

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11)

(13)

196 998 B

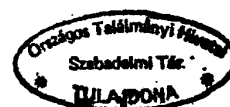
(21) (4831/86) (22) A bejelentés napja: 86. 11. 21.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) DE

(32) 85. 11. 23.

(31) (P 35 41 428.6)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:C 07 D 401/12;
C 07 D 213/74;
C 07 D 213/89;
C 07 D 401/14;
A 61 K 31/44

(41) (42) Közzététel napja: 87. 07. 28.

(45) A leírás megjelent: 90. 04. 20.

Feltaláló(k): (72)

dr. Elben Ulrich, Wiesbaden, Anagnostopoulos Hristo, Taunusstein, dr. Bartlett
R. Robert, Darmstadt, DE

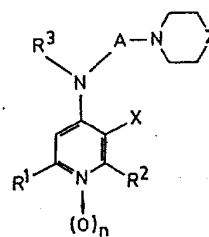
Szabadalmaz: (73)

Hoechst AG., Frankfurt/Main, DE

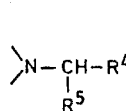
(54) ELJÁRÁS BÁZISOSAN HELYETTESÍTETT PIRIDINSZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

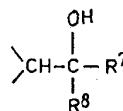
Az eljárás az új (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sói, valamint ezeket tartalmazó, allergiás megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik; a képletben R¹, R² és R³ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, A jelentése alkilén-csoport, n értéke 0 vagy 1, Z jelentése (Za), (Zb) vagy (Zc) csoport, melyekben R⁴, R⁵, R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül piridil- vagy — adott esetben helyettesített — fenilcsoport, vagy R⁴ hidrogénatom és R⁵ fenil- vagy cinnamils csoport, X jelentése hidrogénatom, ciano-, amino- vagy nitro-csoport vagy —CO—R⁹ csoport, melyben R⁹ jelentése hidroxi- vagy alkoxycsoport. A gyógyszerkészítmények főleg allergiás rhinitis, asztma, anafilaxiás sokk, allergiás bőrgyulladás, kötőhártyagyulladás kezelésére alkalmasak.



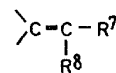
(I)



(Za)



(Zb)



(Zc)

A találmány tárgya eljárás bázisosan helyettesített piridinszármazékok, valamint ezeket a hatóanyagokat tartalmazó, allergiás megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

Az emberi szervezetben azonnal jelentkező (heveny), allergének által előidézett allergiás reakció már néhány perccel az allergénnel való érintkezés után fellép pl. viszketés (dermatitis), tüsszögési roham (rhinitis), vagy köhögés és légszomj (asztma) formájában. Ezeket a tüneteket az antigén-antitest-reakció révén a szövetsejtekből robbanásszerűen felszabadult, görcsöt előidéző mediátorok, mint a hisztamin, bradikinin, PAF (platelet activating factor = trombocita-aktiváló faktor), leukotriének (C_4 , D_4 , E_4), prosztaglandinok (D_2) és egyéb, az immunglobulin-E (IgE) csoportba tartozó ellenanyagok váltják ki. Az első három mediátor a szövetsejtekben felhalmozva található, a leukotriének és a prosztaglandinok viszont csak anafilaxiás reakció folyamán képződnek arachidonsavból exocesszíven a sejtmembránban.

Az allergia-terápia eredményessége érdekében azt kell célul kitűzni, hogy az IgE-vel kiváltott immunreakció önmagából folyamata a lehetséges támadási pontok legalább egyikénél hatásosan megszakadjon. Ehhez alapvetően két terápia elv kínálkozik, mégpedig az oki és a tüneti kezelés. Az oki terápia a mindenkor allergénnel szembeni expozíciós várakozási időszakon vagy az allergiás beteg specifikus hiposzzenzibilizálásán alapul. Klinikai tapasztalatok szerint azonban az exogén-allergiás betegségekben szenvedő pácienseknek csak legfeljebb 15%-a kezelhető ilyen módon.

Az allergia-terápia előterében a gyógyszerekkel történő tüneti kezelés áll, melynek során a gyógyszerek meggátolják a spazmogén mediátorok felszabadulását, illetve megakadályozzák ezeknek specifikus receptoraikkal való kölcsönhatását. Meghatározó szerepet játszanak ebben a H_1 -receptor-antagonistaként ismert antihisztaminok. Mint-hogy azonban a szervezetben nem csupán periféri-kusan, pl. a hörgő-rendszerben, hanem a központi idegrendszerben is található H_1 -receptorok, a nem-szelektív módon ható antihisztaminok a központi receptorok egyidejű blokádjával jelentős fáradtságérzetet idéznek elő, ami terhelő mellékhatásként a beteg napi életvitelét erősen befolyásolja. Klasszikus példaként említhető a Ketotifen.

Az IgE-vel kiváltott heveny allergiás megbetegedéseknél olyan gyógyszerekkel lehet optimális terápiát kialakítani, amelyek a hisztamin és a bevezetőben említett mediátorok felszabadulását tartósan gátolják, kizárólag a periférikus H_1 -receptorokat blokkolják és ugyanakkor orális beadásnál is igen gyorsan fejtik ki hatásukat.

A 29 00 504 sz. NSZK-beli nyilvánossághozataltali irat hörgő-görcsoldó hatású piridin-vegyületeket ismertet, amelyek ugyan antihisztamin aktivitással rendelkeznek, de — amint a jelzett leírásokban található összehasonlító kísérletek mutatják — az IgE hatására a szövetsejtekből felszabadult allergia-mediátorok ellen semmi hatást nem mutatnak, és ennél fogva exogén-allergiás betegségek gyógyítására nem alkalmasak.

Az 1 144 905 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett, a szövetsejtet stabilizáló kromoglicinsavat csak beléggzéssel lehet alkalmazni, orálisan nem, és mindenekelőtt csupán profilaktikus terápiához használható.

A triciklusos Ketotifen vegyület és a benzimidazol-on-származék Oxatomid hisztaminnal és leukotriénnel szemben antagonistaként viselkedik, de ezek az anyagok beléggzéssel nem juttathatók a szervezetbe. Tekintettel arra, hogy az Oxatomid csak néhány nap elteltével fejt ki hatását, elsősorban krónikus allergia-esetek kezeléséhez jöhet számításba. Emellett mindkét készítménynél mint nemkívánatos mellékhatás jelentős fáradtságérzet jelentkezik embernél és állatnál egyaránt. Ezzel szemben a butanol-származék Tefrenadin és a benzimidazol-vegyület Astemizol alkalmazása nem idéz elő mellékhatásként fáradtságot, de a két készítmény vízdoldhatósága folytán egyiket sem lehet beléggzéssel alkalmazni, s emellett — hasonlóan más antihisztaminokhoz — tartós szedésük nemkívánatos súlytöbbletet eredményez.

Az eddig említett valamennyi hatóanyagra érvényes, hogy nem készülnek belőlük injekciós oldatok, amelyek akut helyzetekben parenterális alkalmazással gyors beavatkozást tennének lehetővé.

Azt találtuk, hogy ha 3 - helyettesített - 2,6 - dialkil - piridinszármazékok és ezek 1-oxidjai 4-es helyzetébe meghatározott, bázisosan funkcionáló alkil-aminocsoportot viszünk be, értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező új vegyületeket kapunk, amelyek igen jól alkalmazhatók IgE-vel kiváltott heveny allergiás megbetegedések kezelésére. Ezek kifejezett gátló hatást mutatnak a görcskeltő hisztamin, bradikinin, PAF és a leukotriének akciójával szemben, szövetsejtvédő hatásuk révén tartósan gátolják az allergia-mediátorok felszabadulását, nincs álmosító hatásuk, és parenterális valamint inhalációs alkalmazás mellett orálisan is beadhatók, s ezzel gyorsabban léphet fel a kívánt hatás. Következésképpen az új vegyületek eddig ismeretlen optimális hatásprofilal rendelkeznek, ennélfogva az allergiás megbetegedések területén sokkal hatékonyabb terápiát tesznek lehetővé, mint a technika állásához tartozó készítmények, amelyek az előbb leírt ideális hatásspektrumból csupán bizonyos részben mutatnak aktivitást.

