

3778/91

55.433/SZE

22345

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

60482

Eljónás Szubsztituált N-benzoil-N'-(2-fenil-etil)-piperazin-
-származékok és e vegyületek tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

Ciba-Geigy Ag, BÄZEL, SVÁJC

A bejelentés napja: 1991. 12. 03.

Elsőbbsége: 1990. 12. 05. (3838/90-2), SVÁJC

K I V O N A T

(tárgya eljónás)
A találmány az (I) általános képletű N-benzoil-N'-(2-fenil-
etil)-piperazinok ~~és~~ ^{előállítására} és azok sóira vonatkozik, amelyek fájdalom
csillapító hatásúak és gyógyszerek analgetikus aktív komponense-
iként használhatók fel. Az (I) általános képletben ~~(szereplő R₁)~~

R₁ jelentése hidrogénatom, alacsonyabb szénatomszámú
alkil, alkanoil, alkoxikarbonil vagy alacsonyabb szén-
atomszámú alkeniloxikarbonil vagy fenoxikarbonil vagy
fenil-alkoxikarbonil-csoport, amely szubsztituátlan
vagy alacsony szénatomszámú alkil csoporttal, alkoxi-
csoporttal, legfeljebb 35-ös rendszámú halogén cso-
porttal, trifluormetil-, nitro- és/vagy amino-csoport-
tal szubsztituált;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy olyan alacsonyabb szén-
atomszámú alkilcsoport, amely szénláncá nitrogénatomot
tartalmaz;

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
alacsonyabb szénatomszámú alkil csoport vagy legfeljebb
35-ös rendszámú halogénatom; és

R₅ jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom

3778/91

60482



A

55.433/SZE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

NSZ05 CO7D 295/192
AGIK 31/495

Eljörde

Szubsztituált N-benzoil-N'-(2-fenil-etil)-piperazin-

-származékok és e vegyületek hatékony
gyógy szerkezetek elállítására

Ciba-Geigy Ag, BÁZEL, SVÁJC

Feltalálók:

dr. FERRINI Pier Giorgio, BINNINGEN,

dr. BURCKHARDT Peter, BÁZEL,

SVÁJC

A bejelentés napja: 1991. 12. 03.

Elsőbbsége: 1990. 12. 05. (3838/90-2),

SVÁJC

A találmány az I általános képletű N-benzoil-N'-/2-fenil-etil/-piperazinokra vonatkozik, amely képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, alacsonyabb szénatomszámú alkil alkanoil, alkoxikarbonil vagy alacsonyabb szénatomszámú alkeniloxikarbonil vagy fenoxikarbonil vagy fenil-alkoxikarbonil csoport, amely szubsztituálatlan vagy alacsony szénatomszámú alkil csoporttal, alkoxi csoporttal, legfeljebb 35-ös rendszámú halogén csoporttal, trifluormetil-, nitro- és/vagy amino-csoporttal szubsztituált;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy olyan alacsonyabb szénatomszámú alkil csoport, amely szénláncá nitrogénatomot tartalmaz;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alacsonyabb szénatomszámú alkil vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és

/a/ R_1 jelentése acetil és R_2 hidrogénatomot jelent vagy

/b/ R_1 és R_2 jelentése egyaránt metil csoport

az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő.

A találmány tárgyát képezik továbbá a fenti vegyületek sói, a vegyületek előállítási eljárásai, az azokat tartalmazó gyógyszerkeverékek és azok gyógyszerek aktív hatóanyagaiként történő felhasználása.

Az olyan alacsonyabb szénatomszámú alkil csoportok köré-

re, amelyek szénláncá nitrogénatomot tartalmaz, példa az N-mono- vagy N,N'-dialkilamino-alkil csoport.

Az előzőekben és a továbbiakban egyaránt az alacsonyabb szénatomszámú gyökök és vegyületek fogalma alatt a 7 és annál kevesebb, előnyösen legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó gyököket és vegyületeket értjük.

Az alacsonyabb szénatomszámú alkil csoportokra példaként említett C_1-C_7 , előnyösen C_1-C_4 alkil csoport különösen metil vagy másodszorban etil, propil, izopropil vagy butil csoport lehet, de lehet éppúgy izobutil, szekunder- és tercier-butil csoport is, a C_5-C_7 alkil csoportok közül pedig a pentil, hexil vagy heptil csoport.

Az alacsonyabb szénatomszámú alkanoilok körébe a C_1-C_7 alkanoilok, előnyösen a C_2-C_7 alkanoilok, mint például a formil, acetil, propionil, butiril, izobutiril vagy valeroil csoportok tartoznak.

Az alacsonyabb szénatomszámú alkoxikarbonilok körébe a C_1-C_7 alkoxikarbonilok, előnyösen a C_1-C_4 alkoxikarbonilok, mint például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy tercier-butoxi-karbonil csoportok tartoznak, de éppúgy alkalmasak az izobutoxi-, szekunder-butoxi- vagy butoxi-karbonilok, a C_5-C_7 alkoxikarbonil csoportok közül pedig a pentiloxi-, hexiloxi- vagy heptiloxi-karbonilok is.

Az alacsonyabb szénatomszámú alkeniloxikarbonilok körébe a C_2-C_7 alkeniloxikarbonilok, előnyösen a C_3-C_5 alkeniloxikarbonilok, mint például alliloxi- vagy metalliloxi-karbonil

csoportok tartoznak, de éppúgy alkalmasak a buteniloxi-, penteniloxi- vagy hexeniloxi-karbonil csoportok is.

Az alacsonyabb szénatomszámú fenilalkoxikarbonilok körébe a fenil- C_1-C_7 alkoxikarbonilok, előnyösen a fenil- C_1-C_4 -alkoxikarbonilok, mint például a benziloxikarbonil, 1- vagy 2-feniletokikarbonil, 3-fenilpropoxikarbonil vagy 4-fenilbutoxikarbonil csoportok tartoznak, de éppúgy alkalmasak a fenil- C_5-C_7 alkoxikarbonil csoportok is.

Az alacsony szénatomszámú alkil csoportokat tartalmazó N-mono- vagy N,N -dialkilamin -alkil csoporton belül az N-mono- vagy N,N -dialkilamin csoport főleg az α -helyzetnél magasabb helyzetű szénatomhoz kapcsolódik; ide tartoznak például az N- C_1-C_4 alkilamin - C_2-C_7 alkilok, olyanok mint a 2-metilamin-etil, 2-etilamin-etil, 3-metilamin-propil, 3-etilamin-propil vagy 4-metilamin-butyl vagy különösen az N,N -di- C_1-C_4 alkilamin - C_1-C_7 alkilok, olyanok mint a 2-dimetilamin-etil, 2-diethylamin-etil, 3-dimetilamin-propil vagy 4-dimetilamin-butyl.

A 35-ös vagy annál kisebb rendszámú halogénatomok közé tartoznak a klór, a fluor és a bróm.

