két vizsgálati módszert. A vizsgálatok eredményét a 3. táblázatban tüntetjük fel.

## 12. példa

*Kombinált apomorfin (APO)-, triptamin (TRY)- és norepinefrin (NOR)-teszt patkányokkal*

A kísérleti állatok ebben a vizsgálatban felnőtt, hímnemű, Wistar-patkányok voltak (testtömeg:  $240 \pm 10$  g). Az állatokat éjszakán át rögzítve tartottuk, majd szubkután vagy orálisan a vizsgálandó vegyület vizes oldatával kezeltük (1 ml/100 g testtömeg) (idő=0), és izolált megfigyelő ketrecekbe helyeztük őket. 30 perccel később (idő=30 perc) az állatoknak 1,25 mg/kg apomorfinhidrokloridot (APO) injektáltunk intravénásan, és a patkányokat 1 órán keresztül megfigyeltük, hogy jelentkeznek-e náluk az apomorfin által kiváltott jelenségek, a nyugtalanság és a sztereotip rágás. Az 1 órás periódus elteltével (idő=90 perc) ugyanezeknek az állatoknak intravénásan 40 mg/kg triptamint (TRY) injektáltunk, és megfigyeltük a tipikus triptamin által kiváltott bilaterális tonusos rohamot, valamint a fülek vérbőségét. Az előkezelés után (idő=120 perc) végül az állatokat 1,25 mg/kg norepinefrinnel (NOR) kezeltük intravénásan, és 60 percig figyeltük az állatok mortalitását.

A 3. táblázatban adjuk meg néhány vizsgált vegyület ED<sub>50</sub>-értékét. Az ED<sub>50</sub> érték itt azt a dózist jelenti, amely az állatok 50%-át megvédi az apomorfin-, a triptamin- vagy a norepinefrin-kiváltotta jelenségek-től.

*Apomorfin-teszt kutyákkal (APO-kutya)*

Az alkalmazott eljárást P. A. J. Janssen and C. J. E. Niemegeers in *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, 9, 765–767 (1959) irodalmi helyen írták le. A 3. táblázatban felsorolt vegyületeket adagoltuk szubkután vagy orálisan vadászkutyáknak különböző dózisokban, majd az állatokat 1 órával később 0,31 mg/kg (s.c.) apomorfinnal kezeltük.

A 3. táblázatban az ED<sub>50</sub> értékeket adjuk meg néhány vizsgált vegyületre. Az ED<sub>50</sub> értékek azt a dózist jelentik, amelyek az állatok 50%-át megvédik a hányástól.

A 3. táblázatban feltüntetett vegyületek illusztrálják valamennyi (I) általános képletű vegyület farmakológiai aktivitását.

3. táblázat

Vegyület száma	Kombinált teszt patkányoknál mg/kg-ban				(APO)-kutya teszt ED <sub>50</sub> mg/kg-ban
	(APO)	(TRY)-görcs	(TRY)-vérbőség	(NOR)	
3.	0,02	0,005	0,00125	0,08	0,07
11	0,08	0,08	0,00031	1,25	0,45
15.	0,04	0,08	0,005	0,31	0,015
16.	0,08	0,08	0,005	0,08	0,01
20.	0,08	0,08	0,005	0,08	0,015
25.	0,08	0,08	0,01	0,31	0,06
26.	0,08	0,02	0,00125	5	0,03
27.	0,03	0,03	0,00125	0,31	0,06
31.	0,03	0,02	0,00031	1,25	0,03
34.	0,02	0,08	0,01	0,31	0,015
39.	0,08	0,04	0,04	0,31	0,03
40.	0,02	0,02	0,00031	0,08	0,0025
41.	0,08	0,04	0,005	1,25	0,03
45.	0,04	0,08	0,02	1,25	0,01
47.	0,04	0,08	0,000125	0,08	0,001
55.	0,04	0,04	0,0025	10	0,016
56.	0,08	0,08	0,005	0,16	0,00045
63.	0,02	0,02	0,00125	0,16	0,001
64.	0,08	0,08	0,005	1,25	–
65.	0,08	0,04	0,00063	1,25	–

## D) fejezet

*Készítmény előállítási példák*

A következőkben néhány tipikus gyógyászati készítmény előállítását mutatjuk be egységnyi adagolási ki-

szerelési formában, amely állatok és az ember számára rendszeres adagolásra megfelel.

A készítményekben a találmány szerint előállított hatóanyagokat alkalmazzuk.

Hatóanyagban a példákban egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját értjük.

### 13. példa

Orálisan adagolható cseppek

500 g hatóanyagot 0,5 liter 2-hidroxi-propánsavban és 1,5 liter polietilén-glikolban oldunk 60–80 °C közötti hőmérsékleten. Az oldatot ezután 30–40 °C-ra hűtjük, és hozzáadunk 35 liter polietilén-glikolt, és az elegyet alaposan összekeverjük. Ezután az oldathoz hozzáadunk 1750 g nátrium-szacharin 2,5 liter tisztított vízzel készített oldatát, majd keverés közben hozzáadunk 2,5 liter kakaóaromát és annyi polietilén-glikolt, hogy az elegy térfogata 50 liter legyen. Ez az orális adagolásra alkalmas csepp-oldat ml-enként 10 mg hatóanyagot tartalmaz. A kapott oldatot megfelelő kiszereelési egységekbe töltjük.

