

HELICOBACTER ELLENI HATÁSÚ AZOLON-ÉSZTER ÉS -KARBAMÁT-SZÁRMAZÉKOK

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, valamint gyógyászatilag elfogadható sóikra és sztereokémiai izomer formáikra - az (I) általános képletben X és Y egymástól függetlenül metincsoportot vagy nitrogénatomot jelent; R^1 , R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent; R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxicsoprotot jelent; R^6 jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, (1-4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, fenil- vagy fenil-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport; Z jelentése $C=O$ vagy $CHOH$ képletű csoport; és a-(XIII) általános képletű csoport az (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) vagy (a-7) képletű csoportok valamelyikét jelenti -, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint ezek előállítására és Helicobacter baktériumok által okozott megbetegedések kezelésére való alkalmazásukra vonatkozik.

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

HELICOBACTER ELLENI HATÁSÚ AZOLON-ÉSZTER- ÉS -KARBAMÁT-SZÁRMAZÉKOK

A találmány az azolonok olyan szubsztituált észter- és karbamát-származékaira vonatkozik, amelyek hatékonyak *Helicobacter* baktériumokkal szemben.

A 4 791 111 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a találmány szerinti vegyületekhez hasonló szerkezetű azolonokat ismertetnek. Ezek a vegyületek köztiterméként kerülnek felhasználásra [[4-[4-(4-fenil-1-piperazinil)-fenoxi-metil]-1,3-dioxolán-2-il]-metil]-1H-imidazol- és -1H-1,2,4-triazol-származékok előállításánál.

A 4 931 444 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan szubsztituált azolon-származékokat ismertetnek, amelyeknek 5-lipoxigenáz inhibítáló hatásuk van. A jelen találmány szerinti vegyületek az említett vegyületektől abban különböznek, hogy *Helicobacter* baktériumok elleni aktivitásuk van.

A *Helicobacter* baktériumok elleni küzdelem során kétféle antibiotikus hatású hatóanyag külön-külön való beadásával végrehajtott, úgynevezett duális terápiák nem bizonyultak kielégítőnek a következőkben említett okok közül egy vagy több miatt: csekély hatékonyság, számos mellékhatás és a *Helicobacter* által mutatott rezisztencia kifejlődése. Kétféle antibiotikum és egy bizmut-vegyület beadásával végzett, három hatóanyag alkalmazásán alapuló terápiák ugyan haté-

konynak bizonyultak, azonban a betegek számára rendkívüli megterhelést jelentenek és ezeket is mellékhatások kísérik. A találmány szerinti vegyületeknek az az előnye, hogy önmagukban felhasználhatók, azaz monoterápiásan a *Helicobacter pylori* és ezzel rokon fajták ellen.

A találmány tehát az (I) általános képletű vegyületekre, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóira és sztereokémiai izomer formáira vonatkozik. Az (I) általános képletben

X és Y egymástól függetlenül metincsoportot vagy nitrogénatomot jelent;

R¹, R² és R³ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent;

R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxicsoprotot jelent;

R⁶ jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, (1-4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, fenil- vagy fenil-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport;

Z jelentése C=O vagy CHOH képletű csoport; és

a (XIII) általános képletű csoport az (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) vagy (a-7) képletű csoportok valamelyikét jelenti.

A fentiekben említett helyettesítő-jelentések vonatkozásában “halogénatom” alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot; “1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport” alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomot tartalmazó telített szénhidrogén-csoportokat, azaz a metil-, etil-, propil-, 1-metil-etil-, butil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil- és az 1,1-dimetil-etilcsoportot; és “1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport” kifejezés alatt az előzőekben említett 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat, továbbá ezek magasabb, 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó homológjait, például a pentil- és a hexilcsoportot értjük.

A “gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só” kifejezés alatt olyan nem mérgező, terápiásan hatékony savaddíciós sókat értünk, amelyeket az (I) általános

nos képletű vegyületek képezhetnek.

A bázikus tulajdonságú (I) általános képletű vegyületek a megfelelő terápiásan hatékony, nem-toxikus savaddíciós sókká átalakíthatók úgy, hogy a szabad bázisos formát megfelelő mennyiségben vett alkalmas savval kezeljük szokásos módon.

Az e célra alkalmazható savakra példaképpen megemlíthetünk szervetlen savakat, így hidrogén-halogenideket, például a hidrogén-kloridot vagy hidrogén-bromidot, továbbá a kénsavat, salétromsavat vagy a foszforsavat; vagy szerves savakat, például ecetsavat, propionsavat, hidroxiecetsavat, 2-hidroxipropionsavat, 2-oxopropionsavat, etándikarbonsavat, propándikarbonsavat, butándikarbonsavat, (Z)-2-buténdikarbonsavat, (E)-2-buténdikarbonsavat, 2-hidroxibutándikarbonsavat, 2,3-dihidroxibutándikarbonsavat, 2-hidroxil-2,3-propándikarbonsavat, metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, 4-metilbenzolszulfonsavat, ciklohexánszulfaminsavat, 2-hidroxibenzoetsavat vagy a 4-amino-2-hidroxibenzoetsavat.

A "gyógyászati lag elfogadható savaddíciós só" kifejezés alá tartozóknak tekintjük az (I) általános képletű vegyületek szolvátjait és az ezekből képzett sókat, így például a hidrátokat vagy az alkoholátokat.

A "sztereokémiai izomer forma" kifejezés alatt a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek különböző izomer és sztereoizomer formáit értjük. Ha csak másképpen nem említjük vagy jelezzük, egy adott vegyület kémiai megnevezése az összes lehetséges sztereokémiai és konformációs izomer formák keverékére vonatkozik, azaz az ilyen keverékek tartalmazhatják az alapvető molekulaszervezet összes diasztereomerjét, enantiomerjét és/vagy konformerjét. Szakember számára érthető, hogy a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az (I) általános képletű vegyületek bármely lehetséges sztereokémiai izomer formáit, akár tiszta formában, akár keverékeik formájában.

Az egyes királis centrumok abszolút konfigurációját az R és S sztereokémiai jelzőkkel azonosítjuk. Kettő királis centrumot tartalmazó vegyületek eseté-

ben az R^* és S^* relatív sztereojelzőket alkalmazzuk a Chemical Abstracts megfelelő szabályai értelmében [Chemical Substance Name Selection Manual (CA), 1982. évi kiadás, III. kötet, 20. fejezet].

Néhány találmány szerinti vegyület különböző tautomer formában lehet, így ezeket a tautomer formákat is értelemszerűen a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük.

Az (I) általános képletű vegyületek egy első értékes csoportját alkotják azok, amelyeknél R^6 jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek egy második értékes csoportját alkotják azok, amelyeknél X jelentése nitrogénatom.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek egy harmadik értékes csoportját alkotják azok, amelyeknél a (XIII) általános képletű csoport jelentése (a-1) vagy (a-2) képletű csoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek egy negyedik értékes csoportját alkotják azok, amelyeknél Y jelentése nitrogénatom és R^1 jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek egy ötödik értékes csoportját alkotják azok, amelyeknél R^2 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R^3 jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti vegyületek egy hatodik értékes csoportját alkotják azok, amelyeknél R^4 jelentése halogénatom és R^5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 és R^3 jelentése hidrogénatom;

R^2 és R^6 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R^4 jelentése halogénatom; és

R^5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R¹ és R³ jelentése hidrogénatom;

R² és R⁶ jelentése etilcsoport;

R⁴ jelentése halogénatom;

R⁵ jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

X és Y nitrogénatomot jelent;

Z jelentése CHOH képletű csoport; és

a (XIII) általános képletű csoport jelentése (a-1) vagy (a-2) képletű csoport.

A találmány szerinti vegyületek közül a leginkább előnyösek a következőkben felsorolt vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói és sztereokémiai izomer formái:

etil 4-[5-[2-[1-[(4-klór-fenil)-hidroxi-metil]-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4-1,2,4-triazol-4-il]-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilát;

etil 4-[4-[2-[1-[(4-klór-fenil)-hidroxi-metil]-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4-1,2,4-triazol-4-il]-fenil]-1-piperazin-karboxilát; és

etil 4-[4-[2-[1-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4-1,2,4-triazol-4-il]-fenil]-1-piperazin-karboxilát.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekhez hasonló vegyületek előállítását ismertetik például a 4 791 111 és 4 931 444 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók az A reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (II) általános képletű köztiterméket valamely (III) általános képletű reagenssel N-alkilezésnek vetünk alá. A (II) és (III) általános képletű vegyületek közötti N-alkilezési reakciót célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy a reagensek egy alkalmas oldószerrel alkotott elegyét egy alkalmas bázis jelenlétében melegítés közben keverjük. E célra oldószerként használhatunk például dipoláros aprotikus oldószereket, így például N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot vagy 1,3-dimetil-2-imidazolidinont; aromás oldószereket, például benzolt vagy metil-benzolt; étereket, például 1,1'-oxi-bisz-etánt, tetrahidrofuránt vagy 1-metoxi-2-propanolt; halogénezett szénhidrogéne-

ket, például diklór-metánt vagy triklór-metánt; vagy ilyen oldószerek elegyeit. A reagáltatáshoz hasznosítható bázisokra példaképpen megemlíthetjük a nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amidot, továbbá alkálifém- és alkáliföldfém-karbonátokat vagy -hidrogén-karbonátokat, például a nátrium- vagy kálium-karbonátot; valamint szerves bázisokat, például a trietil-amint.

Az X helyén nitrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, azaz az (1-a) általános képletű vegyületek előállíthatók a B reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (IV) általános képletű köztiterméket valamely (V) általános képletű reagenssel - a képletben L^4 jelentése reakcióképes kilépő csoport, például halogénatom - N-acilezünk. Az N-acilezést célszerűen egy alkalmas oldószerben, például diklór-metánban egy bázis, például nátrium-karbonát vagy trietil-amin jelenlétében hajtjuk végre.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek egymásba átalakíthatók a funkciós csoportok átalakítására a szakirodalomból jól ismert módszerekkel.