Az I általános képletű vegyületek sói alatt főleg azok savaddíciós sóit értjük, például azok megfelelő ásványi savakkal - így halogénhidrogén savakkal, kénsavval vagy foszorsavval - képezett, gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóit - kloridjait, bromidjait, szulfátjait, hidrogénszulfátjait vagy foszfátjait. Ehhez hasonlóan sóképzésre fel-

használhatók a megfelelő alifás vagy aromás szulfonsavak vagy N-szubsztituált szulfaminsavak, és ennek megfelelően metánszulfonátok, benzénszulfonátok, p-toluénszulfonátok vagy N-ciklohexilszulfaminátok /ciklamátok/ keletkeznek; vagy pedig erős szerves savakat, úgy mint alacsonyabb szénatomszámú egyenes láncú telített karbonsavakat vagy telített vagy telítetlen alifás dikarbonsavakat - ez utóbbiak lehetnek hidroxilezettek - alkalmazunk, és például acetátokat, oxalátokat, malonátokat, maleinátokat, fumarátokat, maleátokat, tartarátokat vagy citrátokat állítunk elő.

Izolálási és tisztítási célokra gyógyszerészeti szempontból nem megfelelő sók is alkalmasak, de gyógyászati célokra kizárólag nem toxikus sók elfogadhatóak, ezért ezeket a sókat részesítjük előnyben.

Az I általános képlet szerinti vegyületek és azok gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói értékes gyógyszer-tulajdonságokkal rendelkeznek. Főként jelentős analgetikai hatással bírnak. Az analgetikai aktivitásuk például oly módon demonstrálható, hogy az Agent and Actions 23,29-31 /1988/ referátumban foglaltak szerint egerekben fenil-p-benzokinonnal indukált kínzó fájdalmat szájon át adva 0,1 mg/kg és a fölötti mennyiségben megszüntette, továbbá a patkányban a Pain Res. and Therap. 1,517 /1976/ referátum alapján kísérletileg ecetsavval előidézett vonagló fájdalmat szájon át beadva hasonlóképpen 0,1 mg/kg vagy a fölötti mennyiségben meggátolta.

Az I általános képlet szerinti vegyületek és azok gyógyszerészetileg elfogadható sói ennek megfelelően különböző

egyedek fájdalmainak kezelésére szolgáló gyógyszerek analgetikusan aktív komponenseként, különösen perifériás analgetikumként használhatók fel.

Ezen túlmenően az I általános képletű vegyületek és azok gyógyszerészetileg elfogadott sói jelentős gátló hatást fejtenek ki az interkulin-1 /IL-1/ bioszintézisére. Az IL-1 a gyulladást okozó proteinek osztályába tartozik és fontos szerepet játszik például a prosztaglandinok szintézisében, a rostsövetek, synoviális sejtek és chondrocyták által végrehajtott neutrális proteáz szintézisben, az endotheliális sejtek aktiválásában és további gyulladást okozó cytokinok, mint például az α -tumor necrosis faktor /TNF/ és az interkulin-6 /IL-6/, aktiválásában. Továbbá csont reszorpciót stimulál, szabályozza a melegvérű állatok testhőmérsékletét és többek között szabályozza a lymphocyták fejlődését, aktiválását, differenciálódását és proliferációját. Az I általános képlet szerinti vegyületeknek és azok gyógyszerészetileg elfogadott sóinak gyógyászati szempontból különösen jelentős az IL-1, TNF és IL-6 bioszintézisére gyakorolt gátló hatása. Ez a hatás in vitro például oly módon igazolható, hogy C. Rordorf-Adams és társa által a Drugs Exptl. Clin. Res. XV, 355-62 /1989/ irodalmi helyen publikáltak szerint körülbelül $1\mu\text{mol}$ és a fölötti mennyiséghez lipopolyszaccharidok által stimulált emberi monocytákat használunk fel. Hatása in vivo pedig oly módon bizonyítható, hogy egérnek szájon át közepes hatásos adagban /ED₅₀/, kb. 1-15 mg/kg mennyiségben adagol-

juk ezáltal meggátolva az LPS indukálta szerum amyloid P /SAP/ képződést, továbbá patkánynak szájon át közepes hatásos adagban /ED₅₀/, kb. 0,05-3,5 mg/kg mennyiségben adagoljuk ily módon csökkentve az LPS által mesterségesen indukált lázat.

Mindezen tulajdonságok következtében az I általános képletű vegyületek és azok gyógyszerészetileg elfogadott sói kiválóan alkalmasak a monocyta vagy macrophage sejtek általi IL-1 túltermelés okozta vagy amiatt súlyosbodó rendellenességek, így ízületi gyulladásos és degeneratív megbetegedések, gyógykezelésére; például rheumatoid arthritis, osteoarthrosis, psoriasisos vagy infectiosus arthritis, Reiter féle szindróma, köszvény és traumás arthritis és egyéb akut vagy krónikus gyulladások, mint például gyulladásos gyomor rendellenességek, meningitis, bőrbetegségek, mint psoriasis, Pemphigus vulgaris és ahhoz hasonló, allergiás bőr reakciók és autoimmun betegségek, mint a diabetes /1 típus/ és thyroiditis esetén alkalmazható eredményesen.

A találmány az I általános képletű vegyületek közül például azokra vonatkozik, amelyek esetében a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, alacsonyabb szénatomszámú alkil vagy alkanoil csoport;

R₂ jelentése hidrogénatom, alacsonyabb szénatomszámú alkil csoport vagy alacsonyabb szénatomszámú alkil csoportokat tartalmazó N-mono- vagy N,N -dialkilamin -alkil csoport;

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, ala-

csonyabb szénatomszámú alkil vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és

/a/ R_1 jelentése acetyl és R_2 hidrogénatomot jelent vagy

/b/ R_1 és R_2 jelentése egyaránt metil csoport,

az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő.

A találmány tárgyát képezik továbbá azok sói.

A találmány az I általános képletű vegyületek közül különösen azokra vonatkozik, amelyek esetében a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, mint például metil- vagy etil csoport, C_2-C_7 alkanoil, mint például acetyl, propionil vagy valeroil csoport, C_1-C_7 alkoxikarbonil, előnyösen C_1-C_4 alkoxikarbonil, mint például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy terciér-butoxikarbonil csoport, vagy C_2-C_7 alkeniloxikarbonil, előnyösen C_3-C_5 alkeniloxikarbonil, mint például alliloxi- vagy metalliloxi-karbonil csoport vagy fenoxikarbonil csoport vagy fenil- C_1-C_7 alkoxikarbonil, előnyösen fenil- C_1-C_4 alkoxikarbonil csoport, amely szubsztituátlan vagy alacsony szénatomszámú alkil csoporttal, alkoxi csoporttal, legfeljebb 35-ös rendszámú halogénnel, trifluor-metil-, nitro- és/vagy amino-csoporttal szubsztituált, mint például benziloxi-karbonil, 1- vagy 2- feniletoxi-karbonil, 3-fenilpropoxi-karbonil vagy 4-fenilbutoxi-karbonil csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, mint például metil- vagy etil csoport, $N-C_1-C_4$ alkil-amin $-C_2-C_7$ alkil, mint például 2-metilamin-etil, 2-etilamin-etil, 3-metilamin-propil, 3-etilamin-propil vagy 4-metilamin-butyl csoport vagy különösen N,N -di- C_1-C_4 alkilamin $-C_1-C_7$ alkil, mint például 2-dimetilamin-etil, 2-dietilamin-etil, 3-dimetilamin-propil vagy 4-dimetilamin-butyl;

az R_3 és R_4 gyökök egyike hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, mint például metil csoport vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például fluor vagy klór és a másik hidrogénatom; és R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például fluor, klór vagy bróm,

azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és

/a/ R_1 jelentése acetyl és R_2 hidrogénatomot jelent vagy

/b/ R_1 és R_2 jelentése egyaránt metil csoport,

az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő, valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