### 14. példa

Orális adagolásra alkalmas oldat

9 g metil-4-hidroxi-benzoátot és 1 g propil-4-hidroxi-benzoátot 4 liter forrásban lévő tisztított vízben oldunk. Ebből az oldatból 3 literben először 10 g 2,3-dihidroxi-butándisavat, majd 20 g hatóanyagot feloldunk. Ez utóbbi oldatot összekeverjük az előző oldat maradékával, majd hozzáadunk 12 liter 1,2,3-propántriolt és 3 liter 70%-os szorbitot. 40 g nátrium-szacharint 0,5 liter vízben oldunk, és hozzáadunk 2 ml málnaaromát és 2 ml egresaromát. Ez utóbbi oldatot hozzáadjuk az előző oldathoz, és annyi vizet adunk az elegyhez, hogy az összes térfogata 20 liter legyen. Így olyan orális adagolásra alkalmas oldatot kapunk, amely kávéskanalanként 5 ml hatóanyagot tartalmaz. A kapott oldatot megfelelő kiszereelési egységekbe töltjük.

### 15. példa

Kapszulák

20 g hatóanyagot, 6 g nátrium-lauril-szulfátot, 56 g keményítőt, 56 g laktózt, 0,8 g kolloid szilícium-dioxidot és 1,2 g magnézium-sztearátot alaposan összekeverünk. A kapott elegyet ezután 1000 megfelelő kemény zselatin kapszulába töltünk. Így egy kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

### 16. példa

Filmmel bevont tabletták

A tabletták magjának elkészítése

100 g hatóanyagot 570 g laktózt és 200 g keményítőt alaposan összekeverünk, és a keveréket 5 g nátrium-dodecilszulfát és 10 g polivinil-pirrolidon (Kollidon-K 90<sup>R</sup>) 200 ml vízzel készített oldatával nedvesítjük. A nedves porkeveréket szítáljuk, szárítjuk és újra szítáljuk. Ezután hozzáadunk 100 g mikrokristályos cellulózt (Avicel<sup>R</sup>) és 15 g keményített növényi olajat (Sterotex<sup>R</sup>). A keveréket alaposan összedolgozzuk és tablettákká préseljük. Így 10 000 tablettát kapunk, egy tabletták 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

Bevonás

10 g metil-cellulóz (Methocel 60 HG<sup>R</sup>) 75 ml denaturált alkohollal készített oldatához hozzáadjuk 5 g etil-cellulóz (Ethocel 22 cps<sup>R</sup>) 150 ml diklór-metánnal készített oldatát. Ezután 75 ml diklór-metánt és 2,5 ml 1,2,3-propántriolt adunk a keverékhez. 10 rész polietilén-glikolt megolvasztunk, és 75 ml diklór-metánban oldunk. Ez utóbbi oldatot az előzőhöz hozzáadjuk, majd hozzáadunk továbbá 2,5 g magnézium-oktadekánátot, 5 g polivinil-pirrolidonot és 30 ml koncentrált festékszuszpenziót (Opaspray K-1-2109<sup>R</sup>), majd az elegyet homogenizáljuk. Az előbbieken elkészített tabletták magokat az így kapott keverékkel bevonó készületben vonjuk be.

### 17. példa

Injektálható oldatok

1,8 g metil-4-hidroxi-benzoátot és 0,2 g propil-4-hidroxi-benzoátot 0,5 liter forrásban lévő injekció elkészítéséhez alkalmas vízben oldunk. Az oldatot 50 °C-ra hűtjük, és keverés közben hozzáadunk 4 g tejsavat, 0,05 g propilén-glikolt és 4 g hatóanyagot. Az oldatot szobahőmérsékletűre hűtjük, és annyi vizet adunk hozzá, hogy térfogata 1 liter legyen. Az így kapott oldat ml-enként 4 mg hatóanyagot tartalmaz. Az oldatot szűrővel sterilizáljuk (U. S. P. XVII. p. 811) és steril tartályokba töltjük.

### 18. példa

Kúpok

3 g hatóanyagot, 3 g 2,3-dihidroxi-butándisav 25 ml polietilén-glikol-400-ban készített oldatában oldunk. 12 g felületaktív anyagot (SPAN<sup>R</sup>) és annyi trigliceridet (Witepsol 555<sup>R</sup>), hogy 300 térfogatrésze egészítsük ki az elegyet, együttesen megolvasztunk. Ezt a keveréket alaposan összekeverjük az előzőekben elkészített oldattal. Az így kapott keveréket formákba öntjük 37–38 °C hőmérsékleten, és így 100 db kúpot kapunk, amely ml-enként 30 mg hatóanyagot tartalmaz.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és sztereokémiai izomerjeik előállítására – ahol
  - R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;
  - X jelentése oxigénatom, kénatom, N-fenil vagy –NH– csoport.
  - Alk jelentése 1–4 szénatomos alkáandiil-csoport; és
  - Q jelentése egy (a) képletű csoport, vagy egy (b) általános képletű csoport, ahol
    - R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;
    - Z jelentése kénatom vagy egy –CR<sup>7</sup> = CR<sup>8</sup>– általános képletű csoport, ahol
    - R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