A találmány szerinti vegyületek ezeken felül még további értékes gyógyhatású anyagok szintéziséhez kiindulási anyagul szolgálnak.

Találmányunk tárgya eljárás új, bázisosan helyettesített piridinszármazékok és megfelelő sói, valamint az ezeket tartalmazó, különösen olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek légúti megbetegedések, mint allergiás rhinitis, allergiás asztma, anafilaxiás sokk, valamint allergiás bőrgyulladás és kötőhártya-gyulladás kezelésére alkalmasak.

A találmány szerinti eljárással előállítható új vegyületek a rajz szerinti (1) általános képletnek felelnek meg; ebben a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1—2 szénatomos alkilcsoport,

- A jelentése egyenesláncú vagy elágazó 2–4 szénatomos alkilénecsoporthoz,
 n értéke 0 vagy 1,
 Z jelentése (Za), (Zb) vagy (Zc) általános képletű csoport, amelyben
 R⁴ jelentése hidrogénatom és R⁵ jelentése fenil- vagy cinnamilsoporthoz, vagy
 R⁴, R⁵, R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül piridil- vagy fenilcsoporthoz, melynél a fenilcsoporthoz adott esetben egy halogénatommal vagy 1–2 szénatomos alkoxicsoporthoz van helyettesítve,
 X jelentése hidrogénatom, ciano-, amino- vagy nitrocsoporthoz, vagy –CO–R⁹-csoporthoz, amelyben R⁹ jelentése hidroxil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthoz.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és sói, amelyekben az R¹ és R² csoportok együttesen nem tartalmaznak 6-nál több, célszerűen 2-nél több szénatomot és/vagy amennyiben a fenilgyűrű tartalmaz halogénsubstituenst, a halogénatom fluor-, klór- vagy brómatom és/vagy az A alkilén-híd jelentése etilén. E vegyületek és ezek sói közül azokat kell kiemelni, amelyekben R¹ és R² jelentése mindenkor metilcsoporthoz, R³ jelentése hidrogénatom, A jelentése etilénecsoporthoz, Z jelentése (Za) vagy (Zb) általános képletű csoport és X jelentése ciano- vagy nitrocsoporthoz. Általában azok a vegyületek és sói tarthatnak különös érdeklődésre számot, amelyeknél Z jelentése (Za) képletű csoport, és R⁴ és R⁵ jelentése fenilcsoporthoz, mely adott esetben halogénatommal van helyettesítve. Ehhez a kiemelt vegyületcsoportokhoz különösen a 3-nitro- és 3-ciano-2,6-dimetil-4-[(2-{4-difenil-metil-1-piperazinil}-etil)-amino]-piridin és ezek 1-oxidjai valamint sói tartoznak.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászati szempontból elfogadható sóit a találmány értelmében az alábbiak szerint állítjuk elő:

a) valamely (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű ciklusos aminnal reagáltatunk – a képletben R¹, R², R³, n, X, A és Z, valamint R⁴, R⁵, R⁷ és R⁸ jelentése megegyezik az (I) általános képletűnél adott meghatározás szerintivel, Y kitépő csoportot képvisel, mint halogénatom, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatom, szulfonsavészter- vagy foszforsavésztercsoport – vagy

b) valamely (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, n, X és A jelentése megegyezik az (I) általános képletűnél adott meghatározás szerintivel – egy (V) általános képletű vegyülettel – a képletben R⁴, R⁵ és Y jelentése megegyezik az (I) általános képletűnél adott meghatározás szerintivel – a (Za) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, vagy

c) valamely (VI) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, n és X jelentése megegyezik a fentebb adott meghatározás szerintivel – egy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben Y, A, Z, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ jelentése megegyezik a fentebb adott meghatározás szerintivel – vagy

d) valamely (VIII) általános képletű vegyületet egy (IX) általános képletű aminnal reagáltatunk, a képletekben R¹, R², R³, n, X, A, Z, R⁴, R⁵, R⁷ és R⁸ jelentése megegyezik a fentebb adott meghatározás szerintivel és hal jelentése halogénatom,

majd kívánt esetben a fentiek szerint kapott (I) általános képletű vegyületet az alábbiak szerint alakítjuk:

i) olyan (I) általános képletű vegyületet, melyben X jelentése aminocsoport, úgy is előállíthatunk, hogy az a), b), c) vagy d) eljárás szerint kapott (I) általános képletű 3-nitro-vegyületet redukáljuk, vagy

ii) olyan (I) általános képletű vegyületet, melyben X jelentése karboxilcsoporthoz, úgy is előállíthatunk, hogy az a), b), c) vagy d) eljárás szerint kapott (I) általános képletű 3-karbonsavészter hidrolizáljuk, vagy

iii) valamely (I) általános képletű, (Zc) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet úgy is előállíthatunk, hogy az a), b), c) vagy d) eljárás szerint kapott, (Zb) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet dehidratáljuk,

majd a kapott (I) általános képletű vegyületeket szabad formájukban elkülönítjük, vagy ezeket megfelelő savakkal, illetve abban az esetben ha X jelentése karboxilcsoporthoz, megfelelő bázisokkal gyógyászati szempontból elfogadható sókká alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóinak előállításához például ásványi savak, mint kén- vagy foszforsav vagy hidrogén-halogenidek, különösen sósav, továbbá szerves savak, mint egy- hárombázisú karbonsavak, pl. ecet-, tej-, malein-, fumar-, oxál-, borkő-, citrom- vagy glükonsav, vagy egyéb, gyógyászati szempontból elfogadható savak, pl. p-toluol-szulfon-, metánszulfon-, trifluor-metil-szulfon- és ciklohexil-amidoszulfonsav jönnek számításba.

Azokból az (I) általános képletű vegyületekből, amelyekben X jelentése karboxilcsoporthoz, bázisos reagensekkel, mint hidroxidokkal, alkoholátokkal, karbonátokkal és hidrogénkarbonátokkal is lehet stabil, vízzoldható alkáli- és földalkálifémsókat előállítani.

A (II)–(IX) általános képletű kiindulási anyagok többnyire megvásárolhatók, az irodalomból megismerhetők vagy az irodalomban leírt módszerek alapján könnyen előállíthatók.

A (II) általános képletű vegyületek közül előnyösek például a 29 00 504. sz. NSZK-beli nyilvánossághozatali iratból ismert 3-helyettesített, a 2,6-helyzetben helyettesítetlen mono- vagy dialkil-4-[N-(ω-halogénalkil)-amino]-piridinek, mint 4-[N-(2-klór-etil-vagy 3-klór-propil)-amino]-2,6-dimetil-3-nitro-piridin, -3-ciano-piridin és 3-etoxi-karbonil-piridin és ezek 2,6-dipropil-származékai, 4-[N-(2-klór-etil-vagy 3-klór-propil)-metil-amino]-2,6-dimetil (vagy -dipropil)-3-nitropiridin, -3-ciano-piridin és -3-etoxi-karbonil-piridin, valamint a piridinvegyületek 1-oxidjai, amelyeket a 35 14 073 számú NSZK-beli nyilvánosságra hozatali iratban leírt módon, N-oxidációval lehet előállítani.