A találmány az I általános képletű vegyületek közül főképpen például azokra vonatkozik, amelyek esetében a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, mint például metil vagy etil csoport vagy C_2-C_7 alkanoil, mint például acetyl, propionil vagy valeroil csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, mint például metil vagy etil csoport;

az R_3 és R_4 gyökök egyike hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, mint például metil csoport vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például fluor vagy klór és a másik hidrogénatom; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például fluor, klór vagy bróm,

azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és

/a/ R_1 jelentése acetyl és R_2 hidrogénatomot jelent vagy

/b/ R_1 és R_2 jelentése egyaránt metil csoport,

az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő, valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

A találmány az I általános képletű vegyületek közül legfőképpen azokra vonatkozik, amelyek esetében a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, C_2-C_7 alkanoil, mint például acetyl, propionil vagy valeroil csoport, C_1-C_4 alkoxikarbonil, mint például etoxikarbonil csoport, C_3-C_5 alkeniloxikarbonil, mint például alliloxikarbonil csoport, fenoxikarbonil csoport vagy fenil- C_1-C_4 alkoxikarbonil, mint például benziloxikarbonil csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, mint például metil vagy etil csoport vagy N,N'-di- C_1-C_4 alkilamin - C_1-C_7 alkil, mint például 2-dimetilamin-etil, 2-dietilamin-etil, 3-dimetilamin-propil vagy 4-dimetilamin-butyl csoport;

az R_3 és R_4 gyökök egyike hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, mint

például metil csoport vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például fluor vagy klór és a másik hidrogénatom; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például fluor, klór vagy bróm,

azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetil csoport és R_2 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő, valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

Különösen érdekesek azok az I általános képletű találmány szerinti vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése C_1 - C_4 alkanoil, mint például acetil vagy propionil csoport, és

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1 - C_4 alkil, mint például metil vagy etil csoport; vagy pedig

R_1 és R_2 egyaránt hidrogénatomot jelent;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy C_1 - C_4 alkil, mint például metil csoport, és

R_4 jelentése hidrogénatom; vagy pedig

R_3 jelentése hidrogénatom, és

R_4 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például klór vagy bróm; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például fluor, klór vagy bróm,

azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyü-

letekben, ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetyl csoport és R_2 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő, valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

Leginkább érdekesek azok az I általános képletű találmány szerinti vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkanoil, mint például acetyl vagy propionil csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 jelentése C_1-C_4 alkil, mint például metil csoport, és

R_4 jelentése hidrogénatom; vagy pedig

R_3 jelentése hidrogénatom, és

R_4 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például klór vagy bróm; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például fluor, klór vagy bróm,

azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetyl csoport és R_2 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő, valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

Egyfelől a találmány az I általános képletű vegyületek közül előnyösen azokra vonatkozik, amelyek képletében

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil, mint például metil vagy etil csoport;

az R_3 és R_4 gyökök egyike hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, mint például metil csoport vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például fluor vagy klór és a másik hidrogénatom; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például fluor, klór vagy bróm,

valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

Másfelől a találmány az I általános képletű vegyületek közül előnyösen azokra vonatkozik, amelyek képletében

R_1 jelentése C_2-C_7 alkanoil, mint például acetyl, propionil vagy valeroil;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil, mint például metil vagy etil csoport;

R_3 jelentése hidrogénatom;

R_4 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például klór; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, mint például klór vagy bróm,

azzala kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetyl csoport és R_2 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő, valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

Egyrészt a találmány az I általános képletű vegyületek közül különösen azokra vonatkozik, amelyek képletében

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil, mint például metil vagy etil csoport;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil, mint például metil csoport;

R_4 jelentése hidrogénatom, fluor-, vagy klóratom;

R_5 jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

Másrészt a találmány az I általános képletű vegyületek közül különösen azokra vonatkozik, amelyek képletében

R_1 jelentése C_2-C_7 alkanoil, mint például acetil, propionil vagy valeroil csoport vagy fenil- C_1-C_4 alkoxikarbonil, mint például benziloxikarbonil csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, mint például metil vagy etil csoport vagy N,N'-di- C_1-C_4 alkilamin - C_1-C_7 alkil, mint például 2-dimetilamin-etil csoport;

R_3 és R_4 jelentése egyaránt hidrogénatom; és

R_5 jelentése klóratom,

azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetil csoport és R_2 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő, valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

A találmány az I általános képletű vegyületek közül legfőképpen azokra vonatkozik, amelyek esetében a képletben

R_1 jelentése C_2-C_7 alkanoil, mint például acetil, propi-

onil vagy valeroil csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil, mint például metil vagy etil csoport;

R_3 és R_4 jelentése egyaránt hidrogénatom; és

R_5 jelentése klóratom,

azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetyl csoport és R_5 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő, valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

A találmány az I általános képletű vegyületek közül leginkább azokra vonatkozik, amelyek esetében a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy másodsorban C_1-C_4 alkil, mint például metil vagy etil csoport;

R_3 jelentése hidrogénatom és R_4 jelentése fluor- vagy klóratom vagy pedig

R_3 jelentése metilcsoport és R_4 jelentése hidrogénatom; és

R_5 jelentése fluor-, klór- vagy brómatom,

valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

A találmány az I általános képletű vegyületek közül specialisan azokra vonatkozik, amelyek a megadott példákban szerepelnek, valamint azok sói, különösen azok gyógyszerészetileg elfogadott sói.

Az I általános képletű vegyületek előállítási eljárása

lényegében ismert eljárásokon alapul és a következő eljárás-
változatokról van szó:

- /a/ A II általános képletű vegyületet, mely képletben X_1 jelentése karboxi vagy funkcionálisan átalakított reaktív karboxi csoport, vagy annak sóját a III általános képletű vegyülettel, mely képletben X_2 jelentése hidrogénatom vagy egy aminosvédő csoport, reagáltatjuk; vagy
- /b/ a IV általános képletű vegyületet, vagy annak sóját az V általános képletű vegyülettel, mely képletben X_3 jelentése hidroxicsoporthoz vagy reaktív észterezett hidroxicsoporthoz, reagáltatjuk; vagy
- /c/ a VI általános képletű vegyületet, mely képletben az X_4 és X_5 gyökök közül legalább az egyik hidrogénatom és a másik csoport $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-X_3$, ahol az X_3 jelentése hidroxicsoporthoz vagy reaktív észterezett hidroxicsoporthoz, ciklizáljuk; vagy
- /d/ a VII általános képletű vegyületet oxidáljuk, amely képletben Y az a csoport, amely karboxil csoporttá oxidálható;

és kívánt esetben az eljárásnak megfelelően kapott vegyületet az adott eljárással vagy más eltérő módszerrel egy attól különböző I általános képletű vegyületté alakítjuk; az eljárás szerint kapott izomerek keverékéből álló elegyből a vegyületet elválasztjuk; az eljárás során nyert szabad vegyületet sóvá alakítjuk és/vagy az eljárás szerint előállított só az

I általános képletnek megfelelő szabad vegyületté vagy egy másik sóvá alakítjuk.

