

1517/41

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



58319--

Elj. 1-(difenil-metil)-piperazin-származékok, ~~eljárás~~
~~előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészít-~~
mények *előállításukra*

Laboratorios del Dr. Estevá, S.A., Barcelona,

SPANYOLORSZÁG

A bejelentés napja: 1991. 07. 26.

Elsőbbsége: 1990. 07. 26. (90 09562)

FRANCIAORSZÁG

Kivonat

eljárás előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészít-

A találmány szerinti 1-(difenil-metil)-piperazin-szár-
mazékok (I) általános képletében

R₁ és R₂ jelentése azonos vagy különböző, és lehet

hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncu alkilcso-
port, hidroxilcsoport, alkoxics csoport, ~~alkil-karbo-~~ *alkoxi-karbo-*
xilát-csoport, arilcsoport vagy szubsztituált aril-
csoport,

n értéke 2-4,

X, Y, Z és W jelentése azonos vagy különböző, és lehet

nitrogénatom vagy ~~egy~~ szénatom, amely hidrogénato-
mot, halogénatomot, ~~egy másik~~ alkilcsoportot, aril-
csoportot, karboxi-alkil-csoportot, karboxilcsoport-
tot, hidroxilcsoportot, alkil-hidroxi-csoportot,
szulfonsav-csoportot vagy alkil-szulfonsav-csoportot
hordoz.

fl. 2/

00448

58319--

A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

Budapest

7517/41

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

NÖD, 0020 34/0611

(0020) 403/06, 295.115, 234.115

(0020) 403/06, 295.115, 234.115

(0020) 403/06, 295.115, 234.115

(0020) 403/06, 295.115, 234.115

(0020) 403/06, 295.115, 234.115

A 516 34/47

Eljárás

Új, 1-(difenil-metil)-piperazin-származékok, eljárás—

előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészít-
mények előállítására

Laboratorios del Dr. Esteva, S.A., Barcelona,

SPANYOLORSZÁG

Feltalálók:

CUBERES ALTISENT Maria Rosa, Cugat del Valles/Barcelone

FRIGOLA-CONSTANSA Jordi, Barcelona

PARES-COROMINAS Juan, Barcelona

SPANYOLORSZÁG

A bejelentés napja: 1991. 07. 26.

Elsőbbsége: 1990. 07. 26. (90 09562)

FRANCIAORSZÁG

-72830-1913/SL

A találmány tárgya új 1-difenil-metil-piperazin-származékok, eljárás előállításukra, valamint gyógyszerként történő alkalmazásukra.

A találmány tárgya közelebbről (I) általános képletű 1-difenil-metil-piperazin-származékok, a képletben

R_1 és R_2 jelentése azonos vagy különböző, és lehet

hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncu alkil-karboxilát-csoport, arilcsoport vagy szubsztituált arilcsoport,

n értéke 2-4,

X , Y , Z és W jelentése azonos vagy különböző, és lehet

nitrogénatom vagy egy szénatom, amely hidrogénatomot, halogénatomot, egy másik alkilcsoportot, arilcsoportot, karboxi-alkil-csoportot, karboxilcsoportot, hidroxilcsoportot, alkil-hidroxil-csoportot, szulfonsav-csoportot vagy alkil-szulfonsav-csoportot hordoz.

Ezek az új vegyületek és gyógyászatban alkalmazható sói erős hisztamingátló hatással rendelkeznek.

A tudományos irodalomban ismert, hogy egyes difenil-metil-piperazin-származékok hisztamingátló hatásuk. Ilyen például a klórciklicin (Baltzly és munkatársai: J. Org. Chem. 14, 775, (1949)), a meklicin (Bull. Soc. Chimie. Belge. 60, 282, (1951) és a cetiridin (58 146 számú európai közrebocsátási irat). Az ismert hisztamingátlók azonban mellékhatásként stimuláló vagy depressziós hatást gyakorolnak a központi idegrendszerre.

Azt találtuk, hogy ezek az új származékok és gyógyá-

szatban alkalmazható sói mellékhatásként nem befolyásolják a központi idegrendszert.

Az uj (I) általános képletű vegyületek a találmány értelmében a következő eljárásokkal állíthatók elő:

A eljárás

Egy (IIa) vagy (IIb) általános képletű vegyületet, a képletben

R_1 , R_2 és n jelentése a fenti,

A jelentése halogénatom vagy reakcióképes csoport,

előnyösen tozil-oxi-csoport vagy mezil-oxi-csoport,

egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

X , Y , Z és W jelentése a fenti.