A (III) általános képletű ciklusos aminokként egyebek között 1 - difenil - metil - , 1 - (4 - klór - vagy 4,4' - diklór - difenil - metil) - , 1 - (4 - fluor - vagy 4,4' - difluor - difenil - metil) - , 1 - (4 - klór - 4' - fluor - difenil - metil) - , 1 - [fenil - 4(3 vagy 2) - piridil - metil] - , 1 - (4 - klór - fenil - 4 - piridil - metil) - és 1 - (4 - metoxi - vagy 4,4' - dimetoxi - difenil - metil) - piperazin valamint 4 - (difenil - hidroxil - metil) - piperidin [Z=(Zb): 2 804 422 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás] és 4 - difenil - metilén - piperidin [Z=(Zc): 2 042 313 sz. francia szabadalmi leírás] jön számításba. Az előbb említett piperazinokat a 27 14 437 sz. NSZK-beli nyilvánossághozatali iratban (azonos az 1 579 365 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírással) ismertetett eljárásokkal lehet előállítani, melyek szerint 1 - formil - piperazint valamely (V) általános képletű vegyülettel, például difenil-, 4 - klór - fenil -, bis(4 - fluor - fenil) -, 4 - klór - fenil - 4 - fluor - fenil -, fenil - 4 - piridil - és (4 - metoxi - fenil) - fenil - klórmétánnal reagáltatnak, majd a formilcsoportot alkális körülmények között lehasítják.

A (IV) általános képletű kiindulási vegyületeket azonos módon lehet előállítani: a (II) általános képletű vegyületeket 1-formil-piperazinnal reagáltatják, majd a formil-védőcsoportot alkális hidrolízissel eliminálják.

A (VI) általános képletű piridinszármazékok közül előnyösek pl. a 3-helyettesített, 2,6-helyettesítetlen, mono- vagy dialkil-vegyületek, a 4-es helyzetben amino-, metil-amino- vagy etil-amino-csoporttal, valamint ezek 1-oxidjai, melyeket pl. az irodalomból ismert (VIII) általános képletű 4-halogén-vegyületből lehet előállítani ammóniával, metil- vagy etilaminnal történő átalakítás útján (pl. a 29 00 504 sz. NSZK-beli nyilvánosságra hozatali irat és a P 35 14 073 sz. NSZK-beli szabadalmi leírás szerint).

Az ugyancsak kiindulási vegyületeként alkalmazott (VII) és (IX) általános képletű ciklusos aminok túlnyomórészt ismertek, vagy pedig a (III) általános képletű amin-vegyületekből az irodalomban szereplő módszerek szerint könnyen előállíthatók.

Az a), b), c) és d) eljárásokban a (II)-(IX) általános képletű vegyületeket célszerűen egy, a reakciópartnerek szempontjából inert oldószerben vagy reakcióközegben reagáltatjuk. Erre a célra pl. alkoholok, mint metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, különböző butanolok, valamint ezek keverékei, vagy ezeknek éterekkel, mint tetrahidrofuránnal és dioxánnal készült keverékei, vagy szénhidrogének, mint benzol, toluol és xilol, valamint aprotikus oldószer, mint piridin, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, dimetil-szulfid és hexametilfoszforsav-triamid jöhetnek számításba.

Ezeknél a kondenzációs reakciónál az aminokat előnyösen legalább kétszeres moláris mennyiségben alkalmazzuk; az is lehetséges, hogy a reakciópartnereket ekvimoláris mennyiségben használjuk, ilyenkor azonban legalább sztöchiometrikus mennyiségben savmegkötőszert célszerű adagolni, pl. alkáli- vagy földalkálihidroxidot vagy -karbonátot, vagy valamely szerves bázist is, mint trietil-amint.

A reakciót általában 0 °C és a mindenkor reakcióközeg forráspontja között, előnyösen 20 és 100 °C között hajtjuk végre, a reakció ideje több napig is eltarthat.

A találmány szerinti (I) általános képletű 3-nitrovegyületek esetleges átalakítását a megfelelő 3-aminovegyületekké a szokásos módon hajtjuk végre, például redukáló hatású fémekkel, mint vas(II)-sókkal, vas(II)ammónium-komplexekkel, szulfidokkal, szulfidekkel, ditionitokkal, vagy titán(III)vegyületekkel, vagy pedig nikkel-, platina-, ruténium- vagy előnyösen palládium-katalizátoron lefolytatott, hidrazinnal vagy előnyösen hidrogénnel történő katalitikus redukcióval. A reakciót — szokásos módon — a reakcióban részt vevő anyagokkal szemben inert oldószerben vagy reakcióközegben hajtjuk végre, előnyösen vízben, valamilyen alkoholban, mint metanolban, etanolban vagy izopropanolban vagy halogénezett szénhidrogénben, mint diklórmétánban, kloroformban vagy tetralórmétánban vagy a felsorolt oldószerekből készült keverékben, mimellett a reakció hőmérséklete 0 °C és 100 °C előnyösen 20 és 80 °C között van. A katalitikus hidrogénezést nagyobb nyomáson, például egy Parr-készülékben, kb. 1000 k Pa-ig terjedő túlnyomáson, vagy előnyösen atmoszferikus nyomáson egy rázókészülékben folytatjuk le, általában 0–100 °C között, előnyösen szobahőmérsékleten.

A találmány szerinti (I) általános képletű 3-karbonsavésztereket az (I) általános képletű karbonsavakká, alkális körülmények mellett, adott esetben magasabb hőmérsékleten, előnyösen a következő oldószerek valamelyikében hidrolizáljuk: víz, valamely éter, keton, vagy kis szénatomszámú egy- vagy kétértékű alkohol, mint dietil-éter, diizopropil-éter, acetone, metil-etil-keton, metil-izobutil-keton, metanol, etanol, különböző propanolok és butanolok, etilén-glikol monometil- illetve monoetil-éter, a két propándiol, előnyösen azonban etilén-glikol. Az alkális közeg beállításához előnyösen alkáli-hidroxidot vagy -karbonátot, különösen nátrium- vagy kálium-hidroxidot alkalmazunk.

A találmány szerinti (I) általános képletű tercier alkoholt, mely (Zb) csoportot tartalmaz (Zc) csoportot tartalmazó (I) általános képletű telítetlen vegyületté dehidratálhatjuk, előnyösen oldószerben, mint hígított ásványi savban vagy hidrogén-kloriddal telített kis szénatomszámú egy- vagy kétértékű alkoholban, előnyösen etanolban, 0 °C-tól a reakciókeverék forráspontjáig terjedő hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászati szempontból elfogadható sóit farmakológiai tulajdonságuk folytán gyógyszerkészítmények előállításához lehet alkalmazni, különösen olyanokhoz, amelyek légúti megbetegedések, mint allergiás rhinitis, allergiás asztma és anafilaxiás sokk, valamint allergiás bőrgyulladás és kötőhártyagyulladás megelőző és/vagy gyógyító kezeléséhez használhatók, akár önmagukban, pl. mikrokapszulákban, egymással keverve, vagy pedig megfelelő segédanyagokkal, pl. hordozókkal adagolva.

Találmányunk tárgya tehát még eljárás olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületek közül legalább egyet — adott esetben gyógyászati szempontból elfogadható só formájában — tartalmaznak. E készítmények a gyógyszerészet gazdagítását jelentik.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények orális, parenterális, inhalatív, rektális és adott esetben epikután alkalmazással adhatók be.

A gyógyszereket előnyösen szilárd vagy folyékony galenikus készítmények, például granulátumok, porok, tabletták, drázsék, (mikro)kapszulák, végbélkúpok, szirupok, emulziók, szuszpenziók, kenőcsök, aeroszolak, cseppek formájában vagy injektálható ampullázott oldatok alakjában, bőrön keresztül történő alkalmazási módszerekkel, valamint késleltetett hatású készítmények formájában használhatjuk fel; mindezek előállításánál a szokásos segédanyagok, mint hordozóanyagok, szétosztató-, kötő-, bevonó-, duzzasztó-, csúsztató- vagy kenőanyagok, ízesítő anyagok, édesítőszer, pufferek, antioxidánsok vagy oldásközvetítők kerülnek alkalmazásra. Gyakran használatos segédanyagok pl. a következők: magnézium-karbonát, titán-dioxid, laktóz, mannit vagy más cukrok, talkum, tejfehérje, zselatin, keményítő, vitaminok, cellulóz és származékai, állati és növényi olajok, polietilénlikol, továbbá oldószer, mint lényegében steril víz, alkoholok, glicerín és egyéb többértékű alkohol.