Az előzőekben és az ezt követően ismertetett reakciókat lényegében ismert módon hajtjuk végre, például oldószer nélkül vagy szokásos módon egy alkalmas oldószer vagy hígító-szer vagy azok keverékének a jelenlétében, és kívánt esetben hűtéssel, szobahőmérsékleten vagy fűtéssel, például -78°C -tól a reakcióközeg forráspontjáig terjedő hőmérséklet határok között, előnyösen -10°C és körülbelül 150°C között, és amennyiben szükséges zárt edényben, nyomás alatt, inert gáz-atmoszférában és/vagy vízmentes körülmények között.

Savaddíciós sók képzésekor a kiindulási anyagok bázikus centrumát például az előzőekben az I általános képletű vegyületek sói kapcsán említett savakkal reagáltathatjuk, míg a II általános képletű vegyületek esetén, ahol X_1 karboxi csoportot jelent, a sókat bázisokkal képezhetjük.

A bázisokkal képzett sók közül megfelelőek például az alkáli vagy alkáli földfém sók, így például a nátrium, kálium vagy magnézium sók, a gyógyszerészetileg elfogadott átmeneti fém sók, mint a cink és réz sók, az ammóniával vagy szerves aminokkal, úgy mint mono-, di- vagy trihidroxi- C_1 - C_7 alkilaminokkal, hidroxi- C_1 - C_7 alkil- C_1 - C_7 alkilaminokkal vagy polihidroxi- C_4 - C_7 -alkilaminokkal és gyűrűs aminokkal képezett sók. A gyűrűs aminok körére példa a morfolin, a tiomorfolin, a piperidin vagy a pirrolidin. A megfelelő mono- C_1 - C_7 alkilaminok körébe tartozik például az etilamin vagy a tercier-butilamin, a megfelelő

di- C_1-C_7 alkilaminok közül például a dietilamint vagy a diizopropilamint említjük, míg a megfelelő tri- C_1-C_7 alkilaminok sorába például a trimetilamin vagy a trietilamin tartozik. A hidroxi- C_1-C_7 alkilaminok közül alkalmasak például a mono-, di- és trietanolaminok; a hidroxi- C_1-C_7 alkil- C_1-C_7 alkilaminok közül pedig például az N,N-dimetilamin - vagy az N,N-dietilamin - etanol, valamint a polihidroxi- C_6 alkilaminok közül például a glükózamin felel meg e célra.

A funkcionálisan módosított reaktív X_1 karboxi csoportok körébe tartoznak például az észterezett, különösen anhidridekkel vagy amidokkal észterezett karboxi csoportok.

Az észterezett karboxi csoportok körébe tartozik például a helyettesítetlen vagy helyettesített C_1-C_7 alkoxikarbonil, például az etoxikarbonil, előnyösebbek azonban a reaktív módon észterezett karboxi csoportok, így például a viniloxikarbonilok, amelyek tetszőleges módon tovább aktiválhatók. A viniloxi-karbonilok közül megemlítjük például a C_1-C_7 alkoxi csoporttal vagy pedig a helyettesített vagy helyettesítetlen karbamoil csoportokkal aktivált viniloxi-karbonilokat. Ide tartozik az 1- C_1-C_7 alkoxi-, például 1-etoxi-viniloxikarbonil vagy a 2-/N- C_1-C_7 alkilkarbamoil/-, például 2-/N-etilkarbamoil/-viniloxikarbonil csoport. A reaktív módon észterezett karboxi csoportok közé tartoznak a helyettesítetlen vagy a nitrocsoporttal, halogénatommal, C_1-C_7 alkánszulfonsav csoporttal vagy fenilazo csoporttal helyettesített fenoxi- vagy tiofenoxi-karbonilok. Ilyen például a 4-nitro-, 2,4,5-triklór -,

pentaklór -, 4-metilszulfonil-, 4-fenilazo-fenoxikarbonil, a tiofenoxi-, vagy a 4-nitro-tiofenoxikarbonil. A reaktív észterezett karboxi csoportok körébe tartozik még a hasonlóképpen aktivált, például ciano- vagy szabad vagy észterezett karboxi csoporttal szubsztituált metoxikarbonil, különösen a cianometoxikarbonil csoport. Reaktív észterezett karboxi csoportok szintén lehetnek 1,1- vagy 1,3-diszubsztituált-2-izoureidokarbonil, így az 1,1-dialkil-, 1,1-diaril- vagy 1,1-diaril- C_1-C_7 alkil-2-izoureidokarbonil, például az 1,1-dietil-, 1,1-difenil- vagy 1,1-dibenzil-2-izoureidokarbonil csoportok; vagy 1,3-dicikloalkil-2-izoureidokarbonil, például 1,3-diciklohexil-2-izoureidokarbonil csoportok; vagy $N-C_2-C_7$ alkilénaminooxikarbonil, például N-piperidiniloxikarbonil és N-imidooxikarbonil, például N-szukcinimido- vagy N-ftálimidooxikarbonil csoportok.

Savanhidridekkel észterezett karboxi csoportok alatt például olyan egyenes vagy elágazó szénláncú C_1-C_7 alkoxikarboniloxikarbonilokat értünk, mint például az etoxi- vagy izobutoxikarboniloxi-karbonilok. Idetartoznak a halokarbonilok, mint például a klórkarbonilok, az azidokarbonilok, a halofoszforiloxi-karbonilok, mint például a diklórfoszforiloxi-karbonil, vagy a helyettesítetlen vagy például halogénnel vagy aril csoporttal helyettesített C_1-C_7 alkanoiloxikarbonilok, mint például a pivalliloxi-, trifluor-acetiloxi- vagy fenilacetoxi-karbonil.

A savamidokkal észterezett reaktív karboxi csoportok közé tartoznak például a helyettesítetlen vagy például C_1-C_7 alkil csoporttal helyettesített 1-imidazolilkarbonil vagy 1-pirazolil-

karbonil, mint például a 3,5-dimetilpirazolilkarbonil csoportok.

Az X_2 aminvédő csoportok körébe tartoznak például az acil csoportok, mint például a C_1-C_7 alkanoil, például az acetil vagy formil csoportok, a halokarbonilok, például a klórkarbonil, továbbá a helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroaril-szulfonil csoportok, mint például a 2-piridil- vagy 2-nitrofenil-szulfonil csoportok.

Az előzőekben és a leírás további részében ismertetett eljárások során a reaktív észterezett hidroxil csoport fogalma alatt - amilyen például az X_3 csoport -, hacsak külön másképpen nem definiáljuk, főképpen erős ásvány savakkal vagy szerves szulfonsavakkal észterezett hidroxil csoportot értünk, azaz például halogént, mint például klórt, brómot vagy jódot; szulfoniloxi, mint például hidroxiszulfoniloxi, haloszulfoniloxi, például fluorszulfoniloxi csoportot; helyettesítetlen vagy például halogénnel helyettesített C_1-C_7 alkánszulfoniloxi, például metán- vagy trifluor-metán-szulfoniloxi csoportot; C_3-C_7 cikloalkánszulfoniloxi, például ciklohexánszulfoniloxi csoportot; vagy pedig helyettesítetlen vagy például C_1-C_7 alkil csoporttal vagy halogénatommal helyettesített benzénszulfoniloxi, például p-brómfenil- vagy p-toluén szulfoniloxi csoportot.