A reakciót megfelelő oldószer, például dimetil-szulfid, dimetil-formamid, valamely alkohol, szénhidrogén, aromás vagy nemaromás szénhidrogén, éter, így dioxán vagy difenil-éter vagy ezek elegye jelenlétében végezzük. A reakciót előnyösen bázis, így alkálifém-hidroxid, -karbonát vagy -hidrogén-karbonát vagy ezek elegye jelenlétében végezzük. Alkalmazhatók továbbá alkálifém-hidridek is. A reakcióhőmérséklet szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja között változhat, a reakcióidő 1-24 óra.

B eljárás

Egy (IIa) általános képletű vegyületet, amelynek képletében

A jelentése aminocsoport,

2,5-dimetoxi-tetrahidrofuránnal reagáltatunk.

A reakciót megfelelő oldószer, például ecetsav, víz, valamely alkohol, keton vagy ezek elegye jelenlétében végezzük. A reakcióhőmérséklet környezeti hőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja között változhat, a reakcióidő néhány perc és 24 óra között változhat.

C eljárás

Egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

R₁ és R₂ jelentése a fenti,

egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

X, Y, Z, W és n jelentése a fenti,

B jelentése halogénatom, vagy valamely reakcióképes csoport, előnyösen tozil-oxi-csoport vagy mezil-oxi-csoport.

A reakciót megfelelő oldószer, például dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, valamely alkohol, szénhidrogén, így aromás vagy nemaromás szénhidrogén, éter, így dioxán vagy difenil-éter vagy ezek elegye jelenlétében végezzük. A reakciót előnyösen bázis, így alkálifém-hidroxid, -karbonát vagy -hidrogén-karbonát vagy ezek elegye jelenlétében végezzük. A reakcióhőmérséklet szobahőmérséklet és az oldószer forráspontja között változhat, a reakcióidő 1-24 óra.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi pél-

dákkal világítjuk meg anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

A eljárás

1. példa

4-Bróm-1-[4-(4-difenil-metil-piperazinil)-butil]-pirazol előállítása

a) 8-Aza-5-azoniaspiro[4,5]dekán-8-difenil-metil-bromid

10 g (39,7 mmól) 1-difenil-metil-piperazin, 11,9 g (55,1 mmól) 1,4-dibróm-bután és 5,5 g (39,7 mmól) kálium-karbonát 60 ml kloroformban felvett elegyét 16 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután lehütjük, és bepároljuk. A maradékot etil-éterben eldörzsöljük, és így 15,1 g szilárd anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja: 256-262 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,2$ (m, 4H), 2,7 (m, 8H), 4,35 (s, 1H), 7,2 (m, 10H).

b) 4-Bróm-1-[4-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-pirazol

5 g (12,9 mmól) 8-aza-5-azoniaspiro[4,5]dekán-8-difenil-metil-bromid, 2,2 g (14,9 mmól) 4-bróm-1H-pirazol, 2,74 g (19,9 mmól) kálium-karbonát és 50 ml dimetil-formamid elegyét 19 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk.

Ezután lehütjük, szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot kloroformban felvesszük, és vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és be-

pároljuk. A kapott olajat sósavas metanollal hidroklorid sóvá alakítjuk, és etanol/etil-éter elegyben kristályosítjuk. Így 5,5 g cím szerinti vegyületet kapunk hidroklorid só formájában, olvadáspont 186-189 °C.

Az azonosításra alkalmas spektroszkópai adatokat az 1. és 2. táblázatban adjuk meg.

2. példa

4-Klór-1-[4-(difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-pirazol előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1a) és 1b) példában leírt módon állítjuk elő. A terméket etanol/etil-éter elegyben hidroklorid sóvá alakítjuk, amelynek olvadáspontja 173-176 °C. A spektroszkópai adatokat az 1. és 2. táblázatban adjuk meg.