Így például a Z helyén $C=O$ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek átalakíthatók Z helyén $CHOH$ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké ismert módon végrehajtott redukálással. Így például a redukálást végrehajthatjuk célszerűen egy fém-hidriddel vagy komplex fém-hidriddel, például nátrium-bór-hidriddel, cink-bór-hidriddel vagy nátrium-ciano-bór-hidriddel végzett reagáltatás útján, N,N-dimetil-formamidban, 1-metil-pirrolidinonban, egy alkoholban (például metanolban vagy etanolban) vagy egy éterben (például tetrahidrofuránban vagy 1,4-dioxánban) vagy ilyen oldószerek elegyeiben. Alternatív módon a redukálást végrehajthatjuk úgy is, hogy a reagáltatást trisz(1-metil-etoxi)-kálium-hidrogén-boráttal, trisz(1-metil-propil)-nátrium-hidrogén-boráttal vagy trisz(1-metil-propil)-kálium-hidrogén-boráttal hajtjuk végre a reagensekkel szemben közömbös oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy N,N-dimetil-formamidban. A karbonilrész sztereospecifikus redukálására célszerűen alkalmazható továbbá a cink-bór-hidrid és a

tris(1-metil-etoxi)-kálium-hidrogén-borát.

Az R^4 vagy R^5 helyén hidroxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá a megfelelő (1-4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-származékokból egy alkalmas dezalkilezési reakcióban, e célra például trifluor-ecetsavat, vagy pedig egy ásványi savat, például egy tömény hidrogén-halogenidet, azaz például hidrogén-bromidot vagy hidrogén-jodidot használva, adott esetben a hidrogén-bromid telített oldatát jégecettel alkotott keverék formájában hasznosítva, vagy pedig egy Lewis-savat, például bór-tribromidot használva a reaktánsokkal szemben közömbös oldószerben, például diklór-metánban vagy N,N-dimetil-acetamidban. Abban az esetben, ha hidrogén-bromidot használunk, előnyösnek bizonyulhat az, ha a dezalkilezési reakciót bróm lehasítására alkalmas anyag, például nátrium-szulfid vagy hidrogén-szulfid jelenlétében végezzük.

Az R^2 és/vagy R^3 helyén 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók egy megfelelő, R^2 és/vagy R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyület egy megfelelő alkilezőszerrel, például egy halogén-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkánnal való alkilezése útján a reagensekkel szemben közömbös oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban egy bázis, például kálium-hidroxid jelenlétében. Adott esetben az alkilezési reakciót olyan (I) általános képletű vegyületen hajthatjuk végre, amelynél az R^6OOC -képletű csoportot egy megfelelő védőcsoport, például egy benzilcsoport helyettesíti. Egy ilyen benzil-származék azután a megfelelő (I) általános képletű vegyületté alakítható egy (V) általános képletű reagenssel való reagáltatás útján a reagensekkel szemben közömbös oldószerben, például diklór-metánban, egy bázis, például kalcium-oxid jelenlétében.

Az (I) általános képletű vegyületek tiszta izomer formái elkülöníthetők szokásos szeparálási módszerekkel izomerelegeikből. Így például az enantiomerek szétválaszthatók oszlopkromatográfiával, királis stacioner fázist, így például egy megfelelően derivatizált cellulózt, azaz például tri(dimetil-karbamoil)-cellulózt (Chiralcel OD) vagy hasonló királis stacioner fázisokat alkalmazva.

Az előzőekben és az ezután ismertetésre kerülő előállítási módszereknél a reakciótermékeket a reakcióelegyből a szakirodalomból jól ismert módszerekkel különíthetjük el, majd kívánt esetben tovább tisztíthatjuk.

Az előzőekben ismertetett előállítási módszereknél egyes köztitermékek és kiindulási anyagok ismert vegyületek, amelyek előállíthatók jól ismert módszerekkel. Más köztitermékek új vegyületek, így például a (II) általános képletű vegyületek új vegyületek.

Az X helyén nitrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek, azaz a (II-a) általános képletű vegyületek előállíthatók a C reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (VI) általános képletű köztiterméket valamely (VII) általános képletű reagenssel vagy az utóbbi valamelyik származékával ciklizálunk. A gyűrűzárási reakciót egy alkalmas közömbös oldószerben, például egy dipoláris aprotikus oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban; vagy egy alkoholban, például etanolban vagy 1-butanolban hajthatjuk végre.

A (II-a) általános képletű köztitermékek előállíthatók továbbá a D reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (VIII) általános képletű köztiterméket valamely (IX) általános képletű reagenssel - a képletben R^7 jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, például etilcsoport és L^1 jelentése reakcióképes kilépőcsoport, például etoxi- vagy dimetil-aminocsoport - ciklizálunk, adott esetben egy, a reaktánsokkal szemben közömbös oldószerben, például tetrahidrotiofén-1,1-dioxidban.

Az Y helyén metincsoportot tartalmazó (II) általános képletű köztitermékek, azaz a (II-b) általános képletű köztitermékek előállíthatók az E reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (X) általános képletű köztiterméket valamely (XI) általános képletű reagenssel - a képletben L^2 és L^3 aldehidvédőcsoportokat, például metoxicsoprotot jelentenek - reagáltatunk egy, a reaktánsokkal szemben közömbös oldószerben, például 1,4-dioxánban, majd egy így kapott (XII) általános képletű köztiterméket egy savval, például hangyasavval

végzett kezelés útján ciklizálunk.

A (IV) általános képletű közttermékek előállíthatók az F reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (I-a) általános képletű vegyületet egy savval, például hidrogén-bromiddal reagáltatunk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati-lag elfogadható savaddíciós sóik és sztereokémiai izomer formáik értékes farmakológiai hatást fejtenek ki különböző *Helicobacter* specieszekkel, például *Helicobacter pylori*, *Helicobacter mustelae* vagy *Helicobacter felis* specieszekkel szemben, de különösen a *Helicobacter pylori* speciesszel szemben.

Ilyen vonatkozásban különösen fontos az, hogy a találmány szerinti vegyületek gátló hatást fejtenek ki a *Helicobacter* növekedése vonatkozásában, illetve baktericid hatásúak az említett baktériumokkal szemben. A *Helicobacter* vonatkozásában kifejtett baktericid hatást az Antimicrob. Agents Chemother., 35, 869-872 (1991) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel, szuszpenziós tenyészeteket alkalmazva határozzuk meg.

A találmány szerinti vegyületek igen értékes jellemzője az, hogy a *Helicobacter*rel szemben rendkívül specifikus hatásúak. Így a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek nem mutatnak gátló hatást a következőkben felsorolt specieszek egyikével szemben sem: *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter sputorum*, *Vibrio spp.*, *Staphylococcus aureus* és *Escherichia coli*. Ezeket a kísérleteket legfeljebb 10^{-5} mól koncentrációban végeztük a hatóanyagok tekintetében.

A találmány szerinti vegyületek egy további fontos értékes tulajdonsága az, hogy elnyújtott hatásúak *Helicobacter pylori* speciesszel szemben a semleges pH alatti pH-értékeken. *In vitro* a semleges pH alatti pH-értékeken mutatott aktivitás ugyanis arra utalhat, hogy a vegyület hatását nem befolyásolja hátrányosan a gyomor savas környezete *in vivo*.

Helicobacter-elleni hatásukra tekintettel a találmány szerinti vegyületeket gyógyászati beadás céljából a legkülönbözőbb gyógyászati készítmények formá-

jában hasznosíthatjuk. A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállítása céljából a hatóanyag - akár szabad bázis, akár savaddíciós só formájában - hatá-
sos mennyiségét a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó és/vagy
egyéb segédanyagokkal bensőségesen összekeverjük, majd a kapott keveréket
szokásos módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. Az ilyen gyógyászati ké-
szítmények célszerűen olyan dózisegységek formájában lehetnek, amelyek elő-
nyösen orális, rektális vagy parenterális alkalmazásra hasznosíthatók. Így például
orális beadásra alkalmas dózisegységek előállítása céljából hasznosíthatunk szo-
kásos gyógyszergyártási hordozóanyagot, például vizet, glikolokat, olajokat vagy
alkoholokat, folyékony halmazállapotú, orálisan adagolható készítmények, pél-
dával szuszpenziók, szirupok, elixírek vagy oldatok előállítása esetén; vagy pedig
szilár halmazállapotú hordozóanyagokat, például keményítőféleségeket, cukro-
kat, kaolint, csúsztatókat, kötőanyagokat és szétesést elősegítő anyagokat például
porok, pilulák, kapszulák és tabletták előállítása esetén. Parenterális beadásra al-
kalmas készítmények esetében a hordozóanyag rendszerint steril vizet tartalmaz,
legalábbis túlnyomó részben, bár más komponensek, így például az oldódást elő-
segítő komponensek is hasznosíthatók. Az injektálható oldatok előállíthatók pél-
dával olyan hordozóanyagokkal, amelyek alapja fiziológiás konyhasóoldat, glü-
kóz-oldat vagy fiziológiás konyhasóoldat és glükóz-oldat elegye. Az injektálható
szuszpenziók előállíthatók alkalmas folyékony halmazállapotú hordozó-
anyagokkal és szuszpendálószerekkel.