Amennyiben például az előzőekben és az ezt követően ismertetett reakciók során bázisok kerülnek felhasználásra, hacsak ettől eltérően nem definiáljuk, e célra például az alkálifém hidroxidok, hidridek, amidok, alkanolátok, karbonátok, trifenil-metilidének, a di- C_1-C_7 alkilamidok, az amin - C_1-C_7 alkil-

amidok vagy C_1-C_7 alkil-szililamidok, a naftalinamidok, a C_1-C_7 alkilamidok, a bázisos heterociklusok, az ammonium-hidroxid és a gyűrűs aminok alkalmasak. Példaként említhető a litium-hidroxid, a nátrium-hidroxid, -hidrid, -amid vagy -etoxid, a kálium-tercier-butoxid vagy -karbonát, a litium-trifenil-metil- vagy diizopropil-amid, a kálium-3-/amin -propil/-amid, a kálium-bisz/trimetilszilil/-amid, a dimetil-aminonaftalin, a di- vagy tri-etilamin, a piridin, a benzil-trimetil-ammonium-hidroxid, az 1,5-diazabicyclo/4.3.0/non-5-en /DBN/ és az 1,8-diazabicyclo/5.4.0/undeka-7-en /DBU/.

/a/ eljárásváltozat

Az eljárás szerinti N-acilezési reakciót lényegében ismert módon, szükség szerint kondenzálószer, különösen bázikus kondenzálószer jelenlétében hajtjuk végre. E célra alkalmas bázisok például a fent felsoroltak. Gyakran elegendő magának a III általános képletű vegyületeknek a lúgossága.

Amennyiben X_1 jelentése karboxi csoport, első lépésben például a megfelelő ammónium sók keletkeznek, amelyeket melegítéssel vagy egy arra alkalmas dehidratáló szerrel /mint kondenzáló szerrel/ dehidratálunk. Dehidratálószerként például karbodiimideket, például N,N'-dialkil- vagy N,N'-dicikloalkil-karbodiimideket, N,N'-dietil-, N,N'-diizopropil- vagy N,N'-diciklohexil-karbodiimidet alkalmazunk előnyösen N-hidroxi-szukcinimid vagy helyettesítetlen vagy például halogénatommal, alacsonyabb szénatomszámú alkoxi vagy alkil csoporttal helyettesített 1-hidroxi-benzotriazol vagy N-hidroxi-5-norbornen-2,3-di-

karboxiamid és N,N-karbonil-diimidazol hozzáadásával. Amennyiben karbodiimideket használunk, megfelelő köztitermékként 1-izoureidokarbonil vegyületek keletkezhetnek. Vizmegkötő kondenzálószerökként felhasználhatók még az N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolin, foszforil-ciánamidok vagy azidok, mint például dietilfoszforil ciánamid vagy difenilfoszforil azid, trifenilfoszfin-diszulfid vagy 1-alkil-2-halogenopiperidinium-halogenidek, mint például az 1-metil-2-klór - piridinium-jodid.

Az ebben az eljárás változatban felhasznált kiindulási anyagok közül egynéhány ismert illetve azokat önmagukban ismert eljárások szerint lehet előállítani.

Az olyan II általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X_1 jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen C_1-C_7 alkoxikarbonil csoport, kiindulási anyagként magától értetődően a szabad savat [X_1 =karboxi csoport esetén/ vagy egy savanhidridet /például X_1 =halokarbonil csoport esetén/ használhatunk fel, és azokat például a megfelelő alkohollal reagáltatjuk, szükség szerint a megfelelő reaktív formában, például C_1-C_7 alkil-halogenid alakjában alkalmazva azokat.

A II általános képletű vegyületek közül azokat, ahol X_1 jelentése tetszés szerinti módon járulékosan aktivált viniloxikarbonil csoport, egy C_1-C_7 alkilészter vinilacetáttal történő átészterezésével /aktivált vinilészter eljárás/, a II általános képletű vegyület szabad sav alakjának alacsony szénatom-számú alkoxi-acetilénnel való reakciójával /például etoxi-ace-

acetilén eljárás/ vagy a Woodward eljárás analógiájára egy 1,2-oxazólium sóval állíthatjuk elő például.

A helyettesített vagy helyettesítetlen fenoxi- vagy tiofenoxikarbonil csoportot tartalmazó II általános képletű vegyületeket például oly módon lehet előállítani, hogy a szabad savat kiindulási anyagként használva a karbodiimid eljárás szerint a megfelelő fenollal vagy tiofenollal reagáltatjuk.

Hasonlóképpen a II általános képletű vegyületek szabad sav formáját használva kiindulási anyagként tudjuk előállítani az olyan II általános képletű vegyületeket, ahol az X_1 jelentése aktivált metoxikarbonil vagy 1,1- vagy 1,3-diszubsztituált 2-izoureidokarbonil, méghozzá például azok halogén -acetonitrillel, mint például klór -acetonitrillel, /cianometil észter eljárás/, vagy karbodiimiddel vagy ciánamiddal /karbodiimid vagy ciánamid eljárás/ történő reagáltatásával.

Az $N-C_2-C_7$ alkilénaminooxi-karbonil és N-imidooxi-karbonil csoportot tartalmazó II általános képletű vegyületeket például oly módon lehet előállítani, hogy a II képlet szerinti szabad savat a megfelelő N-hidroxidokkal karbodiimidek felhasználása mellett, az aktivált N-hidroxi észterező eljárásnak megfelelően reagáltatjuk.

A II általános képletű vegyületek közül azokat, ahol X_1 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú C_1-C_7 alkoxikarboniloxi-karbonil, halogén -foszforiloxikarbonil vagy helyettesített vagy helyettesítetlen C_1-C_7 alkanoiloxikarbonil csoport, például kiindulási anyagként a II képlet szerinti szabad savat felhasználva

oly módon lehet előállítani, hogy azt a megfelelő halogeniddel, mint például egy helyettesített vagy helyettesítetlen C_1-C_7 alkilkarbonilsav-halogeniddel /vegyes O-karbonilsav anhidrid eljárás/, foszfor-oxihalogeniddel /például foszfor-oxihalogenid eljárás/ vagy pedig helyettesített vagy helyettesítetlen C_1-C_7 alkanoil-halogeniddel /vegyes karboxilsav halogenid eljárás/ reagáltatjuk.

A II általános képlet szerinti azidokarbonil vegyületek például a megfelelő hidrazinok salétromos savval történő kezelésével állíthatók elő /azid eljárás/.

A II általános képletű vegyületek közül azokat, ahol X_1 jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen 1-imidazolilkarbonil vagy 1-pirazolilkarbonil csoport, oly módon állítjuk elő, hogy a II képlet szerinti savat például di-/1-imidazolil/-karbolillal /imidazolid eljárás/ vagy az alkalmas hidraziddal, például egy megfelelő 1,3-diketonnal /pirazolid eljárás/ reagáltatjuk.

/b/ eljárásváltozat

Az X_3 gyök jelentése különösen reaktív észterezett hidroxicsoporth, előnyösen halogénatom, mint például klóratom.

Az eljárás szerinti N-alkilezési reakciót lényegében ismert módon, szükség szerint egy bázis, például az előzőekben felsorolt bázisok valamelyikének jelenlétében hajtjuk végre.

Az ebben az eljárásváltozatban felhasznált kiindulási anyagok közül egynéhány ismert, illetve azokat önmagukban ismert eljárások szerint lehet előállítani.