A gyógyszerészeti készítményeket előnyösen adagolási egységekben lehet előállítani és beadni; minden egység az (I) általános képletű vegyületek valamelyikét, adott esetben gyógyászati szempontból elfogadható sóját tartalmazza meghatározott adagban. Szilárd formánál, mint tablettánál, kúpknál és kapszulánál az adag mennyisége legfeljebb 100 mg, előnyösen 5–50 mg, injekciós oldatoknál legfeljebb 20 mg, előnyösen 1–15 mg; a mennyiségi adatok az (I) általános képletű vegyületekre vonatkoznak.

Belélegzéssel történő alkalmazásnál az aeroszolak hatóanyagtartalma legfeljebb 2 t%, előnyösen 0,5–1 t%.

Felnőtt betegek kezeléséhez — az (I) általános képletű vegyületek és sói hatásosságától függően — a hatóanyag napi adagja orális vagy rektális beadás esetén 5–100 mg, előnyösen 10–60 mg, és intravénás vagy inhalációs alkalmazásnál 1–40 mg, előnyösen 3–30 mg. Bizonyos körülmények között azonban nagyobb vagy kisebb napi adagok is javasolhatók. A napi adagokat naponta egyszer, egyetlen dózisegységben, vagy több, kisebb adagolási egységben vagy többszöri beadásra szétosztva, meghatározott időközökben lehet alkalmazni.

Végül a fentebb említett galenikus készítmények előállítása során az (I) általános képletű vegyületeket, valamint sóit más, alkalmas hatóanyagokkal — ilyenek pl. a kortikoszteroidok, bronchospazmolitikumok és mukolitikumok — együtt is lehet gyógyszerkészítménnyé formálni.

A következő példákban „vákuum” kifejezésen vízsugárzivattyút értünk. DC jelentése: vékonyréteg kromatográfia.

Példák

Az alábbiakban leírt vegyületek szerkezetét elemalanálízissal valamint IR- és ¹H-NMR-spektrummal bizonyítottuk.

1. 2,6 - dimetil - 3 - nitro - 4 - [(2 - (4 - difenil - metil - 1 - piperazinil) - etil) - amino] - piridin - 1 - oxid - trihidroklorid - dihidrát

11 g (0,045 mól) 4 - (2 - klór - etil - amino) - 2,6 - dimetil - 3 - nitro - piridin - 1 - oxidot, 14,8 g (0,059 mól) 1 - difenil - metil - piperazint és 6 g (0,06 mól) trietil-amint az a) eljárás szerint 200 ml izopropanolban 80 óra hosszat forralva hevítünk. Az oldószerkeveréket vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot diklórmétán és víz között kirázzuk. A szerves fázist szárazra pároljuk, a maradékot etanolban oldjuk és ezt az oldatot etanolos hidrogén-kloriddal elegyítjük. Az etanol ledesztillálása után a trihidrokloridot izopropanol és diizopropil-éter 4:1 arányú elegyből átkristályosítjuk. A kapott termék olvadáspontja 219 °C (bomlás)

Elemzési adatok a C₂₆H₃₄Cl₃N₅O₃·2H₂O (606,95) képlet alapján:

- számított értékek: C 51,45%, H 5,65%, Cl 17,52%, N 11,54%
talált értékek: C 51,23%, H 5,50%, Cl 17,79%, N 11,28%

A vegyületet 2,6 - dimetil - 3 - nitro - 4 - [(2 - (1 - piperazinil) - etil) - amino] - piridin - 1 - oxidból és bróm - difenil - metánból is elő lehet állítani a b) eljárás szerint.

2. 4 - [(2 - (4 - benzil - 1 - piperazinil) - etil) - amino] - 2,6 - dimetil - 3 - nitro - piridin - trihidroklorid

a) [b] eljárás] 13,3 g (0,05 mól) 4 - (2 - klór - etil - amino) - 2,6 - dimetil - 3 - nitro - piridint, 8,56 g (0,075 mól) 1 - formil - piperazint és 10 g (0,1 mól) trietil-amint 300 ml izopropanolban 10 óra hosszat forralva hevítünk. A folyékony részt vákuumban ledesztilláljuk és a szilárd maradékot diklórmétán és víz között kirázzuk. A diklórmétános fázist bepároljuk, a maradékot izopropanolból egyszer átkristályosítjuk és 2 óra hosszat 6 N hidrogén-kloridban forralva hevítjük. Az oldatot végül 10%-os nátronlúggal 7 pH-ra állítjuk be és a vizet ledesztilláljuk. A szilárd maradékot kovasavgélen diklór-metán és metanol 8:2 arányú elegyével tisztítjuk. 4,5 g (0,016 mól) (az elméleti hozam 31,8%-a) 2,6 - dimetil - 3 - nitro - 4 - [(2 - (1 - piperazinil) - etil) - amino] - piridint kapunk (a trihidroklorid op.-ja 128–129 °C), amit 2,15 g (0,017 mól) benzil-kloriddal és 2 g (0,02 mól) trietil-aminnal a b) eljárás szerint 100 ml izopropanolban visszafolyatás alkalmazásával 6 óra hosszat hevítünk. Az oldószer ledesztilláljuk és az olajos maradékot etil-acetáttal keverjük, szűrjük és a szü-

- redéket szárazra pároljuk. A maradékot etanolban felvesszük, etanolos hidrogén-kloriddal elegyítjük és szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot izopropanol és diizopropil-éter 4:1 arányú elegyből átkristályosítjuk.

Hozam: 6,2 g (az elméleti hozam 81%-a).
Olvadáspont: 230 °C.

Elemzési adatok a $C_{20}H_{30}Cl_3N_5O_2$ (478,85) képlet alapján:

- számított értékek: C 50,17%, H 6,31%, Cl 22,21%, N 14,63%
talált értékek: C 50,02%, H 6,07%, Cl 21,93%, N 14,51%.

- b) [d] eljárás] 1,86 g (0,01 mól) 4 - klór - 2,6 - dimetil - 3 - nitro - piridin, 3,29 g (0,015 mól) 1 - (2 - amino - etil) - 4 - benzil - piperazin és 1 g (0,01 mól) trietil-amin 10 ml izopropil-alkohollal készített oldatát 10 óra hosszat forraljuk visszafolyatás közben. Lehűlés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal elkeverjük, a szuszpenziót leszűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot etanolban oldjuk, az oldathoz etanolos hidrogén-klorid-oldatot adunk és az elegyet vákuumban újból szárazra pároljuk, majd a maradékot izopropil-alkohol és diizopropil-éter 4:1 térfogatarányú elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 3,97 g tiszta cím szerinti vegyületet (az elméleti hozam 82,9%-a) kapunk; op.: 229–231 °C.