3. példa

4-Bróm-1-[3-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-propil]-pirazol előállítása

a) 1-(3-Klór-propil)-4-difenil-metil-piperazin

5 g (19,8 mmól) 1-difenil-metil-piperazin, 3,75 g (23,8 mmól) 1-bróm-3-klór-propán, 3,3 g (24 mmól) kálium-karbonát és 100 ml kloroform elegyét 16 órán keresztül visszafolytatás közben forraljuk. Ezután lehütjük, szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlo-

pon etil-acetáttal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 1,24 tg 1-(3-klór-propil)-4-difenil-metil-piperazint kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,9$ (m, 2H), 2,35 (m, 10H), 3,45 (t, 2H), 4,15 (s, 1H), 7,2 (m, 10H).

b) 4-Bróm-1-[3-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-propil]-pirazol

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában leírt módon állítjuk elő. A terméket szilikagéllal töltött oszlopon kloroform/metanol 95:5 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, majd sósavas etanolban hidroklorid sóvá alakítjuk. Olvadáspont: 106-110 °C.

A spektroszkópai adatokat az 1. és 2. táblázatban adjuk meg.

4. példa

1-[4-(Difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-4-karboxi-pirazol előállítása

Az 1a) és 1b) példában leírt módon nyers termékként 1-[4-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-4-etil-oxi-karbonil-pirazolt állítunk elő, amelynek olvadáspontja 70-75 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,31$ (t, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,41 (m, 10H), 4,08 (t, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 7,12-7,46 (m, 10H), 7,87 (d, 2H).

IR (KBr): 1708, 1552, 1237, 1152, 773, 706 cm^{-1} .

A kapott észtert etanolban 15 órán keresztül szobahőmérsékleten 10 tömeg%-os maró szóda oldattal reagáltatva hidrolizáljuk. Az alkoholt lepároljuk, a vizes oldatot sósavval semlegesítjük, kloroformmal extraháljuk, nátrium-szulfáton száritjuk, szűrjük, és bepároljuk. Így a megfelelő savat kapjuk, olvadáspont: 102-105 °C. A hidroklorid sóét etanol/etil-éter elegyből kristályosítjuk, olvadáspont 148-152 °C.

A spektroszkópiái adatokat az 1. és 2. táblázatban adjuk meg.

5. példa

1-4-[4-(Difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-4-metil-pirazol előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1a) és 1b) példában leírt módon állítjuk elő, a terméket etanol/etil-éter elegyben maleinsavval reagáltatva sóvá alakítjuk, amelynek olvadáspontja 122-126 °C.

A spektroszkópiái adatok az 1. és 2. táblázatban adjuk meg.

6. példa

1-[4-(4-Difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-imidazol előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1a) és 1b) példában leírt módon állítjuk elő. A terméket szilikagéllal töltött oszlopon kloroform/metanol 95:5 eleggyel eluálva kromatográfián

tisztítjuk. A terméket etanol/etil-acetát elegyben maleinsavval reagáltatva sóvá alakítjuk. Olvadáspont: 146-149 °C.

A spektroszkópiai adatokat az 1. és 2. táblázatban adjuk meg.

7. példa

1-[4-(4-Difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-1,2,4-triazol előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1a) és 1b) példában leírt módon állítjuk elő, és a terméket szilikagéllal töltött oszlopon kloroform/metanol 93:7 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Az olajos terméket etanol/etil-éter elegyben hidroklorid sóvá alakítjuk, amelynek olvadáspontja 201-203 °C.

A spektroszkópiai adatokta az 1. és 2. táblázat tartalmazza.

B eljárás

8. példa

1-[4-(4-Difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-pirrol előállítása

1,28 g (3,96 mmól) 1-(4-amino-butil)-4-difenil-metil-piperazint és 0,77 g (5,8 mmól) 2,5-dimetoxi-tetrahidrofuránt 25 ml ecetsavban reagáltatunk 20 percen keresztül visszafolyatás közben, majd lehűtjük, jeges vízre öntjük, nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, és kloroformban extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, és

vákuumban szárazra pároljuk. Így 1,7 g nyers olajat kapunk, amelyet szilikagéllel töltött oszlopon etil-acetáttal eluálva kromatográfiásan tisztítunk. Így 0,95 g cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 80-84 °C. A terméket etanol/etil-éter elegyben maleinsavval sóvá alakítjuk, amelynek olvadáspontja 136-140 °C.

A spektroszkópiai adatokat az 1. és 2. táblázatban adjuk meg.