A IV általános képletű kiindulási vegyületet például a II általános képletű vegyületnek, mely képletben X_1 jelentése karboxi vagy funkcionálisan átalakított reaktív karboxi csoport - ahogyan azt az /a/ eljárásváltozat ismertetésekor megadtuk -, vagy sójának egy IVa általános képletű vegyülettel, mely képletben Z_1 jelentése hidrogénatom vagy egy aminvédő csoport, mint például benzil csoport, vagy annak sójával történő reagáltatásával állítjuk elő, és kívánt esetben az aminvédő csoportot, például benzil csoportot hagyományos hidrolízis útján eltávolítjuk.

/c/ eljárásváltozat

Az eljárás szerinti ciklizációt /intramolekuláris N-alkilezést/ lényegében ismert módon, szükség szerint kondenzálószer, különösen bázikus kondenzálószer jelenlétében hajtjuk végre. E célra alkalmas bázisok például az előzőekben felsoroltak.

X_3 jelentése ez esetben különösen reaktív észterezett hidroxicsoprot.

A kiindulási anyagot lényegében önmagában ismert módon lehet előállítani. Például a II általános képletű vegyületet, amely képletében X_1 jelentése karboxi vagy funkcionálisan átalakított reaktív karboxi csoport, vagy annak sóját használjuk kiindulási anyagként és első lépésben az /a/ eljárásváltozat analógiájára egy VIb általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. Majd a keletkező vegyületet egy következő reakciólépésben az $X_3-CH_2-CH_2-CH_2-X_3$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk a /b/ eljárásváltozat szerinti N-alkilezési körülmények között.

/d/ eljárásváltozat

A VII általános képletű vegyületben Y karboxi $/-C-/$ csoporttá oxidálható csoport különösen $-CH_2-$ lehet.

A megfelelő VII általános képletű vegyületek oxidációját egy alkalmas oxidálószer, előnyösen helyettesített, így például fenil gyökkel helyettesített tetra- C_1-C_4 alkilammonium-permanganátok, különösen benzil-trietil-ammonium permanganát felhasználásával végezzük.

A kiindulási anyagként használt VII általános képletű vegyületeket lényegében önmagukban ismert módon állítjuk elő. Például az olyan III általános képletű vegyületet használjuk kiindulási anyagként, ahol X_2 jelentése hidrogénatom, és a /b/ eljárásváltozatban leírt N-alkilezési feltételek között a VIIa általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, amely képletben X_6 jelentése hidroxil vagy különösen reaktív módon észterezett hidroxil csoport, főként halogénatom, mint például klór vagy bróm.

Bármely, az adott eljárással vagy egy másik módszerrel előállítható találmány szerinti vegyület lényegében önmagában ismert módon egy másik, attól különböző találmány szerinti vegyületté alakítható.

Azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek képletében R_1 és R_2 közül az egyik jelentése hidrogénatom, a másiké pedig hidrogénatom vagy alacsonyabb szénatomszámú alkil csoport, a szokásos módon N-mono- vagy N,N-diszubsztituálhatóak, például oly módon, ahogyan azt a fentiekben az /a/ vagy /b/ eljárásváltozatban bemutatottuk, eszerint azok alacsonyabb szénatomszámú alkano-

il, alkoxikarbonil vagy alkeniloxikarbonil csoport vagy fenoxi-karbonil vagy helyettesítetlen vagy a bemutatott módon helyettesített fenilalkoxi-karbonil csoport bevitelével N-acilezhetőek, illetve alacsonyabb szénatomszámú alkil csoport bevitelével N-alkilezhetőek. Például az az I általános képletű vegyület, amely képletében R_1 jelentése hidrogénatom, R_2 jelentése pedig alacsonyabb szénatomszámú alkil, illetve ahol R_1 jelentése kis szénatomszámú alkanoil, alkoxikarbonil vagy alkeniloxikarbonil vagy fenoxi-karbonil vagy helyettesítetlen vagy a bemutatott módon helyettesített fenilalkoxi-karbonil, R_2 jelentése pedig hidrogénatom, a megfelelő N,N-dialkil, vagy N-alkanoil vagy N-alkenil vegyületeket, illetve a megfelelő N-alkil-N-alkanoil, N-alkil-N-alkoxikarbonil, N-alkil-N-alkeniloxikarbonil, N-alkil-N-fenoxi-karbonil vagy N-alkil-N-fenilalkoxi-karbonil vegyületeket képezve N-alkilezhető kis szénatomszámú alkil csoportokkal.

Amint az bemutattuk, az alacsony szénatomszámú alkanoil, alkoxikarbonil vagy alkeniloxikarbonil csoportok, illetve fenoxikarbonil vagy az ismertetett módon helyettesített vagy helyettesítetlen fenilalkoxi-karbonil csoportok bevitelére főleg megfelelő savanhidriddel, mint például savkloriddal való reakció útján történik bázikus kondenzálószer, előnyösen Hünig bázis jelenlétében éteres oldószerben, mint például egy cikloalifás éterben, például tetrahidrofuránban. Kis szénatomszámú alkilcsoporttal történő N-alkilezést eredményez például a kis szénatomszámú alkilhalogennel vagy dialkil-szulfáttal végzett reakció, de a Leuckart-Wallach /vagy Eschweiler-Clarke/ reakcióval analóg módon karbonil vegyü-

letek, például hangyasav, mint redukáló ágens felhasználásával történő redukciójával ez éppúgy megvalósítható.

Az eljárások eredményeképpen kapott sókat lényegében ismert módon lehet szabad vegyületekké alakítani, például olyan lúgokkal történő kezeléssel, mint például az alkálifém-hidroxidok, fémkarbonátok, fém-hidrogén karbonátok vagy ammónia vagy egy másik az előzőekben említett sóképző bázis, illetve olyan savak segítségével, mint például ásványi savak, például sósav, vagy egyéb korábban felsorolt sóképző sav.

Az eljárások során keletkezett sókat lényegében ismert módon lehet egy másik, attól különböző savaddíciós sóvá alakítani, például olyan alkalmas fémsók felhasználásával, mint például nátrium, bárium vagy ezüst sók; illetve egy eltérő sav megfelelő oldatával kezeljük, amelynek során oldhatatlan szervetlen só képződik és ezért az egyensúlyi reakcióelegyből el tudjuk választani; továbbá az alapsókból felszabadítjuk a savat és ismét sót alakítunk ki.

A I általános képletű vegyületek, beleértve azok sói is, hidrát alakban éppúgy kinyerhetők, illetve tartalmazhatják a kristályosításhoz használt oldószert is.

Tekintettel arra, hogy az új vegyületek szabad formája és só alakja között igen közeli a hasonlóság áll fenn, az előzőek során tett és az ezt követő minden egyes a szabad vegyületekre vagy azok sóira való hivatkozást úgy kell értelmezni, hogy az célszerűen és helyesen magában foglalja a megfelelő sót és a szabad vegyületet egyaránt.

A találmány éppúgy vonatkozik azokra az eljárásváltozatokra, amelyekben az eljárás valamely lépésében egy intermedierként kapott vegyületet használunk fel kiindulási anyagként és a még hátralevő lépéseket végezzük el, vagy amelyekben a kiindulási anyagot só formájában, különösen a reakciókörülmények között képződő só formájában használjuk fel.