- Z jelentése metilénecsoport, amely hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve;
- A jelentése  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  vagy egy  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  képletű csoport, ahol mindkét kétértékű csoportban egy vagy két hidrogénatom egy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve lehet; vagy
- A jelentése egy  $-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}$  általános képletű csoport, ahol  $\text{R}^9$  és  $\text{R}^{10}$  jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy amikor Z jelentése kénatom, akkor
- A egy  $-\text{CR}^{11}=\text{N}-$  általános képletű csoportot is jelenthet, ahol  $\text{R}^{11}$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy amikor Z jelentése egy  $-\text{CR}^7=\text{CR}^8$  általános képletű csoport, akkor
- A oxigénatomot is jelenthet, *azzal jellemezve*, hogy
- a) egy (III) általános képletű vegyületet, ahol  $\text{R}^1$  és X jelentése a tárgyi körben megadott, egy (II) általános képletű alkilezőszerrel, ahol Q és Alk jelentése a tárgyi körben megadott és W jelentése kilépőcsoport, a reakció szempontjából inert szerves oldószerben, adott esetben bázis és adott esetben alkálifém-jodid jelenlétében, keverés és melegítés mellett N-alkilezünk, vagy
- b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (I-a) általános képletű vegyületek előállítására – ahol  $\text{X}^1$  jelentése oxigénatom, N-fenil vagy egy  $-\text{NH}-$  csoport és
- Q Alk,  $\text{R}^1$  jelentése a tárgyi körben megadott – egy (VI) általános képletű vegyületet – ahol  $\text{X}^1$  jelentése oxigénatom, N-fenil vagy  $-\text{NH}-$  csoport,  $\text{W}^2$  jelentése kilépőcsoport és Q, Alk és  $\text{R}^1$  jelentése a tárgyi körben megadott – a reakció szempontjából inert oldószerben, adott esetben melegítés mellett bázissal ciklizálunk, vagy
- c) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (I-a-1) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Q, Alk, és  $\text{R}^1$  jelentése a tárgyi körben megadott – egy (VII) általános képletű vegyületet, ahol Q, Alk,  $\text{R}^1$  jelentése a tárgyi körben megadott,  $\text{R}^{12}$  acilcsoport, melegítés mellett, adott esetben a reakció szempontjából inert oldószerben, és adott esetben bázis jelenlétében ciklizálunk; vagy
- d<sub>1</sub>) X helyén
- |
- $-\text{NH}$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XXVI) általános képletű, egyik  $-\text{NH}-$  csoportján védett piperazinszármazékot, ahol P jelentése védőcsoport, előnyösen (1-6 szénatomos alkil vagy aril)-karbonil-csoport, (1-6 szénatomos alkoxi- vagy ariloxi)-karbonil-csoport, vagy fenil-metil-csoport, egy (XXVII) általános képletű karbonsavval vagy reakcióképes származékával – e képletben  $\text{R}^1$  jelentése a tárgyi kör szerinti,  $\text{W}^2$  jelentése kilépőcsoport – reagáltatunk, majd a kapott (XXV) általános képletű vegyületet, ahol  $\text{R}^1$  jelentése a tárgyi kör szerinti, P és  $\text{W}^2$  jelentése a fenti, Lawesson-féle reagenssel reagáltatjuk, és a kapott (XXIII) általános képletű tioamidot, ahol  $\text{R}^1$  jelentése a tárgyi kör szerinti, P és  $\text{W}^2$  jelentése a fenti, hidrazinnal reagáltatjuk, majd a kapott (XXII) általános képletű vegyületet, ahol  $\text{R}^1$  jelentése a tárgyi kör szerinti és P jelentése a fenti, savasan vagy lúgosan hidrolizáljuk, vagy katalitikusan hidrogénezünk, majd a kapott, a (III) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (III-a) általános képletű vegyületet az a) eljárás szerint tovább reagáltatjuk, vagy
- d<sub>2</sub>) az X helyén  $-\text{NH}$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XXII) általános képletű vegyületet, ahol  $\text{R}^1$  jelentése a tárgyi kör szerinti és P jelentése a fenti, savasan vagy lúgosan hidrolizálunk, vagy katalitikusan hidrogénezünk, majd a kapott, a (III) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (III-a) általános képletű vegyületet az a) eljárás szerint tovább reagáltatjuk,
- és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet savval reagáltatva az (I) általános képletű vegyület savaddíciós sóját állítjuk elő, vagy az (I) általános képletű vegyület savaddíciós sóját bázissal reagáltatva a szabad (I) általános képletű vegyületet állítjuk elő, és/vagy az (I) általános képletű vegyület egyik sztereokémiai izomerjét egy (I) általános képletű vegyület másik sztereokémiai izomerjévé alakítjuk.
- (Elsőbbsége: 1989. 08. 04.)
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $\text{R}^1$  jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- Q jelentése egy (a) képletű csoport vagy egy (b) általános képletű csoport, ahol  $\text{R}^6$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
- (Elsőbbsége: 1989. 08. 04.)
3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése oxigénatom, kénatom vagy  $-\text{NH}-$  csoport, Q jelentése egy (b) általános képletű csoport, Z jelentése kénatom, vagy egy  $-\text{CR}^7=\text{CH}-$  általános képletű csoport, ahol  $\text{R}^7$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy
- Z jelentése metilénecsoport, ahol egy hidrogénatom egy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve lehet, és
- A jelentése  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  csoport vagy  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  csoport, ahol e két csoportból egy vagy két hidrogénatom 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve lehet, vagy
- A jelentése egy  $-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}$  általános képletű csoport, ahol

$R^9$  és  $R^{10}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport – azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 08. 04.)

4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

$R^1$  jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy metilcsoport,

–Z–A jelentése –S–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, –S–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, 10

–S–CH=CR<sup>10</sup>–, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</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>–,

–C(CH<sub>3</sub>)=CH–CH=CH–, vagy –CH=CH–

CH=CR<sup>10</sup>– csoport, ahol

$R^{10}$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, 15

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 08. 04.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

X jelentése oxigénatom vagy –NH– csoport és 20

$R^1$  jelentése hidrogénatom vagy 6-helyzetben lévő fluoratom,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1989. 08. 04.)

6. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját – a képletben  $R^1$ , X, Q és Alk 30 jelentése az 1. igénypontban megadott – egy vagy több gyógyászati célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy egyéb, gyógyszerészeti segédanyaggal összekeverünk és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1989. 08. 04.)

7. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik és sztereokémiai izomerjeik előállítására – ahol

$R^1$  jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–6 40 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése oxigénatom, kénatom, N-fenil vagy –NH– csoport,

Alk jelentése 1–4 szénatomos alkándiil-csoport; és

Q jelentése egy (a) képletű csoport, vagy egy (b) 45 általános képletű csoport, ahol

$R^6$  jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

Z jelentése kénatom vagy egy –CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>– általános 50 képletű csoport, ahol

$R^7$  és  $R^8$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

Z jelentése metilén-csoport,

A jelentése jelentése –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– vagy egy 55 –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– képletű csoport, ahol mindkét kétértékű csoportban egy vagy két hidrogénatom egy 1–6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve lehet; vagy

A jelentése egy –CR<sup>9</sup>=CR<sup>10</sup> általános képletű csoport, ahol 60

$R^9$  és  $R^{10}$  jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

azzal jellemezve, hogy

a) egy (III) általános képletű vegyületet, ahol  $R^1$  és X 5 jelentése a tárgyi körben megadott, egy (II) általános képletű alkilezőszerrel, ahol

Q és Alk jelentése a tárgyi körben megadott és

W jelentése kilépőcsoport,

a reakció szempontjából inert szerves oldószerben, adott esetben bázis és adott esetben alkálifém-jodid jelenlétében, keverés és melegítés mellett N-alkilezünk, vagy

b) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (I-a) általános képletű vegyületek előállítá-

sára – ahol  $X^1$  jelentése oxigénatom, N-fenil vagy

egy –NH– csoport és Q, Alk,  $R^1$  jelentése a tárgyi körben megadott – egy (VI) általános képletű vegyületet – ahol

$X^1$  jelentése oxigénatom, N-fenil, vagy –NH– csoport,

$W^2$  jelentése kilépőcsoport és

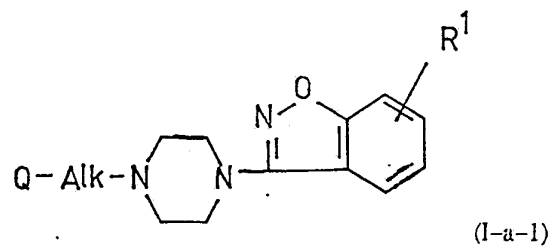
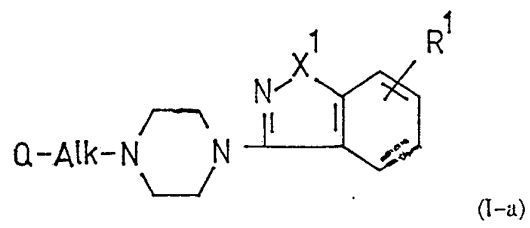
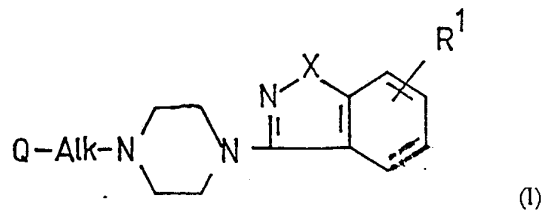
Q Alk és  $R^1$  jelentése a tárgyi körben megadott – a reakció szempontjából inert oldószerben, adott esetben melegítés mellett bázissal ciklizálunk, vagy

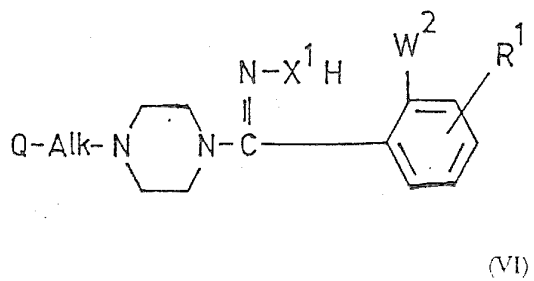
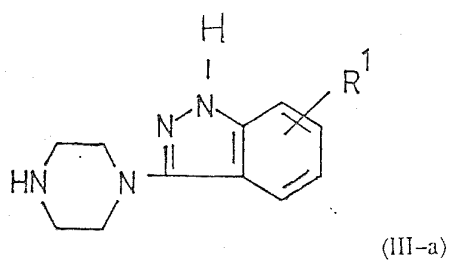
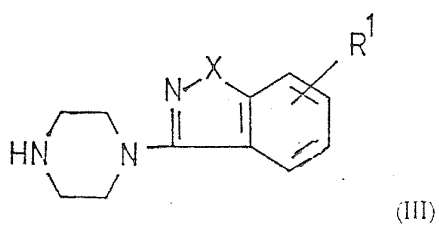
c) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (I-a-1) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Q, Alk, és  $R^1$  jelentése a tárgyi körben megadott – egy (VII) általános képletű vegyülete, ahol Q, Alk,  $R^1$  jelentése a tárgyi körben megadott,  $R^{12}$  acilcsoport melegítés mellett, adott esetben a reakció szempontjából inert oldószerben, és adott esetben bázis jelenlétében ciklizálunk; vagy

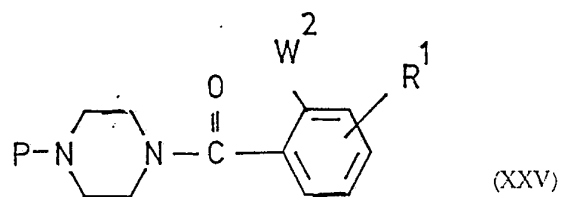
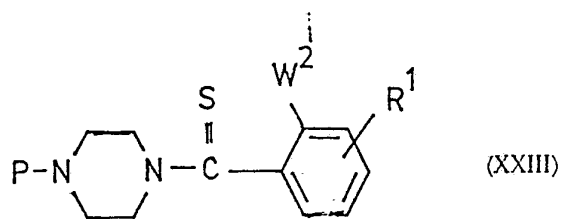
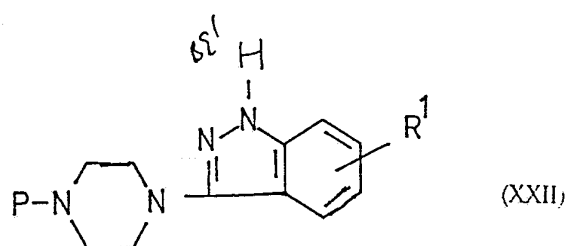
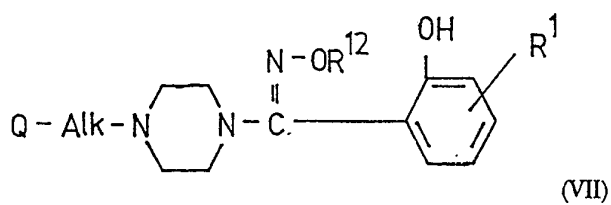
d) X helyén