C eljárás

4. példa

1-[4-(4-Difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-4-karboxi-pirazol előállítása

6,3 g (25 mmól) difenil-metil-piperazin, 6,87 g (25 mmól) 1-(4-bróm-butil)-4-etil-oxi-karbonil-pirazol, 5,17 g (37,5 mmól) kálium-karbonát és 5,06 g (33,7 mmól) nátrium-jodid 100 ml metil-etil-ketonban felvett elegyét 4 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután lehütjük, szűrjük, és a vegyületet szárazra pároljuk. A maradékot kloroformban felvesszük, vízzel mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon kloroform/metanol 95:5 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 7,4 g 1-[4-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-4-etoxi-karbonil-pirazolt kapunk, amelynek olvadáspontja 70-74 °C.

A spektroszkópiai adatok azonosak az A eljárás ismertetésénél megadott 4. példában kapott vegyület adataival.

Az észtert az A eljárás ismertetésénél megadott 4. példában leírt módon hidrolizáljuk, és a kapott sav spektroszkópiai adatait az 1. és 2. táblázatban adjuk meg.

8. példa

1-[4-(4-Difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-pirrol

előállítása

A cím szerinti vegyületet az előző példában leírt módon állítjuk elő, amelynek olvadáspontja 81-84 °C.

A spektroszkópiai adatokat az 1. és 2. táblázatban adjuk meg.

9. példa

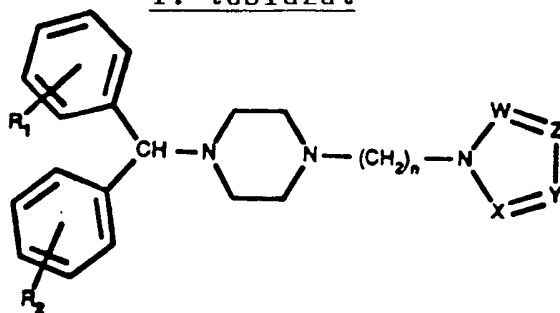
1-[4-(4-Difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-pirazol

előállítása

A cím szerinti vegyületet az előző példában leírt módon állítjuk elő, amelynek olvadáspontja 60-64 °C. A terméket etanol/etil-éter elegyben hidrokloridsó formájában kristályosítjuk, amelynek olvadáspontja 160-165 °C.

A spektroszkópiai adatokat az 1. és 2. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat



Példaszám	R ₁	R ₂	n		Eljárás	IR (cm ⁻¹) (KBr)
1	H	H	4		A	.HCl 1456, 950, 919, 762, 706
2	H	H	4		A	.HCl 1487, 1437, 1294, 975, 750, 712
3	H	H	3		A	.HCl 1656, 1456, 950, 756, 706
4	H	H	4		A C	.HCl 1719, 1556, 1430, 1194, 762, 706
5	H	H	4		A	maleate: 1694, 1469, 1350, 869, 706, 650
6	H	H	4		A	(film) 1452, 1283, 1151, 1077, 756, 706, 662
7	H	H	4		A	(film) 1505, 1492, 1451, 1273, 1139, 1009, 756, 707
8	H	H	4		B C	maleate: 1694, 1469, 1350, 869, 744, 706, 650
9	H	H	4		C	1449, 1307, 1283, 1140, 1009, 750, 706

2. táblázat

Példaszám	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ
1	1.65 (m, 4H); 2.20 (m, 10H); 3,8 (t, 2H); 4.0 (s, 1H); 6.9-7.3 (m, 12H)
2	1.37 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 2.33 (m, 10H); 3,94 (t, 2H); 4.12 (s, 1H); 6.9-7.4 (m, 12H)
3	1.89 (m, 2H); 2.17 (t, 2H); 2.32 (m, 8H); 4,0 (t, 2H); 4.12 (s, 1H); 7.04-7.37 (m, 12H)
4	1.37 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 2,39 (m, 10H); 4.08 (t, 2H); 4.20 (s, 1H); 7.15-7.49 (m, 10H); 7,90 (d, 2H)
5	1,6 (m, 4H); 2,05 (s, 3H); 2,35 (m, 10H); 3.85 (t, 2H); 4.1 (s, 1H); 6.9-7.3 (m, 12H)
6	1.46 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2.40 (m, 10H); 3,91 (t, 2H); 4,20 (s, 1H); 6,9-7,45 (m, 13H)
7	d_6 -DMSO: 1.45 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2.42 (m, 10H); 4.00-4,20 (m, 3H); 7.15-7.35 (m, 10H); 7.82 (s, 1H); 8.25 (s, 1H)
8	1.50 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 2.40 (m, 10H); 4.09 (t, 2H); 4.19 (s, 1H); 6.10 (m, 2H); 6.61 (m, 2H); 7.00-7.40 (m, 10H)
9	1.46 (m, 2H), 1.86 (m, 2H); 2.44 (m, 10H); 4.11 (t, 2H); 4.20 (s, 1H); 6,20 (m, 1H); 7.17-7,47 (m, 12H)