Amennyiben a találmány szerinti gyógyászati készítmény vizes oldat, akkor
az alacsony oldékonyságú (I) általános képletű vegyületeket só formájában hasz-
nosítjuk, vagy pedig olyan ko-oldószert alkalmazunk, amely vízzel elegyedik és
fiziológiailag elfogadható. Ilyen oldószerre példaképpen megemlíthetjük a
dimetil-szulfoxidot. További lehetőség az, hogy egy (I) általános képletű vegyü-
letet egy alkalmas hordozóanyaggal, például egy ciklodextrinnel (CD) vagy köze-
lebbről egy ciklodextrin-származékkal, például a 3 459 731 vagy 4 535 152
amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban, a 149 197 vagy 197 571

számú európai közrebocsátási iratokban vagy a WO 90/12035 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett ciklodextrin-származékok valamelyikével szolubilizálunk. Alkalmas ciklodextrin-származékok közé tartoznak az α -, β - vagy γ -ciklodextrinek vagy ezek étereai vagy olyan vegyes étereai, amelyeknél a ciklodextrin anhidroglükóz-egységeinek hidroxilcsoportjai közül egy vagy több szubsztituálva van 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, közelebbről metil-, etil- vagy izopropilcsoporttal; hidrox-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilcsoporttal, közelebbről hidrox-etil-, hidrox-propil- vagy hidrox-butilcsoporttal; karboxi-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilcsoporttal, közelebbről karboxi-metil- vagy karboxi-etilcsoporttal; (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-karbonilcsoporttal, közelebbről acetyl-csoporttal; (1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy karboxi-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilcsoporttal, közelebbről karboxi-metoxi-propil- vagy karboxi-etoxi-propilcsoporttal; vagy (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-karbonil-oxi-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkilcsoporttal, közelebbről 2-(acetyl-oxi)-propilcsoporttal. Komplexképzőként és/vagy szolubilizátorként különösen kiemelhetjük a következő vegyületeket: β -CD, 2,6-dimetil- β -CD, 2-(hidrox-etil)- β -CD, 2-(hidrox-etil)- γ -CD, 2-(hidrox-propil)- γ -CD és (2-karboxi-metoxi)-propil- β -CD, különösen a 2-(hidrox-propil)- β -CD.

A vegyes éterek alatt olyan ciklodextrin-származékokat értünk, amelyeknél a ciklodextrin hidroxilcsoportjai közül legalább kettő különböző csoportokkal, például hidrox-propil- és hidrox-etilcsoporttal van éterezve.

Az átlagos moláris szubsztitúció (M.S.) fogalmát mint az anhidroglükóz egy mólnyi mennyiségére vonatkoztatva az alkoxi-egységek móljainak átlagos számát értjük. Az M.S.-érték meghatározható különböző analitikai módszerekkel, így például magmágneses rezonanciaspektroszkópiával (NMR), tömegspektrometriával (MS) és infravörös spektroszkópiával (IR). Az alkalmazott analitikai módszertől függően enyhén eltérő értékeket kapunk ugyanazon ciklodextrin-származék esetében. A találmány szerinti gyógyászati készítményekben hasznosításra

kerülő hidroxil-alkil-ciklodextrin-származékok esetében a tömegspektrometriásan meghatározott M.S.-érték 0,125 és 10, közelebből 0,3 és 3 vagy 0,3 és 1,5 közötti. Előnyösen az M.S.-érték közel 0,3 és 0,8 közötti, különösen közel 0,35 és 0,5 közötti, a leginkább célszerűen közel 0,4. Az NMR vagy IR alkalmazásával meghatározott M.S. értékek előnyösen 0,3 és 1, különösen 0,55 és 0,75 közötti tartományba esnek.

Az átlagos szubsztitúciós fok (D.S.) anhidroglükóz-egységenként a szubsztituált hidroxilcsoportok átlagos számát adja meg. A D.S.-érték is különböző analitikai módszerekkel, így például magmágneses rezonanciaspektroszkópiával (NMR), tömegspektrometriával (MS) és infravörös spektroszkópiával (IR) határozható meg. Az alkalmazott analitikai módszertől függően ugyanazon ciklodextrin-származék esetében enyhén eltérő értékeket kaphatunk. A találmány szerinti gyógyászati készítményekben hasznosításra kerülő ciklodextrin-származékok esetében az MS segítségével meghatározott D.S.-érték 0,125 és 3, közelebből 0,2 és 2 vagy 0,2 és 1,5 közötti tartományba esik. Előnyösen a D.S.-érték mintegy 0,2 és 0,7, különösen 0,35 és 0,5 közötti, a leginkább célszerűen 0,4. Az NMR vagy IR alkalmazásával meghatározott D.S.-érték előnyösen 0,3 és 1, különösen 0,55 és 0,75 közötti.

Még közelebből, a találmány szerinti gyógyászati készítményekben hasznosításra kerülő β - és γ -ciklodextrin-hidroxil-alkil-származékok olyan részlegesen szubsztituált ciklodextrin-származékok, amelyeknél az anhidroglükóz-egységek különböző pozícióiban a hidroxilcsoportok alkilezettségének átlagos mértéke a 3-helyzet esetén mintegy 0 % és 20 % közötti, a 2-helyzet esetén 2 % és 70 % közötti és a 6-helyzet esetén mintegy 5 % és 90 % közötti. Előnyösen a helyettesítetlen β - vagy γ -ciklodextrin mennyisége a ciklodextrin teljes mennyiségére vonatkoztatva kevesebb mint 5 %, különösen előnyösen kevesebb, mint 1,5 %. Egy másik értékes ciklodextrin-származék a véletlenszerűen metilezett β -ciklodextrin.

A találmány értelmében felhasználásra kerülő leginkább előnyös ciklodextrin-származékok azok a részben szubsztituált β -ciklodextrin-éterek vagy ve-

gyes éterek, amelyek hidroxipropil-, hidroxietil- és különösen 2-hidroxipropil- és/vagy 2-(1-hidroxipropil)-szubsztituenszt tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekben leginkább előnyösen hasznosítható ciklodextrin-származék a 0,35 és 0,50 közötti M.S.-értékű, illetve 1,5 %-nál kisebb mennyiségben helyettesítetlen β -ciklodextrint tartalmazó hidroxipropil- β -ciklodextrin. Az NMR vagy IR módszerrel meghatározott M.S. értékek előnyösen 0,55 és 0,75 közöttiek.

Különösen előnyös olyan gyógyászati készítmények előállítása, amelyek egységdózisok formájában vannak a beadás egyszerűsítése, illetve a mindenkori beadott hatóanyag-mennyiség azonosságának biztosítása céljából. A jelen találmány vonatkozásában egységdózisok alatt olyan fizikailag diszkrét egységeket értünk, amelyek mindegyike előre meghatározott mennyiségben tartalmaz hatóanyagot a kívánt gyógyászati hatás biztosítása céljából a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok megfelelő mennyiségével együtt. Az ilyen egységdózisokra példaképpen megemlíthetjük a tablettákat (beleértve az osztott vagy a bevonatos tablettákat), kapszulákat, pilulákat, porcsomagokat, ostyázott készítményeket, továbbá az injektálható oldatokat vagy szuszpenziókat, illetve több ilyen egységet tartalmazó készítményeket.

A találmány szerinti vegyületekkel, illetve a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekkel *Helicobacter* elleni kezelés hajtható végre melegvérűeknél, különösen az embernél olyan betegségek vagy kóros állapotok kezelése céljából, amelyek a *Helicobacter* fertőzéssel függnek össze. Az ilyen kóros állapotokra vagy megbetegedésekre példaképpen megemlíthetjük a gasztritist, gyomorfekélyt, nyombélfekélyt és a gyomorrákot.

A találmány így értelemszerűen az (I) általános képletű vegyületeknek olyan gyógyászati készítményekben való alkalmazására is vonatkozik, amelyekkel az említett megbetegedések, illetve kóros állapotok kezelhetők.

A találmány szerinti hatóanyagokból a hatásos napi dózis 0,05 mg/testtömegkg és 50 mg/testtömegkg, előnyösen 0,1 mg/testtömegkg és 30 mg/test-

tömegkg, különösen előnyösen 0,5 mg/testtömegkg és 10 mg/testtömegkg közötti.

Szakember számára érthető, hogy az említett hatásos napi dózismennyiségek csökkenthetők vagy növelhetők a kezelőorvos döntése alapján például a kezelt személynél tapasztalható változástól függően. A fentiekben említett dózistartományok így csupán tájékoztató jellegűek.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazása során adott esetben más hatóanyagok is hasznosíthatók *Helicobacter*-fertőzés megszüntetése céljából. Az ilyen kombinatív alkalmazás esetén a beadás történhet külön-külön (például egyszerre, egyidejűleg vagy egymást követően) vagy pedig a különböző hatóanyagokat egyetlen dózisegységben kombinálhatjuk. Az ilyen kombinációs terápiában célszerűen alkalmazható vegyületekre megemlíthetünk bizmut-vegyületeket, például a bizmut-szubcitrátot vagy bizmut-szubszalicilátot; antibiotikumokat, például az ampicillint, amoxicillint vagy klaritromicint; H₂-receptor antagonistákat, például a cimetidint vagy ranitidint; és protonpumpa-inhibitorokat, például az ometrazole-t, lansoprazole-t vagy pantoprazole-t. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekkel kombinációs terápiában hasznosítható említett vegyületek alkalmazása esetén a hatásos napi dózis 0,05 mg/testtömegkg és 50 mg/testtömegkg közötti.

A találmányt közelebbről a következő kísérleti példákkal kívánjuk megvilágítani. Az (I) általános képletű vegyületeknek és egyes köztitermékeknek sztereogén központjuk van. Azokban az esetekben, amikor a racemátot enantiomerjeire szeparáljuk, az először elkülönített sztereokémiai izomer formát az "A" betűvel és másodszor elkülönített sztereokémiai izomerformát "B" betűvel jelöljük, anélkül, hogy a tényleges sztereokémiai konfigurációt megjelölnénk.