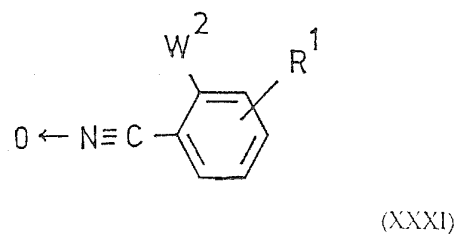
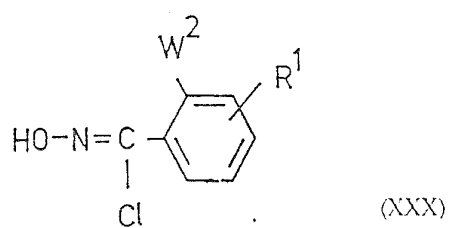
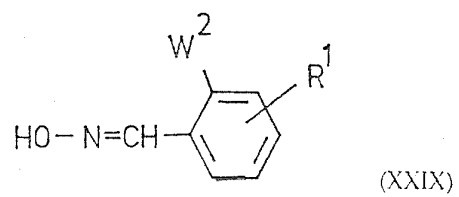
–NH csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XXVI) általános képletű, egyik –NH– csoportján védett piperazinszármazékot, ahol P jelentése védőcsoport, előnyösen (1–6 szénatomos alkil vagy aril)-karbonil-csoport, (1–6 szénatomos alkoxi- vagy ariloxi)-karbonil-csoport, vagy fenil-metilcsoport, egy (XXVII) általános képletű karbonsavval vagy reakcióképes származékával – a képletben  $R^1$  jelentése a tárgyi kör szerinti,  $W^2$  jelentése kilépőcsoport – reagáltatunk, majd a kapott (XXV) általános képletű vegyületet, ahol  $R^1$  jelentése a tárgyi kör szerinti, P és  $W^2$  jelentése a fenti, Lawesson-féle reagenssel reagáltatjuk, és a kapott (XXIII) általános képletű tioamidot, ahol  $R^1$  jelentése a tárgyi kör szerinti, P és  $W^2$  jelentése a fenti, hidrazinnal reagáltatjuk, majd a kapott (XXII) általános képletű vegyületet, ahol  $R^1$  jelentése a tárgyi kör szerinti és P jelentése a fenti, savasan vagy lúgosan hidrolizáljuk, vagy katalitikusan hidrogénezzük, majd a kapott, a (III) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (III-a) általános képletű vegyületet az a) eljárás szerinti tovább reagáltatjuk, vagy

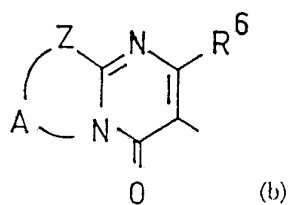
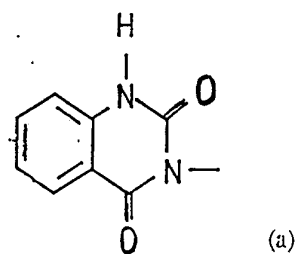
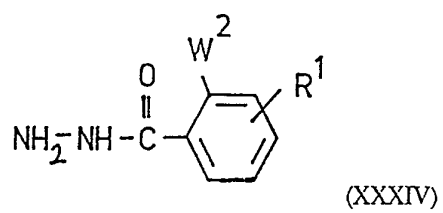
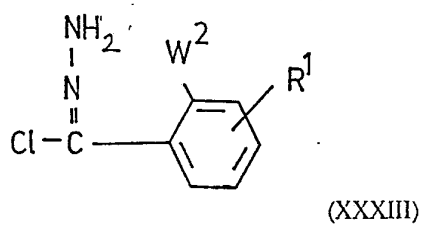
- d<sub>2</sub>) az X helyén –NH– csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (XXII) általános képletű vegyületet, ahol R<sup>1</sup> jelentése a tárgyi kör szerinti és P jelentése a d<sub>1</sub>) eljárásnál megadott, savasan vagy lúgosan hidrolizálunk, vagy katalitikusan hidrogénezünk, majd a kapott, a (III) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (III-a) általános képletű vegyületet az a) eljárás szerint tovább reagáltatjuk,
- és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet savval reagáltatva az (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóját állítjuk elő, vagy az (I) általános képletű vegyület savaddíciós sóját bázissal reagáltatva a szabad (I) általános képletű vegyületet állítjuk elő, és/vagy az (I) általános képletű vegyület egyik sztereokémiai izomerjét egy (I) általános képletű vegyület másik sztereokémiai izomerjévé alakítjuk.
- (Elsőbbsége: 1988. 08. 05.)
8. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,
- Q jelentése egy (a) képletű csoport vagy egy (b) általános képletű csoport, ahol R<sup>6</sup> jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
- (Elsőbbsége: 1988. 08. 05.)
9. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése oxigénatom, kénatom vagy –NH– csoport,
- Q jelentése egy (b) általános képletű csoport,
- Z jelentése kénatom vagy egy –CR<sup>7</sup>–CH– általános képletű csoport, ahol R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy Z jelentése metilén-csoport,
- A jelentése –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– csoport vagy –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–csoport, ahol e két csoportból egy vagy két hidrogénatom 1–6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve lehet, vagy
- 5 A jelentése egy –CR<sup>9</sup>=CR<sup>10</sup>– általános képletű csoport, ahol R<sup>9</sup> és R<sup>10</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport – *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
- 10 (Elsőbbsége: 1988. 08. 05.)
10. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy metilcsoport,
- 15 –Z–A–jelentése –S–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, –S–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, –S–CH=CR<sup>10</sup>–, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, –C(CH<sub>3</sub>)=CH–CH=CH– vagy –CH=CH–CH=CR<sup>10</sup>– csoport, ahol R<sup>10</sup> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
- 20 (Elsőbbsége: 1988. 08. 05.)
11. A 10. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése oxigénatom vagy –NH– csoport és R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy 6-helyzetben lévő fluoratom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
- 30 (Elsőbbsége: 1988. 08. 05.)
12. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, a 7. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját – a képletben R<sup>1</sup>, X, Q és Alk jelentése a 7. igénypontban megadott – egy vagy több gyógyászati célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy egyéb, gyógyszerészeti segédanyaggal összekeverünk és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.
- 35 (Elsőbbsége: 1988. 08. 05.)