Farmakológiai vizsgálatok

A találmány szerinti vegyületek értékes hisztamingátló hatással rendelkeznek, és különleges jellemzőjük, hogy a legtöbb ismert hisztamingátló vegyülettel ellentétben mentesek a szedativ hatástól.

In vivo hisztamingátló hatás

A hisztamingátló hatás meghatározásához mérjük a patkányokban 48/80 számú termékkel kiváltott pusztulással szemben mutatott védőhatást. A vizsgálatot C.J.E. Niemegeers és munkatársai módszerével (Arch. Int. Pharmacodyn. 234, 164-176 (1978)) módszerével végezzük.

A találmány szerinti vegyületet a patkányoknak i.p. uton adagoljuk. 60 perc elteltével a 48/80 számú vegyületet adagoljuk (0,5 mg/kg, i.v.). A védőhatás meghatározásához a 48/80 számú vegyület i.v. injekcióját követő 4 óra elteltével megszámloljuk a túlélő patkányok számát.

Az aktivitást különböző dózisokban vizsgálva meghatározzuk az 50 %-os védőhatáshoz szükséges dózis (ED-50) értékét.

A különböző találmány szerinti vegyületek hisztamingátló hatását összegezzük. Ezt a hatást az összehasonlító anyagként alkalmazott difén-hidramin hatásához viszonyítjuk. A legtöbb találmány szerinti vegyület sokkal hatásosabb, mint a difén-hidramin, vagyis ED-50 értékük jóval kisebb.

In vivo hisztamingátló hatás

48/80 számú vegyülettel kiváltott pusztulás-
sal szembeni védőhatás vizsgálatával

Hatóanyag

példaszáma

ED-50 (mg/kg, i.p.)

=====

1.	3,2
2.	3,0
3.	10
4.	0,62
5.	0,62
6.	2,5
7.	0,60
8.	6,7

Difén-hidramin 5,4

Szedativ hatás

1) Irwin teszt

A találmány szerinti vegyületek szedativ hatásának vizsgálatához a hatóanyagokat i.p. adagolással patkányoknak adagoljuk, és megfigyeljük az állatok viselkedését. A vizsgálatot S. Irwin módszerével (Science, 136, 123-128 (1962)) végezzük.

A szedativ hatás meghatározásához a vizsgálatok során két féle adatot gyűjtünk:

- Pas.: passzivitás, nyugodtság, levertség.

A kvantitatív kiértékelést 0 és 3 közötti skálával végezzük. A kísérletet 1, 2 és 3 órával a kezelés után végezzük.

- Atax.: Ataxia, változás a mozgás koordinálásában.

A hatást 0 és 3 közötti skálával értékeljük. A kísérletet 1, 2 és 3 órával a kezelés után végezzük.

Néhány találmány szerinti vegyület szedatív hatásának eredményeit az alábbi táblázatban adjuk meg. Az aktivitást az összehasonlító anyagként alkalmazott difén-hidramin aktivitásához hasonlítjuk. A találmány szerinti vegyületek nagyon gyenge szedatív hatást mutatnak a difén-hidramin hatásával ellentétben, amely 80 mg/kg i.p. dózisban toxikus a CNS depresszor hatás következtében.