3. 2,6 - dimetil - 3 - nitro - 4 - [(2 - {4 - difenil - metil - 1 - piperazinil} - etil) - amino] - piridin - trihidroklorid

A c) eljárásnak megfelelően 10 g (0,08 mól) 1 - (2 - klór - etil) - 4 - difenil - metil - piperazint, 13,4 g (0,08 mól) 4 - amino - 2,6 - dimetil - 3 - nitropiridint és 10 g (0,1 mól) trietil-amin 300 ml izopropanolban oldunk és 10 óra hosszat forralva hevítünk, majd szobahőmérsékletre hűtjük és a csapadékot leszívatjuk. A csapadékot etilacetáttal keverjük, szűrjük és a szüredéket szárazra pároljuk. A maradékot etanolban felvesszük és etanolos hidrogén-kloriddal elegyítjük. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot izopropanol és diizopropil-éter 4:1 arányú elegyből átkristályosítjuk. Hozam: 18,7 g (az elméleti hozam 39,8%-a), op. 248–250 °C (bomlás).

Elemzési adatok a $C_{26}H_{34}Cl_3N_5O_2$ (554,95) képlet alapján:

- számított értékek: C 56,27%, H 6,18%, Cl 19,17%, N 12,62%
talált értékek: C 56,03%, H 6,17%, Cl 19,05%, N 12,64%.

A vegyületet 4 - (2 - klór - etil - amino) - 2,6 - dimetil - 3 - nitro - piridin és 1 - difenil - metil - piperazin reagáltatásával is elő lehet állítani az a) eljárás szerint; hozam 70 %.

4. 3 - amino - 2,6 - dimetil - 4 - [(2 - {4 - difenil - metil - 1 - piperazinil} - etil) - amino] - piridin - trihidroklorid - dihidrát

- 5 A 3. példa szerinti nitrovegyület bázisából 13,5 g -ot (0,03 mól) 100 ml metanol és 70 ml diklórmetán keverékében oldunk és egy rázókészülékben aktívszén hordozóra vitt 1 g (10%) palládium felett szobahőmérsékleten hidrogénezzük. Amikor már nincs nitrovegyület a reakcióközegben, a katalizátort leszűrjük és az oldószerkeveréket ledesztilláljuk. Az amorf maradékot diklórmetán és víz között – amit 1 N sósavval 6 pH-ra állítottunk be – megosztjuk. A bepárolt szerves fázist etanolban oldjuk, etanolos sósavval elegyítjük, a keletkező csapadékot leszívatjuk és izopropanolból átkristályosítjuk. Hozam: 7,2 g, az elméleti hozam 42,8%-a), op. 210–212 °C.

- 10 Elemzési adatok a $C_{26}H_{36}Cl_3N_5 \times 2H_2O$ (564,97) képlet alapján:

- 20 számított értékek: C 55,27%, H 7,14%, Cl 18,83%, N 12,40%
25 talált értékek: C 54,98%, H 7,02%, Cl 18,90%, N 12,41%.

- 30 5. 2,6 - dimetil - 4 - [(2 - {4 - difenil - metil - 1 - piperazinil} - etil) - amino] - piridin - 3 - karbonsav - trihidroklorid - dihidrát

- 35 8 g (0,017 mól) 2,6 - dimetil - 4 - difenil - 4 - [(2 - {4 - difenil - metil - 1 - piperazinil} - etil) - amino] - piridin - 3 - karbonsav - etilészter (11. példa) és 1,4 g (0,025 mól) kálium-hidroxid keverékét 2 óra hosszat 170 °C-ra hevítjük. Szobahőmérsékletre való lehűtés után az oldatot 4 N hidrogén-kloriddal 4 pH-ra állítjuk be. A keletkező csapadékot leszívatjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és etanolos hidrogén-kloriddal hidrokloriddá alakítjuk. Di-izopropil-éter adagolása után kicsapódik a trihidroklorid-dihidrát, majd izopropanol és diizopropil-éter 4:1 arányú elegyből átkristályosítjuk. Hozam: 6,5 g (az elméleti hozam 65%-a), op. 248–249 °C.

- 40 Elemzési adatok a $C_{27}H_{35}Cl_3N_4O_2 \times 2H_2O$ (589,96) képlet alapján:

- 45 számított értékek: C 54,97%, H 6,66%, Cl 18,03%, N 9,50%
50 talált értékek: C 54,72%, H 6,92%, Cl 17,90%, N 9,57%.

- 55 A vegyületet 4 - (2 - klór - etil - amino) - 2,6 - dimetil - piridin - 3 - karbonsav és 1 - difenil - metil - piperazin reagáltatásával is elő lehet állítani az a) eljárás szerint.

6. 2,6 - dimetil - 3 - nitro - 4 - [(2 - [4 - difenil - metilén - 1 - piperidil] - etil) - amino] - piridin - dihidroklorid - dihidrát

10 g (0,02 mól) 4 - [(2 - [4 - (hidroxi - difenil - metil) - 1 - piperidil] - etil) - amino] - 2,6 - dimetil - 3 - nitro - piridin - dihidrokloridot (17. példa) 100 ml etanolban oldunk és jeges hűtés közben hidrogén-klorid-gázzal telítünk. Ezt az oldatot éjszakán át állni hagyjuk és egy óra hosszat visszafolyatás alkalmazásával hevítjük. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot izopropanol és diizopropil-éter 8:2 arányú elegyével átkristályosítjuk. Hozam: 3,5 g (az elméleti hozam 31%-a), op. 225–226 °C.

Elemzési adatok a $C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_2 \cdot 2H_2O$ (551,49) képlet alapján:

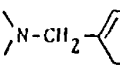
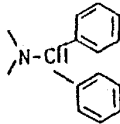
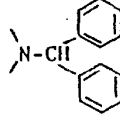
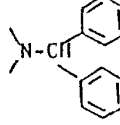
számított értékek: C 62,91%, H 6,26%, N 10,87%

talált értékek: C 63,07%, H 6,24%, N 11,12%.

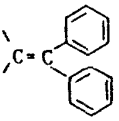
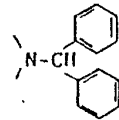
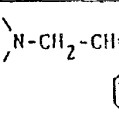
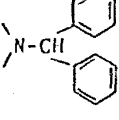
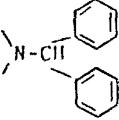
A vegyületet 4 - (2 - klór - etil - amino) - 2,6 - dimetil - 3 - nitro - piridin és 4 - difenil - metilén - piperidin reagáltatásával is elő lehet állítani az a) eljárás szerint.

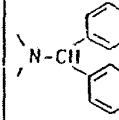
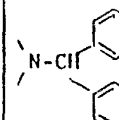
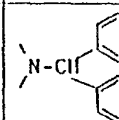
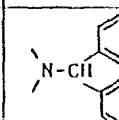
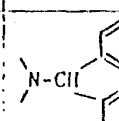
Az előbbieken ismertetett és az ezekkel analóg módon előállított vegyületeket a következő 1. táblázatban foglaltuk össze:

1. táblázat: (I) általános képletű vegyületek

Példa	R ¹	R ²	R ³	A	Z	n	X	elkülönítve mint	Olvadáspont °C
1.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		1	-NO ₂	3 HCl 2 H ₂ O	219 (bomlik)
2.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	3 HCl	230
3.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	3 HCl	248-250(bomlik)
4.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NH ₂	3 HCl 2 H ₂ O	210-212
5.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-CO ₂ H	3 HCl 2 H ₂ O káliumsó	248-249(bomlik) 350 °C-tól

Az 1. táblázat folytatása

Példa	R ¹	R ²	R ³	A	Z	n	X	elkülönítve mint	Olvadáspont °C
6.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	2 HCl 2 H ₂ O	225-226
7.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₃ H ₆ -		0	-NO ₂	3 HCl	203-204
8.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	3 HCl 2,5 H ₂ O	225-226
9.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-CN	3 HCl	225-227
10.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		1	-CN	3 HCl 1 H ₂ O	219

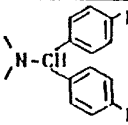
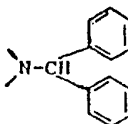
Példa	R ¹	R ²	R ³	A	Z	n	X	elkülönítve mint	Olvadáspont °C
11.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-CO ₂ C ₂ H ₅	2 HCl 2 H ₂ O	220
12.	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	2 HCl	222
13.	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	3 HCl 1 H ₂ O	214
14.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	3 HCl 2 H ₂ O	210 (bomlik)
15.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	3 HCl 3 H ₂ O	197