1. példa

a) 0,3 mól, nyers maradék formájában hasznosításra kerülő etil 4-[5-[(fenoxi-karbonil)-amino]-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilát és 1,5 mól hidrazin-hidrát 1100 ml 1,4-dioxánnal készült keverékét szobahőmérsékleten 6 órán át

keverjük, majd 4000 ml vízbe öntjük. A képződött csapadékot kiszűrjük, majd a szűrletet 700-700-700 ml diklór-metánnal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot DIPE-ben keverjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd 25 °C-on 20 órán át szárítjuk. Így 62 g (67 %) mennyiségben etil 4-[5-[2-[(hidrazino-karbonil)-amino]-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilátot (9. köztitermék) kapunk.

Hasonló módon állítható elő a következő vegyület:

N-[4-[4-(fenil-metil)-1-piperazinil]-fenil]-hidrazin-karboxamid (10. köztitermék).

b1) 0,178 mól 9. köztitermék és 0,62 mól metán-imid-amid-acetát 800 ml 1-butanollal készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 24 órán át forraljuk, majd lehűlni hagyjuk és ezután 500 ml vízbe öntjük. A vizes elegyet 2000 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd az elkülönített extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot 2-propanolban keverjük, kiszűrjük és vákuumban 40 °C-on 12 órán át szárítjuk. Így 24 g (42 %) mennyiségben etil 4-[5-(2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilátot (1. köztitermék) kapunk.

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek:

etil 4-[5-(1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilát, o.p.: 206,9 °C (3. köztitermék); és

2,4-dihidro-4-[4-[4-(fenil-metil)-1-piperazinil]-fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-on (11. köztitermék).

b2) 0,18 mól etil 4-(5-amino-2-piridinil)-1-piperazin-karboxilát és 0,54 mól etil 2-[(dimetil-amino)-metilén]-hidrazin-karboxilát 50 ml tetrahidrotiofén-1,1-dioxiddal készült keverékét 150 °C-on 3 órán át keverjük, majd 100 °C-ra lehűtjük és addig adunk hozzá 2-propanolt, míg kristályosodás nem indul meg. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd metanolból átkristályosítjuk. Így 30,5 g (53,3 %) mennyiségben a 220,8 °C olvadáspontú etil 4-[5-(2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilátot (1. köztitermék) kapjuk.

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek:

etil 1-[4-(2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il)-fenil]-4-piperidin-karboxilát,
o.p.: 225,4 °C (4. köztitermék);

etil 4-[4-(2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il)-fenil]-1-piperazin-karboxilát,
o.p.: 195,9 °C (5. közttermék); és

etil 4-[4-(1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il)-fenil]-1-piperazin-
-karboxilát, o.p.: 204,7 °C (6. köztitermék).

c) 0,1 mól etil 4-[4-[(fenoxi-karbonil)-amino]-fenil]-1-piperazin-karboxilát és 0,2 mól 2,2-dimetoxi-etán-amin 500 ml 1,4-dioxánnal készült keverékét visszafolyatós hűtő alkalmazásával keverés közben 3 órán át forralást végzünk, majd bepároljuk. A maradékot 300 ml hangyasavval felvesszük, majd a kapott oldatot 60 °C-on 2 órán át keverjük. Ezután az oldatot bepároljuk, majd a maradékot diklór-metánnal felvesszük. Az így kapott oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, majd a kivált csapadékot kiszűrjük, amikor 28,5 g (90 %) mennyiségben terméket kapunk. Ebből 2 g-et etil-acetátból átkristályosítunk, amikor 1,3 g mennyiségben a 196,1 °C olvadáspontú etil 4-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazol-1-il)-fenil]-1-piperazin-karboxilátot (7. közttermék) kapjuk.

Hasonló módon állítható elő a következő vegyület:

etil 4-[5-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilát,
o.p.: 196,2 °C (8. közttermék).

d) 0,087 mól 1. közttermék, 0,097 mól 2-bróm-1-(4-klór-fenil)-1-butanon és 0,1 mól nátrium-karbonát 300 ml N,N-dimetil-formamiddal készült elegyét 80 °C-on 6 órán át keverjük, majd lehűtjük és vízbe öntjük. A vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 99:1 térfogatarányú elegyét használva. A tiszta frakciókat összeöntjük, majd bepároljuk. A maradékot metanolból kristályosítjuk, amikor 33,7 g (78 %) mennyiségben ($\pm$)-etil 4-[5-[2-[1-(4-klór-

-benzoil)-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilátot kapunk. Ebből egy 4 g tömegű mintát n-butanolból átkristályosítunk, amikor 3,5 g mennyiségben a 139,1 °C olvadáspontú (±)-etil 4-[5-[2-[1-(4-klór-benzoil)-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilátot (1. vegyület) kapjuk.

2. példa

a) 0,048 mól 1. vegyület 250 ml, 48 %-os vizes hidrogén-bromid-oldattal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben egy éjszakán át forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot diklór-metánban feloldjuk, majd az így kapott oldatot vizes ammónium-hidroxid-oldattal semlegesítjük és diklór-metánnal extraháljuk. A kapott szerves extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így 18 g mennyiségben kapott maradékból 3,5 g-ot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetünk alá, eluálószerként diklór-metán és ammóniával telített metanol 99:1 térfogatarányú elegyét használva. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, majd bepároljuk. A maradékot 2-propanolban feloldjuk, majd 2-propanolos sósavoldattal 1:1 tömegarányú hidrokloridsóvá alakítjuk. A képződött csapadékot kiszűrjük, 2-propanollal mossuk és 150 °C-on szárítjuk. Így 1,7 g (39,4 %) mennyiségben a 209,8 °C olvadáspontú (±)-2-[1-(4-klór-benzoil)-propil]-2,4-dihidro-4-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-on-monohidrokloridsót (2. köztitermék) kapjuk.

b) 0,015 mól klór-szénsav-butil-észter, 0,013 mól szabad bázis formájú 2. köztitermék és 0,03 mól nátrium-karbonát 100 ml diklór-metánnal készült elegyét szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd vizet adunk. A képződött fázisokat szétválasztjuk, majd a szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot etanolból kristályosítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 3,3 g (48 %) mennyiségben (±)-butil 4-[5-[2-[1-(4-klór-benzoil)-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilátot kapunk. A szűrletet bepároljuk, amikor 3,6 g (52 %) mennyiségben (±)-butil 4-[5-[2-[1-(4-klór-benzoil)-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-

-piridinil]-1-piperazin-karboxilátot kapunk. Így összesen 6,9 g (100 %) mennyiségben kapunk (±)-butil 4-[5-[2-[1-(4-klór-benzoil)-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilátot (41. vegyület).

3. példa

0,01 mól 1. vegyület 100 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát -30 °C-ra lehűtjük, majd ugyanezen a hőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 0,02 mól, tetrahidrofuránnal készült 1 M trisz(1-metil-etoxi)-kálium-hidrogén-borát-oldatot. Az így kapott reakcióelegyet ezután lassan szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk, majd vízbe öntjük és a vizes elegyet szűrjük. A kapott csapadékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 99:1 térfogatarányú elegyét használva. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, majd bepároljuk. A maradékot 2-propanolból kristályosítjuk, amikor 3,2 g (63,9 %) mennyiségben a 196,1 °C olvadáspontú (±)-etil (R*,R*)-4-[5-[2-[1-[(4-klór-fenil)-hidroximetil]-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilátot (3. vegyület) kapjuk.

4. példa

0,02 mól 35. vegyület 50 ml 48 %-os vizes hidrogén-bromid-oldattal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben egy éjszakán át forraljuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot feloldjuk diklór-metánban, majd az így kapott oldatot vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot feloldjuk 50 ml N,N-dimetil-acetamidban, majd az így kapott oldathoz 3 g klór-szénsav-etil-észtert adunk. Az ekkor kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd vízbe öntjük és a kapott vizes elegyet 30 percen át keverjük. Ezután a felülúszót dekantáljuk, majd az olajos maradékot diklór-metánban feloldjuk. Az így kapott szerves oldatot mossuk, szárítjuk, szűrjük és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan kétszer tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán, metanol, hexán és etil-acetát 48:2:20:30 térfogatarányú elegyét használva. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, majd az oldószert 2 órán át 20

°C-on elpárologtatjuk. A maradékot lehűtjük szárazjégből és 2-propanolból álló fürdőben. Végül a kapott csapadékot vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk, amikor 2,3 g (24 %) mennyiségben a 94,3 °C olvadáspontú (±)-etil 4-[5-[2-[1-(4-hidroxi-benzoil)-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilátot (4. vegyület) kapjuk.

5. példa

0,001 mól (±)-etil (R*,R*)-4-[4-[2-[1-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-fenil]-1-piperazin-karboxilátot királis rezolválásnak vetünk alá CHIRALCEL OD 20µm márkanévű oszlopon, eluálószerként hexán és metanol 70:30 térfogatarányú elegyét használva. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, majd bepároljuk.

Így egyrészt 0,18 g (37,2 %) mennyiségben a 161,2 °C olvadáspontú [A-(R*,R*)-4-[4-[2-[1-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-fenil]-1-piperazin-karboxilátot (5. vegyület) kapjuk.

Másrészt 0,18 g (37,2 %) mennyiségben a 151,2 °C olvadáspontú [B-(R*,R*)-4-[4-[2-[1-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-fenil]-1-piperazin-karboxilátot (6. vegyület) kapjuk.