Szedatív hatás: 1) Irwin teszt

Hatóanyag példaszáma	Dózis (mg/kg)	Hatás pas. atax.
=====		
1.	(20)	0,8 1,2
	(40)	0,8 1,4
	(80)	toxikus
2.	(40)	0,2 1,5
	(80)	0 0,4
		toxikus
3.	(80)	0 0,7
4.	(80)	0,9 1
	(160)	1,2 1,6
5.	(80)	0,7 0,6
6.	(80)	1,3 0,3
7.	(80)	toxikus
Difén-hidramin	(40)	0 0,9
	(80)	toxikus

Szedativ hatás

2) Pentobarbitállal kiváltott alvás időtartamának befolyásolása

A pentobarbitállal kiváltott alvás időtartamának befolyásolását L.E. Allen és munkatársai módszerével (Arz. Forsch. 24, 6, (1974)) vizsgáljuk. A vizsgált hatóanyagokat orálisan adagoljuk. 1 órával később 35 mg/kg s.c. dózisban nátrium-pentobarbitált adunk, és meghatározzuk az állatok felébredéséig eltelt időt. Az alvási időt a kontroll csoportba tartozó, és csak nátrium-pentobarbitállal kezelt állatok alvási idejéhez hasonlítjuk.

A vizsgálatok teljessé tételéhez és a találmány szerinti vegyületeknél a szedativ hatás hiányának igazolásához a leg-hatékonyabb vegyület (5. példa szerinti vegyület) hatását viszonyítjuk az összehasonlító anyagként alkalmazott difén-hidramin hatásához. A mérési eredményeket az alábbi táblázatban adjuk meg. Nyilvánvaló, hogy a difén-hidramin 20 mg/kg dózisban erőteljesen befolyásolja az alvási időt, míg a 5. példa szerinti vegyület 160 mg/kg maximális vizsgált dózisban sem befolyásolja a pentobarbitállal kiváltott alvás időtartamát.

Szedativ hatás

2) Pentobarbitállal kiváltott alvás idejének
befolyásolása

Hatóanyag példaszáma	Dózis (mg/kg, p.o.)	Alvási idő vál- tozása
-------------------------	------------------------	---------------------------

=====

5.	40	15 % N.S.
	80	21 % N.S.
	160	33 % N.S.

Difén-hidramin	10	22 % N.S.
	20	38 % *

N.S. = nem szignifikáns

* = szignifikáns különbség a kontroll csoporthoz

(p < 0,05)

A találmány szerinti vegyületek egyik példájának gale-
nikus formáját a következő példában mutatjuk be:

Tabletta összetétele

5. példa szerinti vegyület	10,00 mg
laktóz	54,00 mg
kukoricakeményítő	26,00 mg
mikrokristályos cellulóz	18,00 mg
poli(vinil-pirrolidon)	6,00 mg
nátrium-kroszkár-mellóz	3,60 mg
kolloid szilícium-dioxid	0,60 mg
magnézium-sztearát	<u>1,20 mg</u>
	120,00 mg

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű benzimidazol-származékok és gyógyászatilag alkalmazható sói, a képletben

R_1 és R_2 jelentése azonos vagy különböző, és lehet

hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncu alkilcsoport, hidroxilcsoport, alkoxics csoport, alkil-karboxilát-csoport, arilcsoport vagy szubsztituált arilcsoport,

n értéke 2-4,

X , Y , Z és W jelentése azonos vagy különböző, és lehet nitrogénatom vagy egy szénatom, amely hidrogénatomot, halogénatomot, egy másik alkilcsoportot, arilcsoportot, karboxi-alkil-csoportot, karboxilcsoportot, hidroxilcsoportot, alkil-hidroxi-csoportot, szulfonsav-csoportot vagy alkil-szulfonsav-csoportot hordoz.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek az alábbi felsorolás szerint:

4-bróm-1-[4-(4-difenil-metil-piperazinil)-butil]-pirazol,
 4-klór-1-[4-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-pirazol,
 4-bróm-1-[3-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-propil]-pirazol,
 1-[4-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-4-karboxipirazol,
 1-[4-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-4-metilpirazol,
 1-[4-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-imidazol,
 1-[4-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-1,2,4-triazol,
 1-[4-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-pirrol,

1-[4-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-4-etoxi-
-karbonil-pirazol,
1-[4-(4-difenil-metil-1-piperazinil)-butil]-pirazol.