Az 1. táblázat folytatása

Példa	R ¹	R ²	R ³	A	Z	n	X	elkülönítve mint	Olvadáspont °C
16.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	4 HCl	105
17.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	2 HCl	217-219
18.	-CH ₃	CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	3 HCl 2 H ₂ O	205
19.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	3 HCl 2 H ₂ O	155-158

Példa	R ¹	R ²	R ³	A	Z	n	X	elkülönítve mint	Olvadáspont °C
20.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	H	3 HCl	195-196
21.	H	H	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	3 HCl 1 H ₂ O	198 - 199
22.	H	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NO ₂	3 HCl	237(öomlik) ₁
23.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-CO ₂ CH ₃	3 HCl	227-228

Az 1. táblázat folytatása

Példa	R ¹	R ²	R ³	A	Z	n	X	Elkülönítve mint	Olvadáspont °C
24.	-CH ₃	CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-CO ₂ H	3 HCl 2 H ₂ O	161 (bomlik)
25.	-CH ₃	-CH ₃	H	-C ₂ H ₄ -		0	-NH ₂	3 HCl 2 H ₂ O	190-197

Farmakológiai vizsgálatok és eredmények

1. Az allergia-mediátorok elleni antagónisztikus hatás

(narkotizált tengerimalacon)

A találmány szerinti vegyületeknek a spazmogén aminok, hisztamin és bradikinin elleni gátló hatásának vizsgálatát a H. Konzett és R. Rössler által leírt kísérleti módszerrel hajtottuk végre (Arch. Exp. Path. u. Pharmac. 195 (1940), p. 71, összehasonlítva a technika állásához tartozó, a hörgő-görcsöt oldó piridin-sor legfontosabb képviselőjével, a 29 00 504 számú NSZK-beli közzétételi irat szerinti 4 - (2,6 - dimetil - 3 - nitro - 4 - piridil) - tiorfolin - hidrokloriddal (1. példa).

Ennél a kísérletnél hím tengerimalacnak hisztamin vagy bradikinin adunk be intravénásan (i.v.) uretán-narkózisban (1,25 g/kg i.p.), és az így előidézett bronchospazmust vizsgáljuk. A vizsgálati anyagokat vizes oldatban, intravénásan adjuk be 1 ml/kg mennyiségben.

A gátló hatás megítélési kritériumaként az ED₅₀-értékek illetve -tartományok szolgálnak, ezeken azokat a mg/kg dózisokat kell érteni, amelyekkel a kísérletileg előidézett görcs a nemkezelt kontrollállatokhoz képest a felére csökkenthető.

2. Allergia-mediátorok felszabadulásának gátlása

(szövetsejtvédő hatás)

a) Passzív kután anafilaxia (PCA) patkányokon (PCA-teszt)

A passzív kután anafilaxia IgE-ellenanyaggal kiváltott heveny allergiát (I. típus) képvisel. Ebben a modellben a szövetsejtekhez és bazofil granulocitákhoz kötött antitestek egy intravénásan alkalmazott antigénnel reagálnak az allergiamediatorok excesszív felszabadulása közben. Az így szabaddá vált hisztamint Evansblau egyidejű alkalmazásával a patkány borotvált lágyékán láthatóvá lehet tenni.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

A találmány szerinti vegyület szövetsejt-védő hatását a szfintenzitás fotometrikus kiértékelésével határoztuk meg, orális beadás után, a mediátor-felszabadulás százalékos gátlását véve alapul, összehasonlítva a kezeletlen kontrollállatokkal. Ehhez a vizsgálathoz is bevontuk a 29 00 504 NSZK-beli közzétételi irat szerinti, az 1. példában említett vegyületet, amely hatástalannak és ennél fogva allergiás megbetegedések terápiájához alkalmatlannak bizonyult.

b) Calcium-Ionophor A 23 187 alkalmazásával előidézett hisztamin-felszabadulás izolált patkány-szövetsejtéből

Bizonyos anyagok, például Calcium-Ionophor A 23 187 és bázisos peptidok segítségével — hasonlóan az IgE-ellenanyaggal kiváltott immunreakcióhoz — a szövetsejtekből allergia-mediátorok excesszív felszabadulása következik be, amiből a közegbe kerülő hisztamin viszonylag egyszerűen, mennyiségiileg kimutatható.

A találmány szerinti vegyületek szövetsejt-védő hatását patkány hashártya-szövetsejtéből történő mesterségesen indukált hisztamin-felszabadulás gátlása révén határoztuk meg. Ehhez 10⁴ sejtet szuszpendáltunk Clicks/RPMI (50:50, Vol., Fa. Serva, Heidelberg) szövetkultúrába, 15 percig a teszt-anyaggal inkubáltuk és végül 10⁻⁶ g/ml koncentrációjú Calcium-Ionophor A 23 187 készítménnyel kezeltük. A felszabaduló hisztamint nagynyomású folyadékkromatográfia révén (HPLC) határoztuk meg. A gátló hatás mértékéül az IC₅₀-értékek szolgáltak, amelyek azokat a moláris koncentrációkat (mól/l) jelentik, amelyekkel az indukált hisztamin-felszabadulás a felére csökken az elő nem kezelt sejtekhez képest. 10⁻⁵ mól/l fölötti IC₅₀-értékek terápiás szempontból irrelevánsak. Ennél fogva a 29 00 504. NSZK-beli közzétételi irat 1. példája szerinti, összehasonlításához alkalmazott készítmény ebben a tesztben is inaktívnek bizonyult.

A fenti 2. pontban leírt farmakológiai vizsgálati módszereket az alábbi szakirodalmi közlemények ismertetik:

2a) S. Kayama, H. Shionoya és S. Ohatake; Japanese J. of Pharmacol.; Suppl. 25, 103 (1975).

2b) R. P. Siraganian és W. A. Hook; Manual of Clinical Immunology, 1986, 675–684;

G. Skofitsch, K. Saria, P. Holzer és F. Lembeck; J. of Chromatography 226, 53–59 (1981).

3. Akut toxicitás

Az LD₅₀-érték meghatározása standard szerint történt, NMRI-egerekénél (NMRI=Naval Medical Research Institute) egyszeri, intraperitoneális (i.p.) alkalmazás után 7 napon belül fellépő mortalitás alapján.

A vizsgálatok eredményeit a 2. és 3. táblázatok tartalmazzák.

2. táblázat

Antagonisztikus hatás az allergia-mediátorokkal szemben és az akut toxicitás

A példa szerinti vegyület	Gátló hatás (ED ₅₀ : mg/kg i.v.)		Akut toxicitás LD ₅₀ (egér i.p.) mg/kg
	Hisztamin	Bradikinin	
1.	0,3–1	1–3	>150
3.	0,3	0,15	300–600
5.	1–3	3	300–600
6.	1–3	3–6	600–1200
7.	3	3–10	150–300
8.	3	3–10	75–150
9.	0,3–1	3–10	300–600
10.	0,1–0,3	1–3	75–150
13.	1–3	10	150–300
14.	1–3	3–10	150–300
15.	1–3	3–6	300–600
16.	1	1	300–600
17.	0,3	3–10	75–150
21.	0,02	0,03	150–300
Az NSZK-beli közzétételi irat 1. példája szerinti vegyület			
	1,05	3,16	150–300

3. táblázat

Az allergia-mediátorok felszabadulásának gátlása (szövetsejt-védő hatás)