6. példa

a) 0,01 mól 11. köztitermék 50 ml N,N-dimetil-formamiddal készült elegyét nitrogéngáz-atmoszférában keverjük, miközben szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 0,01 mól, tetrahydrofuránnal készült 2 M nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid-oldatot. Az adagolás befejezése után a keverést szobahőmérsékleten 10 percen át folytatjuk, majd ezt követően cseppenként beadagoljuk 0,015 mól 1-(4-klór-fenil)-2-bróm-propanon N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát. Ezután szobahőmérsékleten további egy órán át keverést végzünk, majd a reakcióelegyet vízbe öntjük és a kapott vizes elegyet keverjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, diklór-metánban feloldjuk, majd az így kapott oldatot szárítjuk, szűrjük és csekély térfogatra betöményítjük. Az ekkor kapott olajos maradékot ezután szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-

-metán, hexán és etil-acetát 1:2:1 térfogatarányú elegyét használva. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, majd bepároljuk. A 2,3 g tömegű maradékot végül etil-acetátból kristályosítjuk, amikor 1,7 g (34 %) mennyiségben a 164,3 °C olvadáspontú $(\pm)$ -2-[2-(4-klór-fenil)-1-metil-2-oxo-etil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(fenil-metil)-1-piperazinil]-fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-ont (12. köztitermék) kapjuk.

b) Nitrogéngáz-atmoszférában szobahőmérsékleten 0,022 mól 12. köztitermék 60 ml N,N-dimetil-formamiddal készült keverékét addig keverjük, míg a 12. köztitermék túlnyomó többsége oldatba nem megy. Az oldathoz ezután 0,025 mól kálium-hidroxidot adunk, majd 5 percen át keverést végzünk. Ezután cseppenként beadagoljuk 0,025 mól jód-metán N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 500 ml jeges vízbe öntjük keverés közben, majd szűrést végzünk. A kapott csapadékot még a szűrőn vízzel mossuk, majd diklór-metánban feloldjuk. Az így kapott szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát, hexán, diklór-metán és metanol 20:30:49:1 térfogatarányú elegyét használva. Az 1. frakciót ezután elkülönítjük, majd bepároljuk. A kapott maradékot etil-acetátból kristályosítjuk, amikor 3,3 g (29 %) mennyiségben a kívánt terméket kapjuk. Ezt azután újból kristályosítjuk, amikor 2,58 g (23 %) mennyiségben a 150,3 °C olvadáspontú 2-[2-(4-klór-fenil)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(fenil-metil)-1-piperazinil]-fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-ont (13. köztitermék) kapjuk.

c) 0,0145 mól 13. köztitermék, 0,02 mól klór-hangyasav-etil-észter és 5 g kalcium-oxid 150 ml diklór-metánnal készült keverékét szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A kapott csapadékot kiszűrjük, majd etil-acetát és hexán elegyéből kristályosítjuk. A képződött csapadékot kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 4,85 g (67,2 %) mennyiségben a 137,0 °C olvadáspontú etil 4-[4-[1-[2-(4-klór-fenil)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-1,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-fenil]-1-piperazin-karboxilátot (78. vegyület) kapjuk.

7. példa

Keverés közben 50 ml N,N-dimetil-formamidban feloldunk 0,0057 mól 78. vegyületet, majd a kapott oldathoz 0,017 mól nátrium-bór-hidridet adunk. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük és a kapott vizes elegyet 30 percen át keverjük. Ezután a kivált csapadékot kiszűrjük, majd etil-acetát és DIPE elegyből átkristályosítjuk. A kivált csapadékot ismét szűrőssel elkülönítjük, majd szárítjuk. Így 1,8 g (63,2 %) mennyiségben a 108,4 °C olvadáspontú (±)-etil 4-[4-[1-[2-(4-klór-fenil)-2-hidroxi-1,1-dimetil-etil]-1,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-1-piperazin-karboxilátot (79. vegyület) kapjuk.

8. példa

Nitrogéngáz-atmoszférában 0 °C-os jeges fürdőben 0,0044 mól 1. vegyület 150 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 0,0051 mól cink-bór-hidridet, majd az így kapott reakcióelegyet 0 °C-on 1 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni hagyjuk, majd ezen a hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékhoz vizet és 10 %-os vizes ecetsav-oldatot adunk. Ezt követően kloroformot adagolunk, majd a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott 3 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 20:80 térfogatarányú elegyét használva. A megfelelő frakciókat összegyűjtjük, majd bepároljuk. Az olajos maradékot vízben eldörzsöljük. A képződött csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és egy éjszakán át 80 °C-on szárítjuk. Így 1,16 g (52,6 %) mennyiségben a 118,4 °C olvadáspontú (±)-etil (R*,S*)-4-[5-[1-[1-(4-klór-fenil)-hidroxi-metil]-propil]-1,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilát-hemihidrátot (82. vegyület) kapjuk.

Az 1., 2. és 3. táblázatokban a fentiekben ismertetett példák valamelyike szerint előállított vegyületeket sorolunk fel.

1. táblázat

(I-1) általános képletű vegyületek

Vegyület sz.	Példa sz.	R ⁶	X	Q	R ⁴	R ⁵	Fizikai állandók:
1.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-Cl	H	o.p.: 139,1 °C
4.	4.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-OH	H	o.p.: 94,3 °C
7.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	3-Cl	5-Cl	o.p.: 133,6 °C/HCl
8.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	3-Cl	5-Cl	o.p.: 127,7 °C
9.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	2-Br	4-Br	o.p.: 125,1 °C
10.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	2-F	4-F	o.p.: 176,0 °C/HCl
11.	1.	CH ₃ -CH ₂	C	CH	4-Cl	H	HCl
12.	1.	H ₃ C-O-CH ₂ -CH- CH ₃	C	CN	4-Cl	H	HCl
13.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	2-Br	4-Br	o.p.: 114,9 °C
14.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	3-CF ₃	H	o.p.: 125,2 °C
15.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	2-F	4-F	o.p.: 115,1 °C
16.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	3-Br	H	o.p.: 160,9 °C
17.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	3-Br	H	o.p.: 179,3 °C
18.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	3-CF ₃	H	o.p.: 146,5 °C
19.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	3-Cl	H	o.p.: 145,7 °C
20.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	H	H	o.p.: 136,5 °C
21.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	3-Cl	H	o.p.: 167,0 °C
22.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	H	H	o.p.: 105,1 °C
23.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	2-Cl	H	o.p.: 94,7 °C
24.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	2-Cl	H	o.p.: 109,9 °C
25.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-F	H	o.p.: 107,6 °C
26.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-F	H	o.p.: 110,2 °C
27.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	3-Cl	4-Cl	o.p.: 112,0 °C

Vegyület sz.	Példa sz.	R ⁶	X	Q	R ⁴	R ⁵	Fizikai állandók:
28.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	3-Cl	4-Cl	o.p.: 122,0 °C
29.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-CH ₃	H	o.p.: 160,1 °C /HCl
30.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-Br	H	o.p.: 150,1 °C
31.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-Br	H	o.p.: 121,9 °C
32.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-0-CH ₃	H	o.p.: 154,9°C /HCl
33.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-CH ₃	H	o.p.: 110,6 °C
34.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	2-Cl	4-Cl	o.p.: 175,1 °C
35.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-0-CH ₃	H	o.p.: 109,2 °C
36.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	2-Cl	4-Cl	o.p.: 109,3°C
37.	1.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-Cl	H	o.p.: 110,9 °C
2.	2.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	N	CH	4-Cl	H	o.p.: 146,4°C/HCl
39.	2.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	N	CH	4-Cl	H	HCl
40.	2.	CH ₃ -	N	CH	4-Cl	H	o.p.:185,2°C/HCl
41.	2.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	N	N	4-Cl	H	-
74.	2.	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	N	CH	4-Cl	H	o.p.:160,1°C /HCl
75.	2.	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	N	N	4-Cl	H	
76.	2.	C ₆ H ₅ -	N	N	4-Cl	H	
77.	2.	C ₆ H ₃ -	N	CH	4-Cl	H	HCl
83.	2.	(CH ₃) ₂ -CH	N	N	4-Cl	H	o.p.: 150,3 °C
84.	2.	CH ₃	N	N	4-Cl	H	o.p.: 107,8 °C
85.	2.	(CH ₃) ₃ -C-	N	N	4-Cl	H	o.p.: 160,1 °C

2. táblázat
(I-2) általános képletű vegyületek

Vgy. sz.	Pld. sz.	R ⁶	X	Q	R ⁴	R ⁵	Fizikai állandók
3.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-Cl	H	o.p.: 196,1 °C/(R*,R*)
42.	5.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-Cl	H	o.p.: 199,1 °C/[A-(R*,R*)]
43.	5.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-Cl	H	o.p.:196,5 °C/[B-(R*,R*)]
44.	3.	CH ₃ -(CH ₂) ₃	N	N	4-Cl	H	o.p.:190,1°C/(R*,R*)
45.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	3-Cl	5-Cl	o.p.:196,4°C/(R*,R*)
46.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-Cl	H	o.p.:186,1°C/(R*,R*)
47.	5.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-Cl	H	o.p.:205,9°C/[A-(R*,R*)]
48.	5.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-Cl	H	o.p.:206,3°C/[B-(R*,R*)]
49.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	2-Br	4-Br	o.p.:132,6°C/(R*,R*).H ₂ O
50.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-F	4-F	o.p.:179,5°C/(R*,R*)
51.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-Br	4-Br	o.p.:182,5°C/(R*,R*)
52.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	H	H	o.p.:135,1°C/(R*,R*)
53.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	H	H	o.p.:187,9°C/(R*,R*)
54.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	H	H	o.p.:110,2°C/(R*,R*).½H ₂ O
55.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	H	H	o.p.:154,8°C/(R*,R*)
56.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	H	H	o.p.:173,6°C/(R*,R*)
57.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	H	H	o.p.:93,4°C/(R*,R*)
58.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	H	H	o.p.:185,4°C/(R*,R*)
59.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	H	H	o.p.:160,0°C/(R*,R*)
60.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	H	H	o.p.:157,1°C/(R*,R*)
61.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	H	H	o.p.:160,0°C/(R*,R*)
62.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-Cl	4-Cl	o.p.:191,5°C/(R*,R*)
63.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	H	H	o.p.:180,0°C/(R*,R*)
64.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	H	H	o.p.:202,0°C/(R*,R*)