3. Eljárás az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

a) egy (IIa) vagy (IIb) általános képletű vegyületet, a képletben

R_1 , R_2 és n jelentése a fenti,

A jelentése halogénatom, vagy valamely reakcióképes csoport, így tozil-oxi-csoport vagy mezil-oxi-csoport, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

X, Y, Z és W jelentése a fenti,

vagy

b) egy (IIa) általános képletű vegyületet, a képletben A jelentése aminocsoport,

2,5-dimetoxi-tetrahidrofuránnal reagáltatunk, vagy

c) egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti,

egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

X, Y, Z, W és n jelentése a fenti,

B jelentése halogénatom, vagy valamely reakcióképes csoport, így tozil-oxi-csoport vagy mezil-oxi-csoport.

4. Eljárás az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és farmakológiailag alkalmazható sói antihisztaminként történő alkalmazására.

5. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy legalább egy 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatban alkalmazható sóját tartalmazza gyógyszerészeti hordozóanyagok mellett.

6. Eljárás hisztamin által okozott különböző allergiás betegségek megelőzésére és kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatban alkalmazható sóját alkalmazzuk.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.


2 l. sz. 10. sz.



2512/41

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

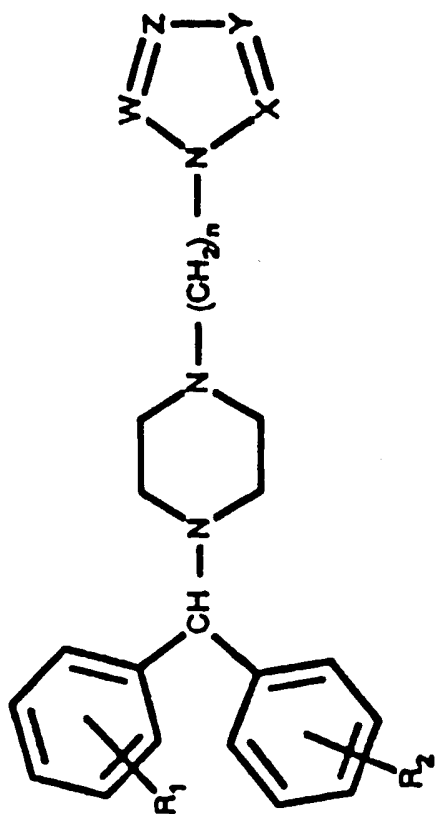
2004.04.01

58319--

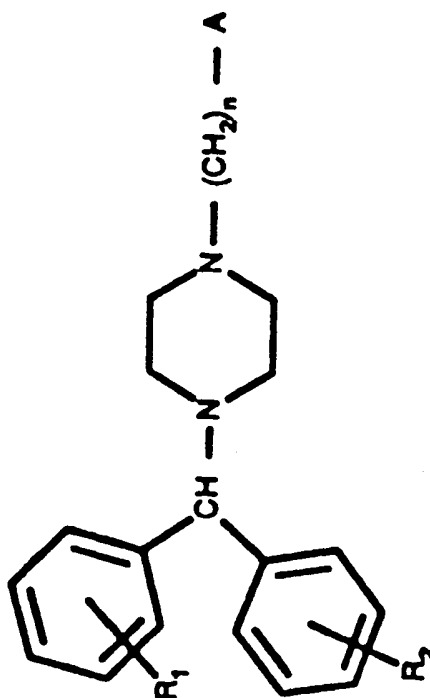
2/1

(I)

(I)

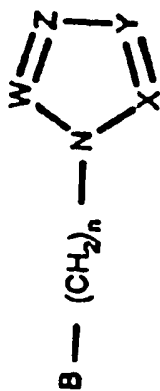
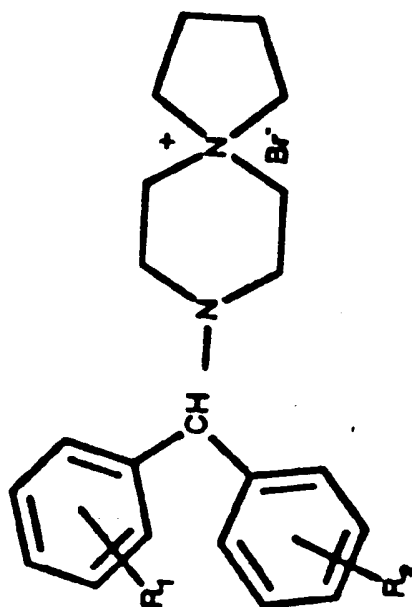


IIa

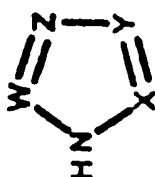


V

IIb



III



IV