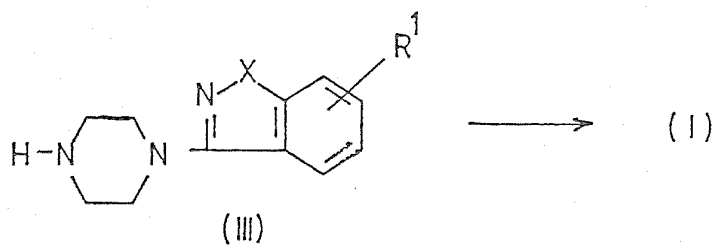
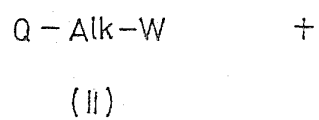




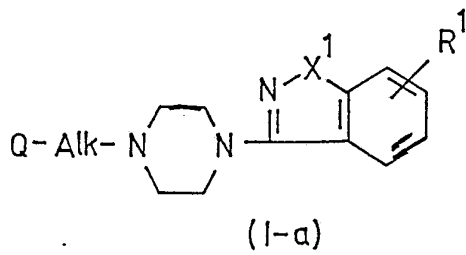
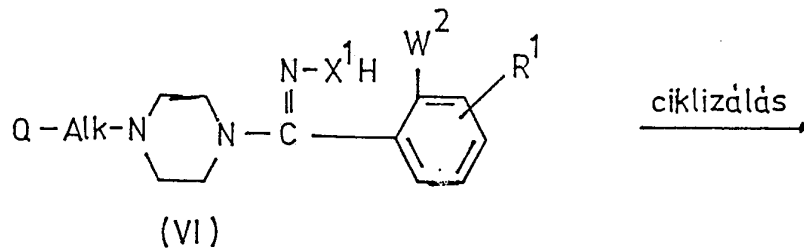




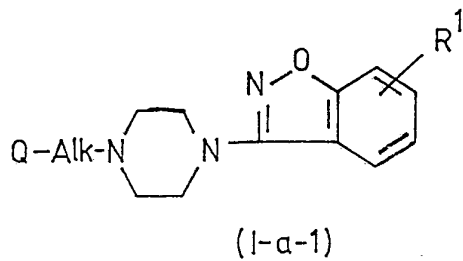
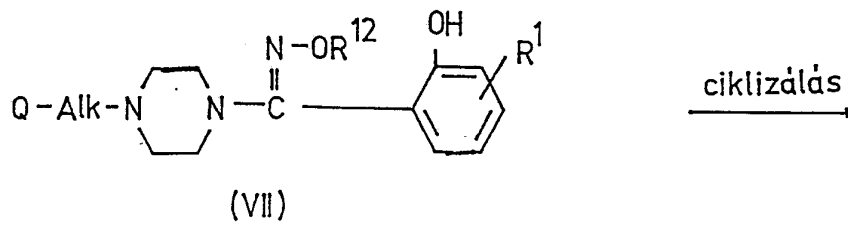
I. reakcióvázlat (a, eljárás)



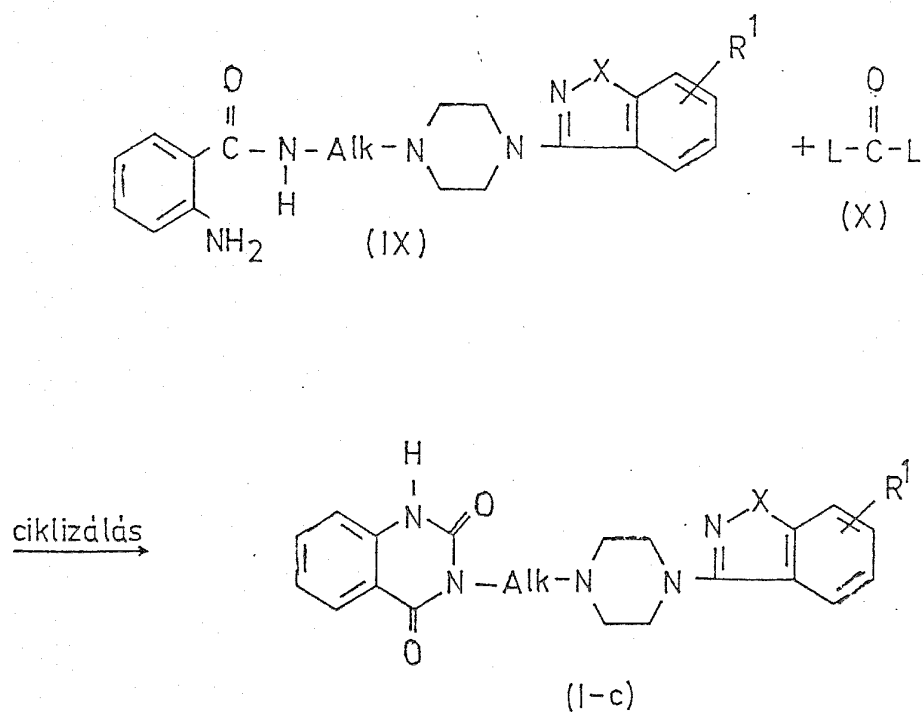
3. reakcióvázlat (b, eljárás)