Vgy. SZ.	Pld. SZ.	R ⁶	X	Q	R ⁴	R ⁵	Fizikai állandók
65.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	3-Cl	4-Cl	o.p.:201,8°C/(R*,R*)
66.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-Br	H	o.p.:213,3°C/(R*,R*)
67.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-CH ₃	H	o.p.:185,8°C/(R*,R*)
68.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	2-Cl	4-Cl	o.p.:184,5°C/(R*,R*)
69.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-OCH ₃	H	o.p.:174,9°C/(R*,R*)
70.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-CH ₃	H	o.p.:162,2°C/(R*,R*)
71.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	4-OCH ₃	H	o.p.:154,2°C/(R*,R*)
5.	5.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-F	H	o.p.:161,2°C/[A-(R*,R*)]
6.	5.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-F	H	o.p.:151,2°C/[B-(R*,R*)]
72.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	N	3-Cl	3-Cl	o.p.:173,7°C/(R*,R*)
73.	3.	C ₆ H ₅ -CH ₂	N	N	4-Cl	H	o.p.:180,2°C/(R*,R*)
86.	3.	(CH ₃) ₃ C	N	N	4-Cl	H	o.p.:199,7°C/(R*,R*)
87.	3.	(CH ₃) ₂ CH	N	N	4-Cl	H	o.p.:197,4°C/(R*,R*)
88.	3.	CH ₃	N	N	4-Cl	H	o.p.:212,5°C/(R*,R*)
89.	3.	CH ₃	N	CH	4-Cl	H	o.p.:187,4°C/(R*,R*)
90.	3.	CH ₃ -(CH ₂) ₂	N	CH	4-Cl	H	o.p.:175,9°C/(R*,R*)
91.	3.	C ₆ H ₅ -CH ₂	N	CH	4-Cl	H	o.p.:155,8°C/(R*,R*)
92.	3.	CH ₃ -(CH ₂) ₃	N	CH	4-Cl	H	o.p.:150,3°C/(R*,R*)
93.	3.	CH ₃ -CH ₂	N	CH	4-F	2-F	o.p.:154,4°C/(R*,R*)

3. táblázat

(I-3) általános képletű vegyületek

Vgy sz.	Pld sz.	R ⁶	X	Q	R ¹	Y	R ²	R ³	Z	Fizikai ada- tok (o.p.)
94.	3.	CH ₃ CH ₂	N	N	CH ₃	N	H	CH ₂ CH ₃	CHOH	174,6 °C/ (R*,R*)
95.	3.	(CH ₃) ₂ CH	N	N	CH ₃	N	H	CH ₂ CH ₃	CHOH	126,8°C/ (R*,R*)
96.	3.	CH ₃ CH ₂	N	N	H	CH	H	CH ₂ CH ₃	CHOH	121,7°C/ (R*,R*)
97.	3.	CH ₃ CH ₂	N	CH	H	CH	H	CH ₂ CH ₃	CHOH	136,2°C/ (R*,R*)
98.	3.	CH ₃ CH ₂	N	CH	CH ₃	N	H	CH ₂ CH ₃	CHOH	131,8°C/ (R*,R*)
99.	1.	CH ₃ CH ₂	N	CH	H	N	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CO	148,9 °C
100.	1.	CH ₃ CH ₂	N	CH	H	N	H	H	CO	171,1 °C
101.	1.	CH ₃ CH ₂	N	N	CH ₃	N	H	H	CO	171,5 °C
102.	1.	CH ₃ CH ₂	N	N	H	N	H	CH ₃	CO	153,5 °C
103.	1.	CH ₃ CH ₂	N	CH	H	CH	H	CH ₂ CH ₃	CO	108,9 °C
104.	1.	CH ₃ CH ₂	NN	CH	CH ₃	N	H	CH ₂ CH ₃	CO	150,6 °C
105.	1.	CH ₃ CH ₂	N	N	H	CH	H	CH ₂ CH ₃	CO	108,7 °C
106.	1.	CH ₃ CH ₂	N	N	CH ₃	N	H	CH ₂ CH ₃	CO	149,9 °C
78.	6.	CH ₃ CH ₂	N	CH	H	N	CH ₃	CH ₃	CO	137,0 °C
79.	7.	CH ₃ CH ₂	N	CH	H	N	CH ₃	CH ₃	CHOH	108,4 °C
80.	7.	CH ₃ CH ₂	N	CH	H	N	H	H	CHOH	208,5 °C
81.	7.	CH ₃ CH ₂	CH	CH	H	N	H	CH ₂ CH ₃	CHOH	160,1 °C
82.	8.	CH ₃ CH ₂	N	N	H	N	H	CH ₂ CH ₃	CHOH	118,4 °C/ (R*,R*).½H ₂ O
107.	3.	CH ₃ CH ₂	N	N	H	N	H	CH ₃	CHOH	213,6 °C
38.	1.	CH ₃ CH ₂	N	CH	CH ₃	N	H	H	CO	192,0 °C
108.	3.	CH ₃ CH ₂	N	CH	H	N	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CHOH	196,9 °C

9. példa - farmakológiai példa

A találmány szerinti vegyületek *Helicobacter* elleni hatását a következő *in vitro* kísérleti módszerrel értékeljük ki.

A kísérleti vegyületek aktivitása *Helicobacter* ellen

A kísérleti vegyületek *Helicobacter pylori* elleni aktivitását klinikai vizsgálatok során elkülönített ötféle *H-pylori* törzzsel szemben szabványosított módon vizsgáljuk. A minimális gátlási koncentrációkat (MIC-értékek) úgy határozzuk meg, hogy mérjük a *H. pylori* ureáz aktivitását a baktériumok növekedő tenyészetének antimikrobiális ágensekkel való kezelését követően.

A kísérleti vegyületeket dimetil-szulfoxidban oldjuk fel 10^{-3} M koncentrációban. Elkészítjük dimetil-szulfoxiddal a 10^{-4} M hígítást is. Ezekből az oldatokból 10-10 µl térfogatú mennyiségeket a Sterilin cég által Repli-Dish márkanéven forgalmazott vizsgálóedények lyukaiba pipettázunk. Mindegyik Repli-Dish esetében kontrollként csak dimetil-szulfoxidot tartalmazó lyukakat is hasznosítunk. Mindegyik kísérletsorozathoz referenciavegyületként ampicillint {(+)-6-[(2-amino-2-fenil-acetil)-amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]-heptán-2-karbonsav-trihidrát} és metronidazole-t (2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-*-etanol*) hasznosítunk, éspedig ezeket a vegyületeket 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} és 10^{-8} M végső koncentrációkban használjuk. A kísérleti lemezeket 4 °C-on tároljuk felhasználásig. A *H. pylori* öt izolátumát 10 % vért tartalmazó agar-agaron minden második vagy harmadik napon végzett szubkultúrával tartjuk fenn. A baktériumok 37 °C-on növekednek 5 térfogat% oxigént, 10 térfogat% szén-dioxidot és 85 térfogat% nitrogént tartalmazó atmoszférában. A beojtáshoz a *Helicobacter pylori* szuszpenzióit agy-szív infúziós közeggel készítjük el, majd a következő abszorbancia-értékre állítjuk be: $1,5 \pm 0,3$ 530 nM-nél.

A kísérleti lemezek lyukaiba 1-1 ml térfogatmennyiségekben 45 °C hőmérsékleten tartott, frissen készített, 10 % vért tartalmazó agar-agart adunk, miáltal a kísérleti vegyületek koncentrációját 10^{-5} M és 10^{-6} M értékekre hígítjuk. A táptalajt ezután lehűlni hagyjuk, majd az agar-agar felületére a bakteriális

szuszpenzióból 10-10 µl térfogatmennyiségeket pipettázunk. A lemezeket ezután 48 órán át 37 °C-on inkubáljuk a fentiekben ismertetett mikroaerofil atmoszférában. Annak biztosítása céljából, hogy a lemezek leolvashatók legyenek, illetve annak megállapítása céljából, hogy a táptalajon bekövetkező bármiféle növekedés ténylegesen *H. pylori* növekedése, kihasználjuk az erre a specieszre egyedülállóan jellemző, rendkívül erős ureáz-aktivitást. 48 órás inkubálás után a Repli Dish mindegyik lyukába 1 ml térfogatban óvatosan karbamid-táptalajt adagolunk, majd a lemezeket 37 °C-on 2 órán át inkubáljuk. Ezután mindegyik lyukból 100 µl térfogatú mintát pipettázunk 96-lyukú mikrohigitásos lemezek lyukaiba. A megjelenő bíbor szín növekedésként értelmezhető, míg a sárgásnarancs szín növekedés hiányára utal. Ilyen módon egyértelműen meghatározhatók a végpontok, amelyekből azután az inhibáló hatások kiszámíthatók. Bármely vizsgált koncentráció közül kettőben aktivitást mutató vegyületeket újravizsgálunk további higitások útján, így megállapítjuk az MIC értékeket, illetve a vizsgált mikroorganizmusok vonatkozásában a hatásspektrum szélességét.

A következőkben felsorolt vegyületek esetében az MIC-értékek egyenlők vagy kisebbek, mint egy µM: 1-3., 5-6., 8-11., 13-28., 30-37., 39-43., 45-72., 74-77., 81-82., 88., 91-93., 96-98. és 102-107.

Készítményelőállítási példák

A példákban a hatóanyag kifejezés alatt valamelyik (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját vagy sztereokémiai izomer formáját értjük.

10. példa - orális cseppek

500 g hatóanyagot feloldunk 0,5 liter 2-hidroxi-propionsav és 1,5 liter poli(etilén-glikol) elegyében 60-80 °C-on, majd 30-40 °C-ra lehűtése után az oldathoz 35 liter poli(etilén-glikol)-t adunk és az így kapott elegyet alaposan megkeverjük. Ezután hozzáadjuk 1750 g szacharin-nátriumsó 2,5 liter tisztított vízzel készült oldatát, majd keverés közben 2,5 liter kakaóízt és poli(etilén-glikol)-t az 50 liter végtérfogathoz szükséges mennyiségben. Az így kapott, orális cseppként

használatos oldat 1 ml-ben 10 mg hatóanyagot tartalmaz. A kapott oldatot alkalmas tárolóedényekbe töltjük.