A találmányunk vonatkozik azokra az új kiindulási vegyületekre is, amelyeket speciálisan a találmány szerinti vegyületek előállítására fejlesztettünk ki, főleg azokra a kiindulási anyagokra, amelyek az I általános képletű vegyületet eredményezik és amelyeket a leírás elején előnyös vegyületekként ismertettünk, továbbá a találmány tárgyát képezik azok előállítási eljárásai és azok köztiterméként történő alkalmazása.

Az I általános képletű vegyületek például az aktív komponens gyógyhatás szempontjából elegendő mennyiségét adott esetben szervetlen vagy szerves, szilárd vagy folyékony halmazállapotú, gyógyszerészeti szempontból elfogadott hordozóval együtt tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására használhatók fel, amelyek emésztőcsatornán keresztül, például szájon át történő vagy parenterális módon zajló beadásra egyaránt alkalmasak. Például olyan tablettákat vagy zselatin kapszulákat használunk, amelyek az aktív komponenst higitó és/vagy sikosító szereket tartalmaznak, ilyen higitószer például a laktóz, dextróz, szacharóz, mannit, szorbit, cellulóz, a sikosító szerekek közül pedig például a szilíciumdioxidot, a talkumot, a sztearinsavat vagy azok sóit, például a magnézium vagy kalcium sztearátokat, és/vagy a

polietilénglikolt használjuk. A tabletták tartalmazznak kötőanyagokat is, ilyenek például a magnézium-aluminium-szilikát, a keményítő, mint például a gabona, a búza, a rizs vagy nyilgyökér keményítő, a zselatin, a tragantmézga, a metilcellulóz, a karboximetilcellulóz-nátrium, és/vagy a polivinilpirrolidon; ezen kívül kívánt esetben tartalmazznak dezintegrátorokat, például keményítőket, agart, alginasavat vagy annak sóját, például nátrium-alginátot, és/vagy pezsgő elegyeket vagy abszorbenseket, színezékeket, izesítőszerket és édesítőszerket. Az I általános képletű új vegyületek parenterálisan beadható készítmények vagy infúziós oldat alakjában szintén felhasználhatók. Az olyan oldatok előnyösen izotóniás vizes oldatok vagy szuszpenziók, amelyek például lipofilizált kompozíciók esetén az aktív komponenseket önmagukban vagy hordozóval, például mannittal, együtt tartalmazzák, a felhasználás előtt készíthetők el. A gyógyszerkészítmények stabilizálhatók és/vagy tartalmazhatnak tartósítószerket, stabilizáló szerket, nedvesítő szerket és/és/vagy emulgeálószerket, oldhatóságot javító adalékanyagokat, az ozmózisnyomás szabályozására szolgáló sókat és/vagy puffereket. A kérdéses gyógyszerkészítményeket, amelyek kívánt esetben további gyógyszerertanilag aktív vegyületeket is tartalmazhatnak, lényegében ismert módon állítjuk elő például a hagyományos összekeverési, granulálási, elegyítési, oldási, lipofilizálási eljárásokkal. A gyógyszerkészítmények körülbelül 1-100 %, különösen 1-50 % aktív hatóanyagot tartalmazznak, lipofilizálás esetén azok mennyisége elérheti a 100 %-ot.

A találmány éppúgy vonatkozik az I általános képletű vegyületek felhasználására, előnyösen gyógyszerkészítmények formájában. Az anyag adagolási mennyisége /dózis/ különféle tényezőktől függ, így például a beadás módjától, a fajtól, a kortól és/vagy az egyéni adottságoktól. Szájon át történő szedés esetén a napi adag körülbelül 0,25-10 mg/kg, körülbelül 70 kg testúlyú melegvérű állatok esetében pedig 20-500 mg.

A most következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak; a hőmérsékletek Celsius fokban, a nyomásértékek pedig mbar-ban kerülnek megadásra.

1. Példa

Egy 2 g trietilaminból és 5 ml vizmentes dimetilformamidból készült oldatot valamint egy 2,5 g klór-hangyasav-etilészterből és 10 ml metilén-kloridból készült oldatot -5 és 0 °C közötti hőmérsékleten 3,8 g p-propionamido-benzoésavat 30 ml vizmentes dimetilformamidban tartalmazó oldathoz csepegtetünk keverés közben. A reakcióelegyet 30 percig 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd egy 4,4 g 1-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint 25 ml vizmentes dimetilformamidban tartalmazó oldatot csepegtetünk bele. A szuszpenziót egy éjszakán át körülbelül 5 °C-os hőmérsékleten keverjük és bepárlás útján betöményítjük. A maradékhoz 50 ml vizet öntünk és 2N-os nátrium-hidroxid oldattal alkálissá alakítjuk és metilén-kloridos kirázással extraháljuk. Az összegyűlt szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal száritjuk, szűrjük és bepárlással betöményítjük. A maradékot

kromatográfiás úton szilikagélen elválasztjuk és a kapott olajat aceton/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Az eljárás eredményeként 131-132 °C-os olvadásponttal rendelkező 1-[4-N-propionilamin]-benzoil-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint kapunk.

2. Példa

3,3 g p-propionamido-benzoésavból és 15 ml vízmentes dimetilformamidból álló oldathoz 3 g N,N-karbodiimidazolt adunk szobahőmérsékleten keverés közben. Körülbelül 15 perc elteltével csillapodik az erőteljes gázfejlődés. A reakcióelegyet 60 °C-ra melegítjük és 5 perc elteltével 3,8 g 1-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint adunk hozzá. A reakcióelegyet 80-85 °C-os olajfürdő fölé 45 percig keverjük. Amikor az oldat kihűlt 2N-os nátrium-hidroxidot és vizet adunk hozzá és kevertetjük. A keletkező 1-[4-N-propionilamin]-benzoil-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin kristályokat szivótölcséren leszűrjük és vízzel mossuk. Olvadáspontja 131-132 °C.

3. Példa

37,2 g 1-/4-nitro-benzoil-4-1-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint szobahőmérsékleten 370 ml tetrahidrofuranban 20 g Raney nikkel katalizátor jelenlétében redukáljuk. A leszűrt reakcióelegyet bepárlással betöményítjük és a kapott olajat izopropanol/petróleum-éter elegyből átkristályosítjuk, így módon 30 g 1-[4-amin]-benzoil-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint nyerünk, melynek olvadáspontja 111-112 °C.

Az 1-[4-nitro-benzoil-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint a 2. Pél-

dában szereplő eljárással analóg módon állítjuk elő. Annak olvadáspontja 109-110 °C.

4. Példa

2 g 1-[4-amin -benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinból, /lásd 3. Példa/ 20 ml piridinből és 20 ml valeriánsavból oldatot készítünk és egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, a reakcióelegyet 400 ml vízbe öntjük és 25 ml koncentrált nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá és az egészet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük a kristályok kiválasztása céljából. A vizes fázis dekantálását követően metilén-kloridot adunk hozzá és a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepárlással betöményítjük, ennek eredményeként 2,9 g olajos anyagot kapunk, melyet dietil-éterből átkristályosítunk. A kapott 1-[4-/N-valeroilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin olvadáspontja 129-131 °C.