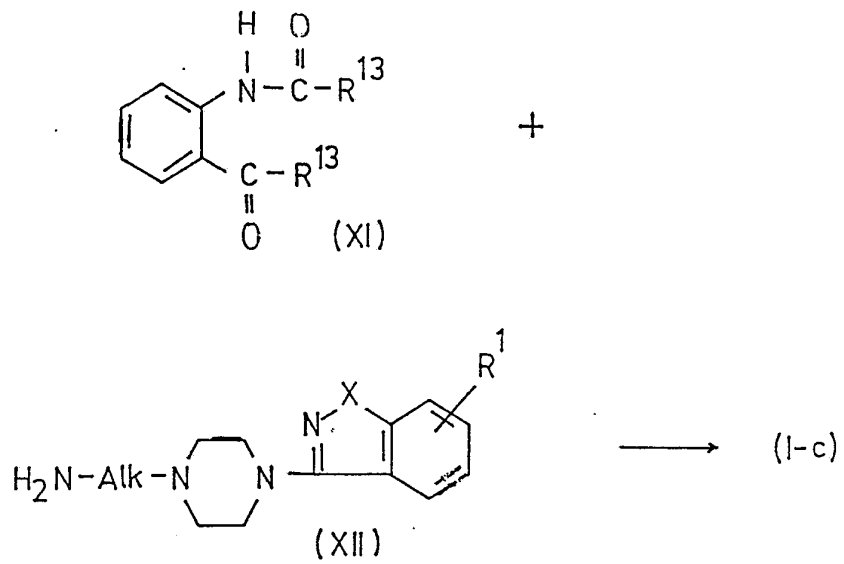
4. reakcióvázlat (c, eljárás)