11. példa - kapszulák

20 g hatóanyagot, 6 g nátrium-lauril-szulfátot, 56 g keményítőt, 56 g laktózt, 0,8 g kolloid szilícium-dioxidot és 0,2 g magnézium-sztearátot alaposan összekeverünk, majd a kapott keveréket 1000 megfelelő keménységű zselatinkapszulába töltjük. Így kapszulánként 20 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat kapunk.

12. példa - bevonatos tabletták

100 g hatóanyag, 570 g laktóz és 200 g keményítő keverékét jól homogenizáljuk, majd 5 g nátrium-dodecil-szulfát és 10 g poli(vinil-pirrolidon) 200 ml vízzel készült oldatával megnedvesítjük a keveréket. A nedves porkeveréket szitáljuk, szárítjuk és ismét szitáljuk. Ezután hozzáadunk 100 g mikrokristályos cellulózt és 15 g hidrogénezett növényi olajat. Az egészet alaposan homogenizáljuk, majd tablettává sajtoljuk, 10-10 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat kapva 10000-es számban.

Bevonat

10 g metil-cellulóz 75 ml denaturált szesszel készült oldatához hozzáadjuk 5 g etil-cellulóz 150 ml diklór-metánnal készült oldatát, majd 75 ml diklór-metánt és 2,5 ml 1,2,3-propántriolt. 10 g poli(etilén-glikol)-t megömlesztünk és feloldunk 75 ml diklór-metánban. Az így kapott oldatot hozzáadjuk az előbbi oldathoz, majd a kapott elegyhez 2,5 g magnézium-oktadekanoátot, 5 g poli(vinil-pirrolidon)-t és 30 ml tömény színezékszuszpenziót adunk. Az egészet alaposan homogenizáljuk, majd a tablettamagokat ezzel az eleggyel bevonat kialakítására alkalmas berendezésben bevonjuk.

13. példa - kúpok

3 g hatóanyagot feloldunk 3 g 2,3-dihidroxi-bután-dikarbonsav 25 ml 400-as molekulatömegű poli(etilén-glikol)-lal készült oldatában. Összeolvasztunk 12 tömegrész felületaktív anyagot és 300 tömegrészhez szükséges mennyiségben

- 30 -

vett trigliceridet, majd az így kapott keverékhez alaposan hozzákeverjük az előző oldatot. Az ekkor kapott elegyet 37-38 °C hőmérsékleten öntőformákba töltjük, 100 darab olyan kúpot kapva, amelyek 30 mg/ml hatóanyagot tartalmaznak.

Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és sztereokémiai izomer formáik - az (I) általános képletben
X és Y egymástól függetlenül metincsoportot vagy nitrogénatomot jelent;
 R^1 , R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent;
 R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy difluor-metoxicsoprotot jelent;
 R^6 jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, (1-4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-(1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-, fenil- vagy fenil-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport;
Z jelentése $C=O$ vagy $CHOH$ képletű csoport; és
a (XIII) általános képletű csoport az (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6) vagy (a-7) képletű csoportok valamelyikét jelenti.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy R^6 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.
3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy R^2 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R^1 és R^3 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése halogénatom és R^5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom.
4. A 3. igénypont szerinti vegyületek közül a következőkben felsoroltak, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és sztereokémiai izomer formáik:
etil 4-[5-[2-[1-[(4-klór-fenil)-hidroxil-metil]-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4-
-1,2,4-triazol-4-il]-2-piridinil]-1-piperazin-karboxilát;
etil 4-[4-[2-[1-[(4-klór-fenil)-hidroxil-metil]-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4-
-1,2,4-triazol-4-il]-fenil]-1-piperazin-karboxilát; és

etil 4-[4-[2-[1-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-propil]-2,3-dihidro-3-oxo-4-
-1,2,4-triazol-4-il]-fenil]-1-piperazin-karboxilát.

5. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy gyógyászatilag hatásos mennyiségben valamely 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

6. Eljárás az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerinti vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal bensőségesen összekeverjük.

7. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek - a képletben X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Z és a (XIII) általános képletű csoport jelentése az 1. igénypontban megadott -, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és sztereokémiai izomer formáik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel N-alkilezünk a reakcióban közömbös oldószerben bázis jelenlétében; vagy

b) az X helyén nitrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, azaz az (I-a) általános képletű vegyületek előállítására valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk a reakcióban közömbös oldószerben bázis jelenlétében;

és kívánt esetben egy így kapott (I) általános képletű vegyületet egy másiká alakítunk a funkciós csoportok átalakítására ismert módszerek valamelyikével és/vagy gyógyászatilag elfogadható savval végzett kezeléssel savaddíciós sókat állítunk elő vagy egy sóból a szabad bázist lúggal végzett kezeléssel felszabadítjuk és/vagy sztereokémiai izomer formát állítunk elő.

9. (II) általános képletű vegyületek, valamint savaddíciós sóik és sztereo-

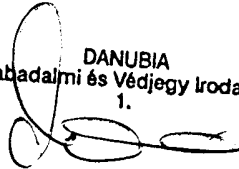
kémiai izomer formáik - a (II) általános képletben R^6 , X, R^1 , Y és a (XIII) általános képletű csoport jelentése az 1. igénypontban megadott.

10. Terápiásan hatásos kombináció, amely az 1 - 4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületből és egy protonpumpa-inhibitorból áll.

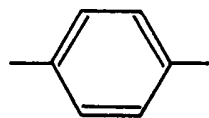
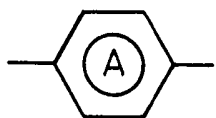
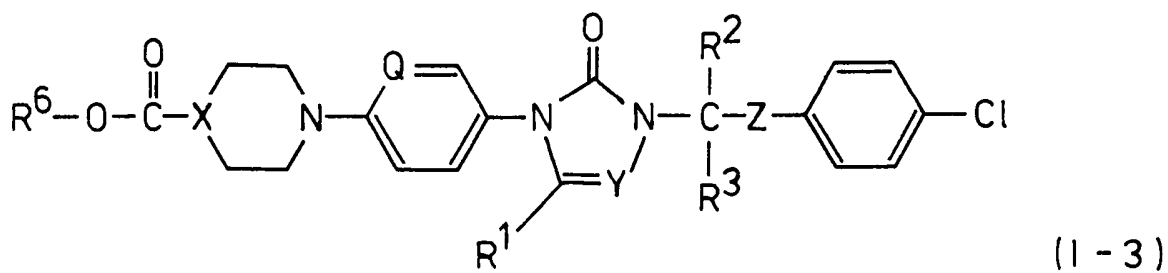
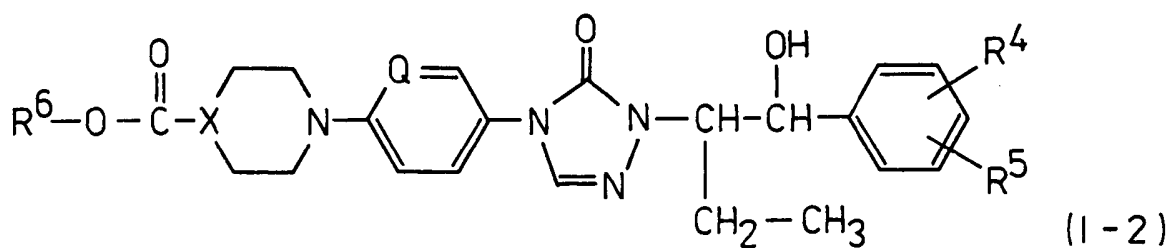
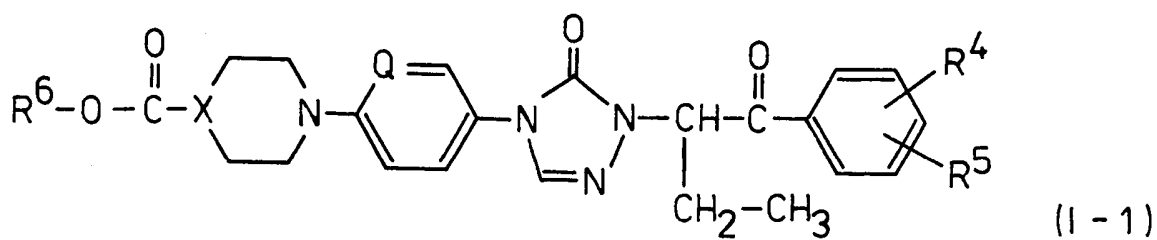
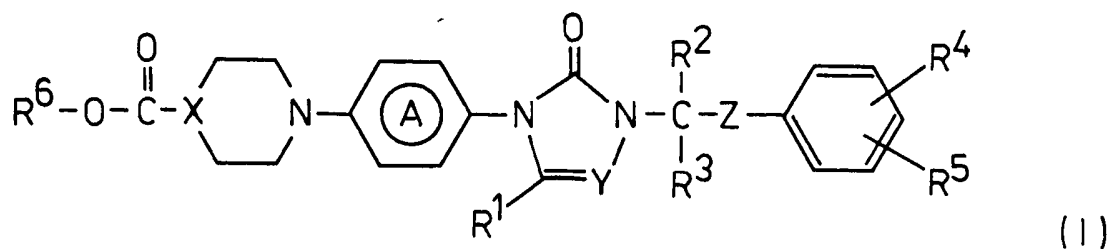
10. Terápiásan hatásos kombináció, amely az 1 - 4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületből és egy protonpumpa-inhibitorból áll.

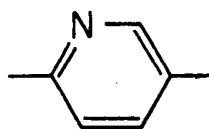
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
1.