*n.t. jelentése: nem tesztelt

10	A példa szerinti vegyület	OCA-teszt		Gátló hatás a Ca-ionophor-tesztben IC ₅₀ mol/l
		Dózis mg/kg p.o.	Gátlás PCA%	
15	1.	50	91	10 ⁻⁷
	2.	50	67	10 ⁻⁵
20	3.	50 25 12,5	85 61 26	10 ⁻⁸
	4.	50	73	5.10 ⁻⁸
25	5.	50	91	10 ⁻⁷
	6.	50	91	n.t.*
30	7.	50	55	10 ⁻⁸
	8.	50	60	10 ⁻⁷
	9.	50	64	10 ⁻⁸
35	10.	50	91	<10 ⁻⁸
	12.	50	61	n.t.*
40	13.	50	68	<10 ⁻⁸
	14.	50	55	10 ⁻⁶
	15.	50	59	10 ⁻⁷
45	16.	50 25	75 46	10 ⁻⁷
	17.	50	91	<10 ⁻⁸
50				
55	Az NSZK-beli közzétételi irat 1. példája szerinti vegyület	50 25 12,5	13 0 0	>10 ⁻⁴
60	A Konzett-Rössler szerinti vizsgálatnál feltűnt, hogy a 4. és 5. példa szerinti vegyületek erős, antikolinerg hatással is rendelkeznek, így ezek a készítmények nem-allergikus eredetű hörgő-görcsök kezelésére is alkalmasak.			
65				

A további, speciális kísérletek is egyértelműen azt mutatták, hogy a találmány szerinti vegyületek a bevezetőben említett optimális hatásprofilal rendelkeznek, és ennél fogva valamennyi, a technika állásánál megnevezett készítményt felülmúlnak:

Az (I) általános képletű vegyületek és sói erős gátló hatást fejtenek ki ovalbuminnal előérzékenyített tengerimalacon (1 mg/kv i.v.) kiváltott allergiás hörgő-görcsrel szemben. Így pl. a 3. példa szerinti vegyületnél az ED₅₀-érték 0,1 és 0,3 mg/kg (i.v.) között van.

A találmány szerinti vegyületek hatásosságát tengerimalacon hisztaminnal kiváltott allergiás asztma belégzéssel történő gátlásával bizonyítottuk. A 3. példa szerinti vegyületből készült 0,3%-os aeroszol belégzése a kísérletileg kiváltott asztmához hasonló nagymértékű csökkentését eredményezte.

Az (I) általános képletű vegyületek és sói kifejezett gátló hatást mutatnak a trombocita-aktiváló faktor (PAF) és a leukotriénnel szemben is, amelyek ugyancsak az anafilaxiás heveny reakció folyamán szabadulnak fel a szövetsejtekből mint spazmogén mediátorok. Ha narkotizált patkányokon PAF-beadással hörgő-görcsöt idézünk elő, a 3. példa szerinti vegyülettel, intravénás alkalmazással (ED₅₀-érték 1–3 mg/kg) antagonizáló hatást érünk el. A technika állásához tartozó készítmények, mint az Oxatomid, Ketotifen és Terfenadin ebben a tesztben hatástalannak bizonyultak. A tengerimalac izolált tüdőszáján és izolált légcsőven Ca-Ionophor A 23 187 készítménnyel létrehozott összehúzódadásokat a 3. példa szerinti vegyülettel gátlottuk; az IC₅₀-érték 0,1–0,3 µg/ml volt. Minthogy a Ca-Ionophor A 23 187 az 5-lipoxigenázt serkenti és ezzel a spazmogén leukotriének képződését segíti elő, e kísérlet eredményét úgy lehet értékelni, hogy a találmány szerinti vegyületek potens leukotrién-gátlóként viselkednek.

A leukotriénnel szembeni közvetlen antagónisztikus hatást végül egy teszt módszerrel sikerült bizonyítani, melynek során a tengerimalac izolált légcsőven leukotrién D₄-gyel (10 pg/ml), lassan fokozódó és hosszantartó görcsöt hoztunk létre, amit például a 3. példa szerinti vegyülettel 3–6 µg/ml koncentrációtartományban, kb. 50%-ra lehetett gátolni.

Alapos pszichofarmakológiai vizsgálatok révén megállapítottuk, hogy a találmány szerinti vegyületek nem mutatnak álmosító, nyugtató mellékhatást. A központi nyugtatás megnyilvánulásaként például a Ketotifén már 1 mg/kg mennyiségben történő orális beadásnál szignifikánsan csökkenti az éger spontán mozgékonyosságát, ugyanakkor az (I) általános képletű vegyületek nagyobb, 50 mg/kg-ig terjedő mennyiség orális beadásánál sem befolyásolják ezt a paramétert.

0,3%-os hisztamin-aeroszol belélegeztetésével légúti eldugulást hoztunk létre tengerimalacokon, és a pleizmografikus vizsgálatok azt mutatták, hogy a találmány szerinti vegyületek orális beadás esetén is igen gyorsan kifejtik gátló hatásukat. Így például a 3. példa szerinti vegyület (ED₅₀-érték csak 3,15 mg/kg p.o.) már 30 perccel az alkalmazás után eléri hatásmaximumát, míg az oxatomid

készítmény 25 mg/kg p.o. mellett 90 perc alatt tudta biztosítani a megfelelő értéket.

Végül azt is megállapítottuk, hogy a 3. példa szerinti vegyület egy szubkrónikus 14 napos kísérlet folyamán még nagyobb orális dózisok esetén sem befolyásolta patkányok normális tömeggyarapodását.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű piridinszármazékok és gyógyászati szempontból elfogadható sói előállítására – a képletben

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, R³ jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 2 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése egyenesláncú vagy elágazó 2–4 szénatomos alkilcsoport,

n értéke 0 vagy 1,

Z jelentése (Za), (Zb) vagy (Zc) általános képletű csoport, amelyben

R⁴ jelentése hidrogénatom és

R⁵ jelentése fenil- vagy cinnamilcsoport, vagy

R⁴, R⁵, R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül piridil- vagy fenilcsoport, melynél a fenilcsoport adott esetben egy halogénatommal vagy legfeljebb 2 szénatomos alkoxycsoporttal – van helyettesítve,

X jelentése hidrogénatom, ciano-, amino- vagy nitrocsoport, vagy –CO–R⁹-csoport, melyben R⁹ jelentése hidroxil- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport –

azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű ciklusos aminnal reagáltatunk, – a képletekben R¹, R², R³, n, X, A és Z, valamint R⁴, R⁵, R⁷ és R⁸ jelentése megegyezik a tárgyi körben adott meghatározás szerintivel, és Y jelentése valamilyen kilépőcsoport, előnyösen halogénatom, vagy

b) Z jelentésében (Za) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, – a képletekben X, n, A, R¹, R², R³, R⁴ és R⁵, valamint Y jelentése megegyezik a fentebb adott meghatározás szerintivel –, vagy

c) egy (VI) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű ciklusos aminnal reagáltatunk, – a képletekben R¹, R², R³, n, X, A és Z, valamint R⁴, R⁵, R⁷ és R⁸ jelentése megegyezik a tárgyi körben adott meghatározás szerintivel, Y jelentése a fenti –, vagy

d) egy (VIII) általános képletű vegyületet egy (IX) általános képletű aminnal reagáltatunk, – a képletekben R¹, R², R³, n, X, A és Z, valamint R⁴, R⁵, R⁷ és R⁸ jelentése megegyezik a tárgyi körben adott meghatározás szerintivel és hal jelentése halogénatom, majd kívánt esetben

i) olyan (I) általános képletű vegyületek előállí-

tására, melyekben X jelentése aminocsoport, az a), b), c) vagy d) eljárás szerint kapott (I) általános képletű 3-nitro-vegyületet redukáljuk, vagy

ii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben X jelentése karboxilcsoport, az a), b), c) vagy d) eljárás szerint kapott (I) általános képletű 3-karbonsavésztert hidrolizáljuk, vagy

iii) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Z jelentése (Zc) általános képletű csoport, az a), b), c) vagy d) eljárás szerint kapott, (Zb) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet dehidratáljuk,

majd a kapott (I) általános képletű vegyületet szabad formájában elkülönítjük, vagy megfelelő savval, illetve abban az esetben, ha X jelentése karboxilcsoport, megfelelő bázissal fiziológiásan elfogadható sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyek az alábbi feltételek legalább egyikének megfelelnek:

R¹ és R² együttesen legfeljebb 6, előnyösen legfeljebb 2 szénatomot tartalmaznak,

az R⁴–R⁸ bármelyikének jelentésében az adott esetben halogénatommal helyettesített fenilcsoportban a helyettesítő fluor-, klór- vagy brómatom,

A jelentése etilencsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket és a megfelelő eljárási műveleteket alkalmazzuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

R¹ és R² jelentése metilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom,

A jelentése etilencsoport,

Z jelentése (Za) vagy (Zb) általános képletű csoport,

X jelentése ciano- vagy nitrocsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket és a megfelelő eljárási műveleteket alkalmazzuk,

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

Z jelentése (Za) általános képletű csoport,

R⁴ és R⁵ jelentése adott esetben egy halogénatommal helyettesített fenilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket és a megfelelő eljárási műveleteket alkalmazzuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás 3 - nitro - vagy 3 - ciano - 2,6 - dimetil - 4 - [(2 - (4 - difenil - metil - 1 - piperazinil) - etil) - amino] - piridin vala-

mint 1-oxidja előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket és a megfelelő eljárási műveleteket alkalmazzuk.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót a reakció-partnerekkel szemben inert oldószerben vagy reakcióközegben amin-felesleg jelenlétében vagy egyéb savmegkötő szer adagolása mellett, 0 °C és a reakcióközeg forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen 20 °C és 100 °C között folytatjuk le.

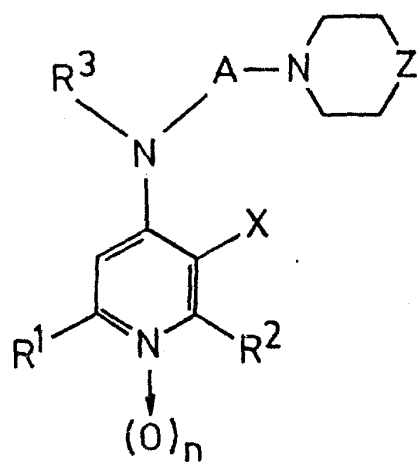
7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az X helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy kapott megfelelő, de X helyén nitrocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet katalitikus hidrogénezéssel, 0 °C és 100 °C között, előnyösen szobahőmérsékleten, legfeljebb 1000 kPa, előnyösen atmoszférikus nyomáson redukálunk.

8. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az X helyén szabad karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy kapott megfelelő, de X helyén karbonsavésztercsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkalikus közegben hidrolizálunk.

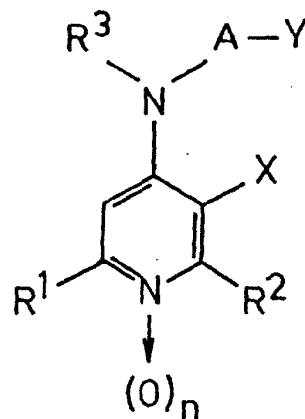
9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás Z helyén (Zc) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy kapott megfelelő, de Z helyén (Zb) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkoholos hidrogén-klóriddal, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten dehidratálunk.

10. Eljárás allergiás megbetegedések, különösen allergiás rhinitis, allergiás asztma, anafilaxiális sokk, allergiás bőrgyulladás és allergiás kötőhártyagyulladás megelőzésére és/vagy kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1–9. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R¹–R⁸, A, n, Z és X jelentése megegyezik az 1–5. igénypontban adott meghatározás szerintivel – vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját gyógyszerészeti vivőanyagokkal és/vagy egyéb segédanyagokkal történő összekeverés útján beadásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját gyógyszerészeti vivőanyaggal és/vagy segédanyaggal legfeljebb 100 mg, előnyösen 5–50 mg hatóanyagot tartalmazó szilárd adagolási egységekké, vagy legfeljebb 20 mg, előnyösen 1–15 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós oldattá alakítjuk.



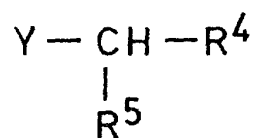
(I)



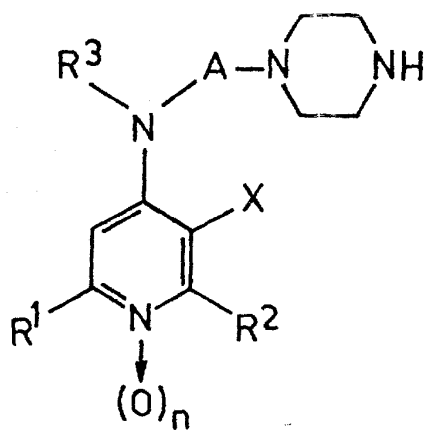
(II)



(III)



(V)



(IV)

196 998

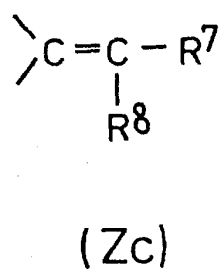
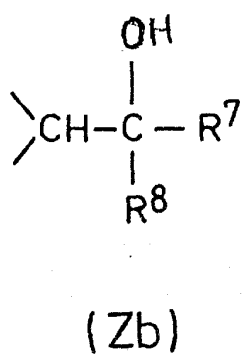
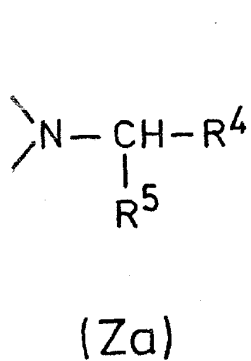
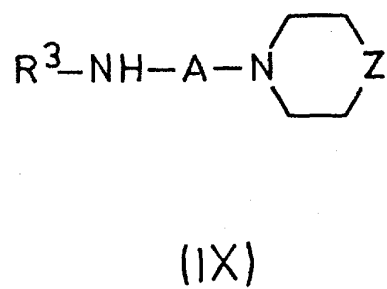
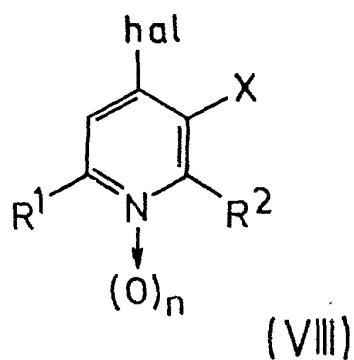
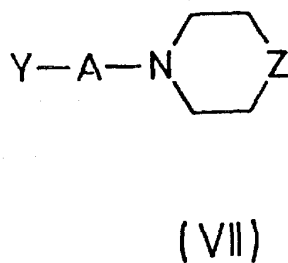
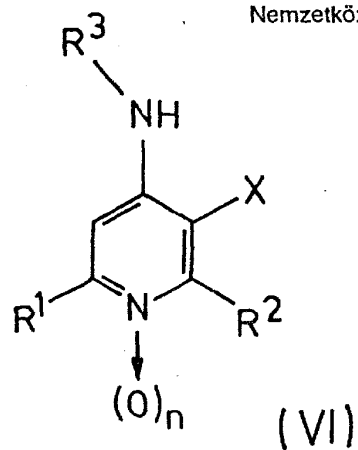
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 401/12;

C 07 D 213/74;

C 07 D 213/89;

C 07 D 401/14;

A 61 K 31/44



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: A Műszaki Könyvkiadó gondozásában

Antikva Kft.