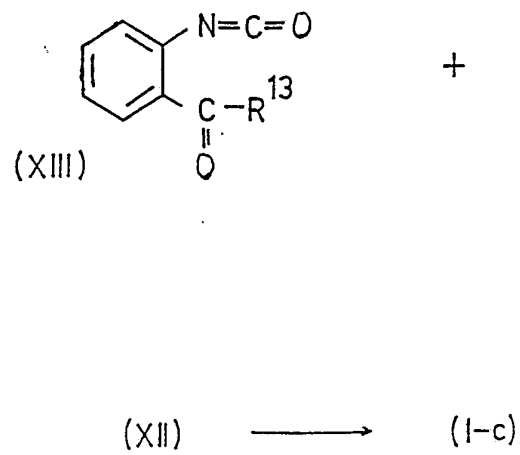
6. reakcióvázlat



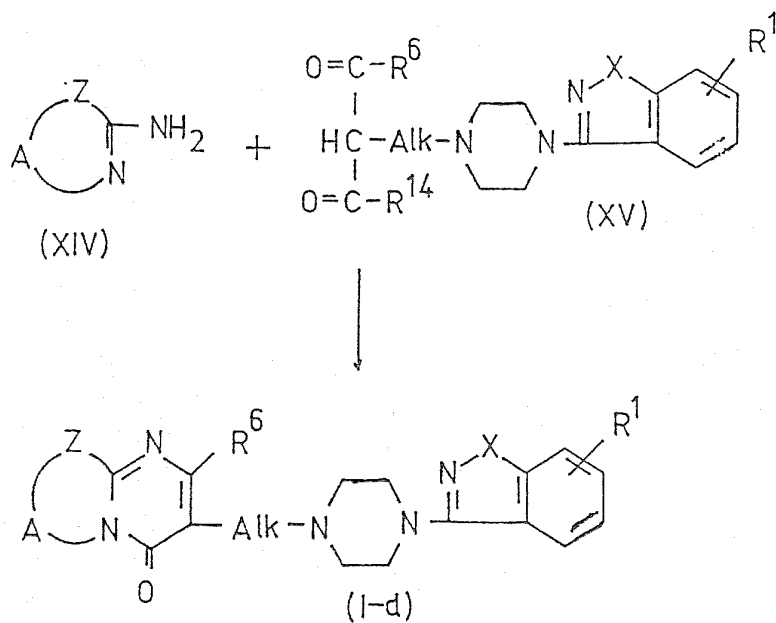
7. reakcióvázlat



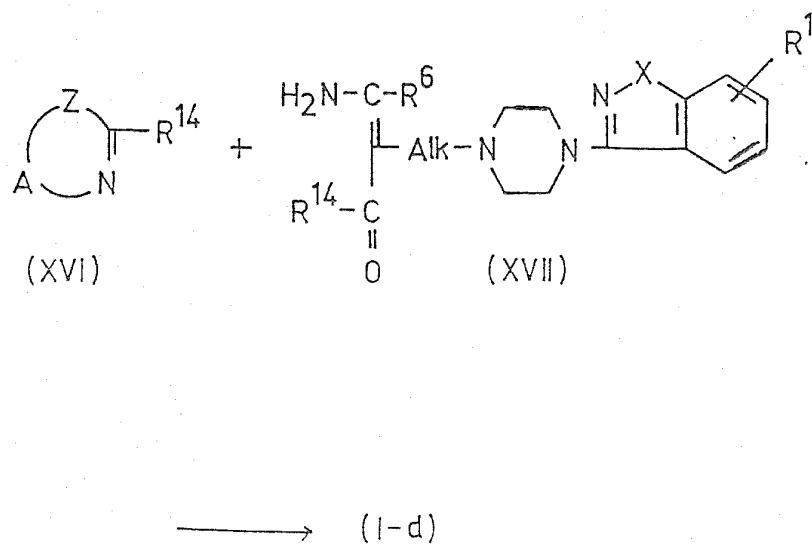
8. reakcióvázlat



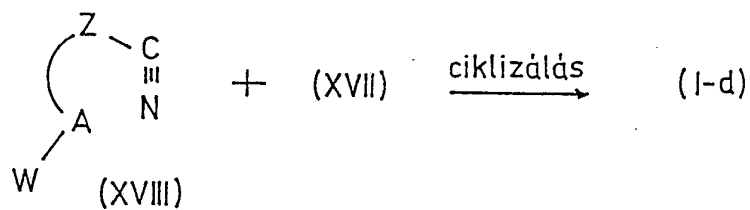
9. reakcióvázlat



10. reakcióvázlat

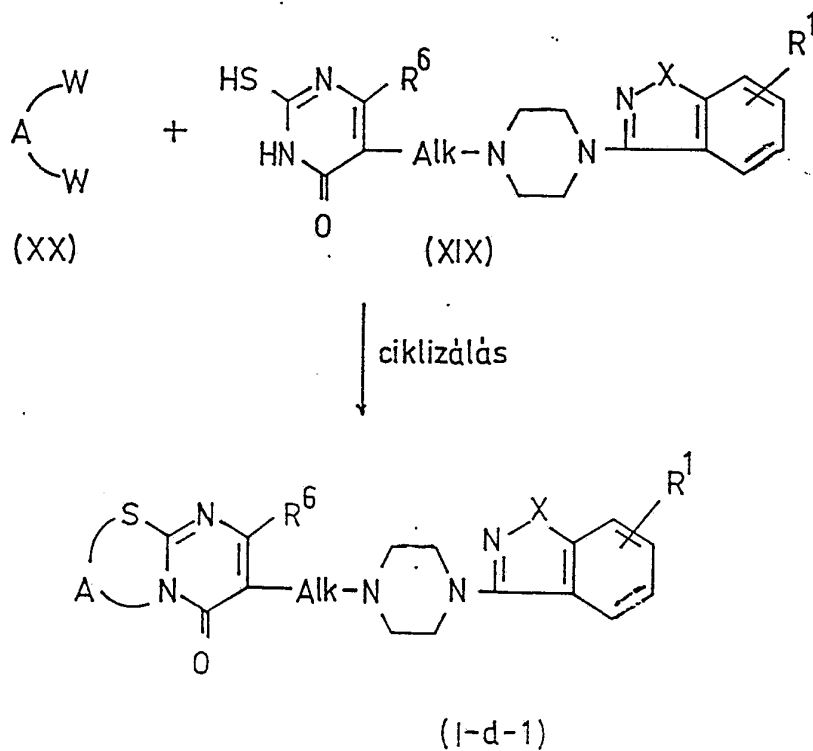


11. reakcióvázlat

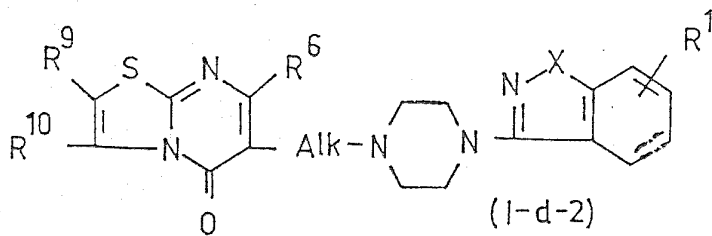
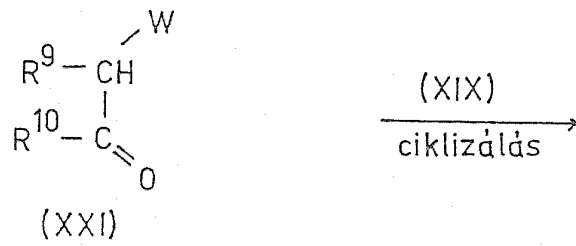


12. reakcióvázlat

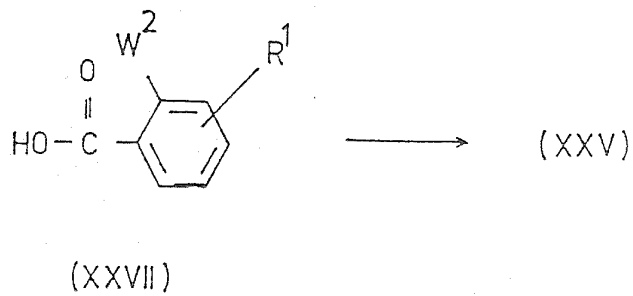
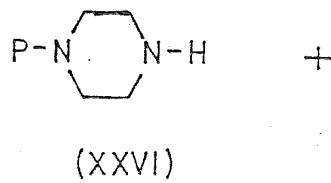
B9'



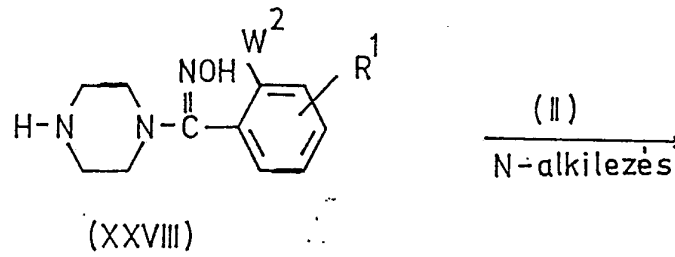
13. reakcióvázlat



14. reakcióvázlat (d<sub>1</sub>, eljárás első lépése)



15. reakcióvázlat



16. reakcióvázlat