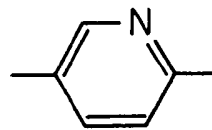


Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

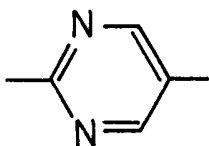




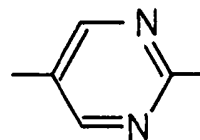
(a-2)



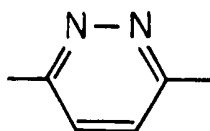
(a-3)



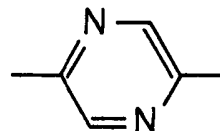
(a-4)



(a-5)

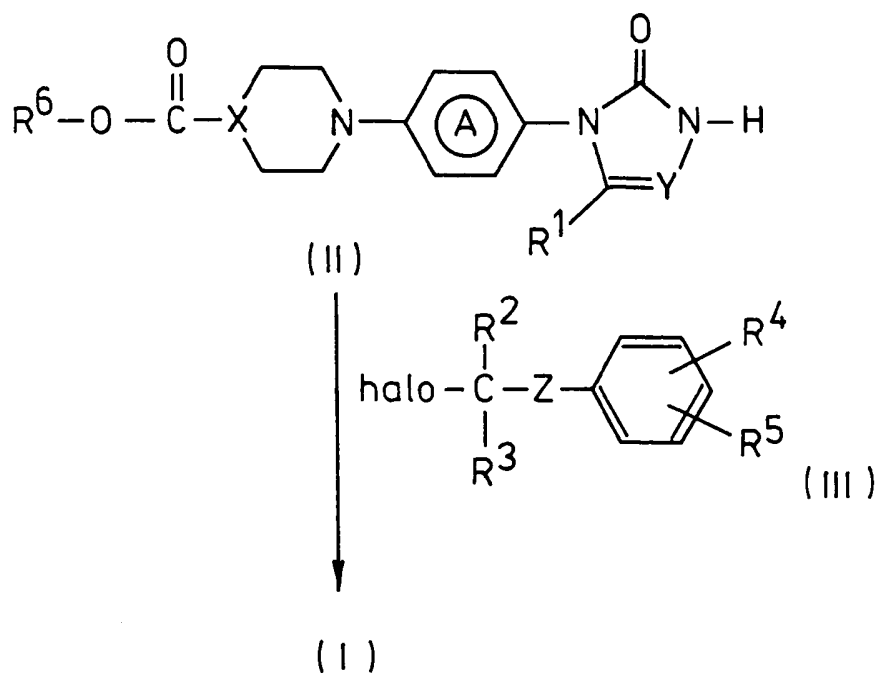


(a-6)

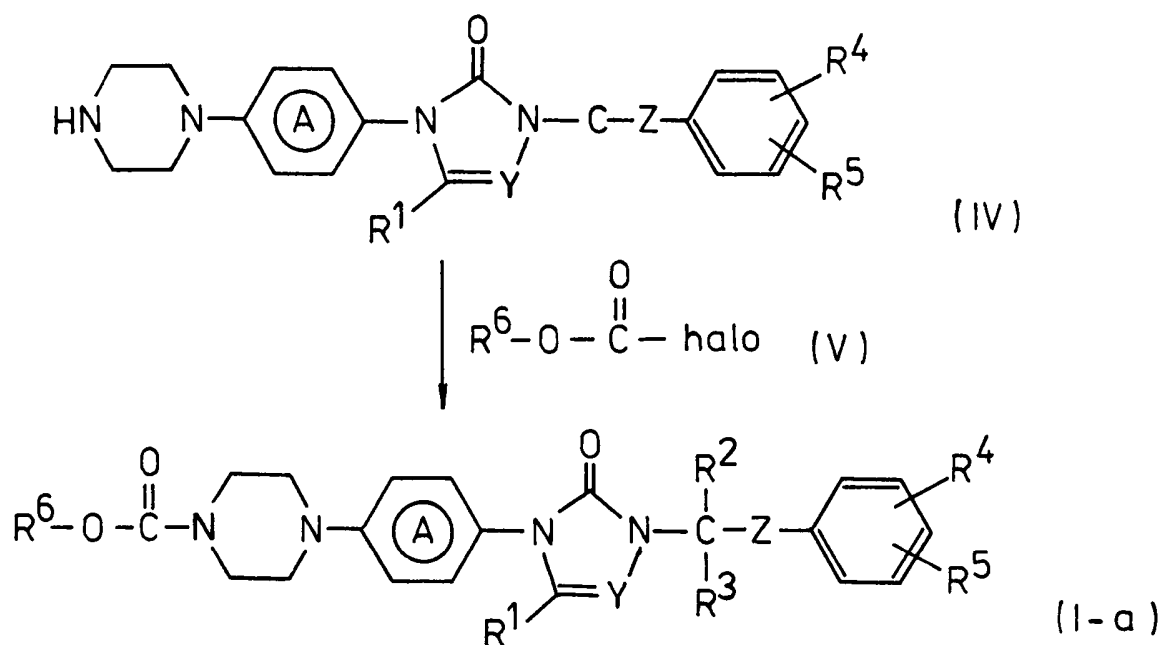


(a-7)

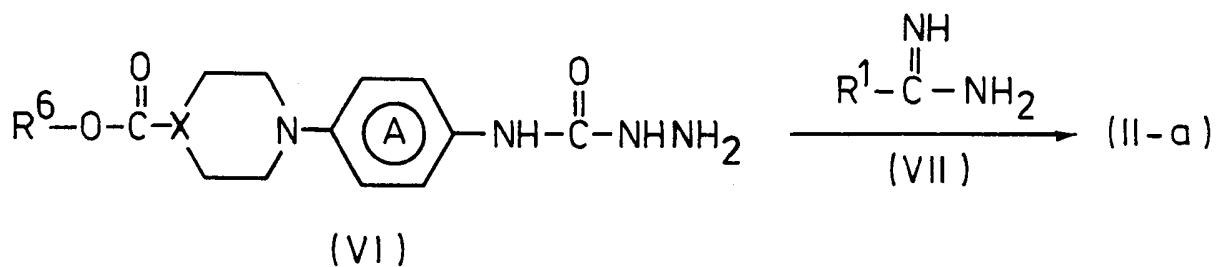
A) reakcióvázlat



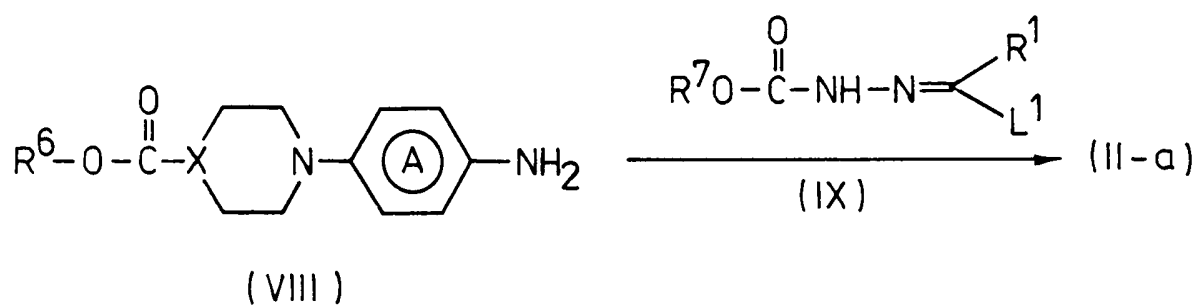
B) reakcióvázlat



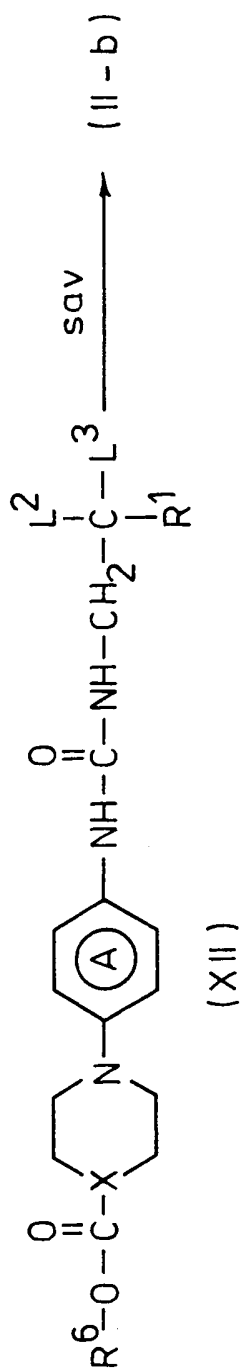
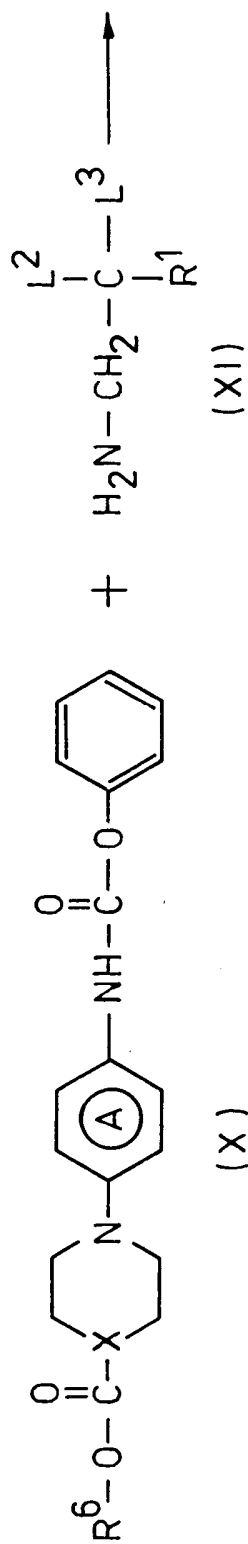
C) reakcióvázlat



D) reakcióvázlat



E) reakcióvázlat



F) reakcióvázlat