5. Példa

1,8 g 1-[4-/N-acetilamin /benzoil]-4-[4-klór-fenil/etil]-piperazint és 20 ml abszolút dimetilformamidot tartalmazó oldatot adunk cseppenként egy olyan szuszpenzióhoz, amely 0,2 g 50 %-os nátrium-hidrid tartalmú ásványolaj szuszpenzióból és 20 ml mennyiségű abszolút dimetilformamidból áll, miközben az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük. 45 perc elteltével 0,7 g metil-jodidból és 5 ml abszolút dimetilformamidból álló oldatot csepegtetünk hozzá. Egy éjszakán keresztül folyamatosan kevertetjük. A dimetifor-

midot vákuumdesztillációval eltávolítjuk és vizet adunk hozzá. 148-149 °C-os olvadáspontú 1-[4-N-acetil-N-metilamin/benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint kristályosítunk ki.

Az 1-[4-N-acetilamin/benzoil]-4-[4-klór-fenil/etil]-piperazint a p-acetamid-benzooesavból a 2. Példában megadott eljárással analóg módon állítjuk elő.

Az 1-[4-N-acetilamin/benzoil]-4-[4-klór-fenil/etil]-piperazint 1-[4-amin-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinból is elő lehet állítani, még hozzá oly módon, hogy 6,3 g 1-[4-amin-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint és 1,85 g trietilamint 70 ml metilén-kloridban oldunk és ehhez az oldathoz 1,5 g acetil-kloridot tartalmazó 10 ml mennyiségű metilén-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagyjuk és bepárlással betöményítjük. A kapott olajat etanolban oldjuk, 20 ml 2N-os nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá és 4 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően az etanolt vákuumdesztillációval eltávolítjuk és a kristályokat szivótölcséren leszűrjük, majd etanol/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk és így módon 143-145 °C-os olvadásponttal rendelkező 1-[4-N-acetilamin-benzoil]-4-[4-klór-fenil/etil]-piperazint kapunk.

6. Példa

Az 1-[4-N-metil-N-propionilamin/benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin, amelynek olvadáspontja 138-139 °C, 2,85 g 1-[4-N-propionilamin/benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinból /lásd. 2. Példa/ az 5. Példában szereplő eljárással analóg módon állítható elő.

7. Példa

A 3. Példában szereplő eljárással analóg módon az 1-[2-klór-4-nitro-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint redukálva állítjuk elő a 175-176 °C-os olvadásponttal rendelkező 1-[4-amin-2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint.

A kiindulási anyagot 2-klór-4-nitro-benzoesavból állítjuk elő savkloridon át, a savkloridnak az 1-[2-/4-klór-fenil/-etil]-piperazinnal való reagáltatásával. A keletkező anyag olvadáspontja 115-117 °C.

8. Példa

30 ml kloroformban oldott 3 g mennyiségű 1-[4-amin-2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint 10 ml ecetsav-anhidriddel 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverünk. Az oldatot bepárlással betöményítjük, a maradékhoz vizet, 2N-os nátrium-hidroxid oldatot és 20 ml etilacetátot adunk és az egészet 15 percig keverjük. Szívótölcsérrel leszűrve etanol/petróleum-éter elegyből átkristályosítjuk és így módon 1-[4-acetiamin/-2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint nyerünk, melynek olvadáspontja 158-160 °C.

9. Példa

Az 1-[4-/N-metilamin/benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin 3 g p-/N-metilamin/benzoesavból az 1. Példában megadott eljárással analóg módon állítható elő. A hidrogénklorid etilacetátos oldatával történő kezelést követően keletkezik az 1-[4-metilamin/

benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin-hidroklorid, melynek olvadáspontja 156-158 °C.

Mindamellettt 1-[4-/N-metilamin/benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint a 2. Példában szereplő eljárással analóg módon 3,3 g p-/N-metilamin/benzoehsavból is elő lehet állítani. A kapott viszkózus olajat hidroklorid segítségével tisztítjuk. A felszabadult bázist kromatográfiás úton szilikagélen választjuk el.

10. Példa

A 3. Példában ismertetett eljárással analóg módon 20 g 1-[3-metil-4-nitro-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint redukálunk 95-100 °C-os olvadásponttal rendelkező 1-[4-amin-3-metil-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinná. A bázisból kapott hidrokloridjának olvadáspontja 250 °C.

A kiindulási vegyületet m-metil-p-nitro-benzoehsavból savkloridon keresztül 1-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinnal történő reakciójával állítjuk elő. Olvadáspontja 98 °C.

11. Példa

A 3. Példában szereplő eljárással analóg módon 2,3 g 1-[2-fluor-4-nitro-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint redukálunk 167-168 °C-os olvadásponttal rendelkező 1-[4-amin-2-fluor-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinná.

A kiindulási vegyületet 2-fluor-4-nitro-benzoehsav és 1-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin reagáltatásával állítjuk elő.

N,N-karbonildiimidazol jelenlétében. A keletkező anyag olvadáspontja 106-108 °C.

12. Példa

Az 1-[4-N-etil-N-propionilamin /benzoil]-4-[2-4-klór-fenil]-etilpiperazint, melynek olvadáspontja 109-110 °C az 5. Példában ismertetett eljárással analóg módon 1-[4-N-propionilamin /benzoil]-4-[2-4-klór-fenil/etil]-piperazinból /lásd. 2. Példa/ állítjuk elő.

13. Példa

0,8 g 1-[4-N-metilamon /-2-klór-benzoil]-4-[2-4-klór-fenil]-etilpiperazint /lásd 8. Példa/ az 5. Példában szereplő eljárással analóg módon 0,3 g metil-jodiddal metilezünk és 1-[4-N-acetil-N-metilamin /-2-klór-benzoil]-4-[2-4-klór-fenil/etil]-piperazint állítunk elő. A termék olvadáspontja 162-163 °C.

14. Példa

1,5 g 1-[4-amin -2-klór-benzoil]-4-[2-4-klór-fenil/etil]-piperazint 0,26 g acetaldehyddel és 0,8 ml 5N-os alkoholos hidrokloriddal együtt 15 ml metanolban oldjuk. 0,41 g 85 %-os Nátrium-tetrabórhidrint adunk az elegyhez és 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Vizet adunk az elegyhez majd az oldatot dekantáljuk és metilén-kloriddal elegyítjük, szárítjuk és ezt követően bepárlás útján betöményítjük. Az olajos anyagot kromatográfiás úton szilikagélen

elválasztjuk és hidrokloriddá alakítjuk, ezáltal 1-[4-/N-etil-amin/-2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin-hidrokloridhoz jutunk, amelynek olvadáspontja 230°C.

15. Példa

Az 5. Példában szereplő eljárással analóg módon 0,8 g 1-[2-klór-4-/N-propionilamin/benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint 0,29 g metil-jodiddal metilezünk, ily módon 1-[4-/N-metil-N-propionilamin/-2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint állítunk elő és ezt követően hidrokloriddá alakítjuk, melynek olvadáspontja 135°C.

Az 1-[2-klór-4-/N-propionilamin/benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/-etil]-piperazint 1-[4-amin-2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/-etil]-piperazinból kiindulva állítjuk elő propionsav-anhidrid kloroformos oldatának felhasználásával. Olvadáspontja 128-130°C.

16. Példa

Az 5. Példában megadott eljárással analóg módon 5 g 1-[3-metil-4-/N-acetilamin/benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint 0,8 g metil-jodiddal metilezünk, ily módon 1-[4-/N-acetil-N-metil-amin/-3-metil-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint állítunk elő és ezt követően hidrokloriddá alakítjuk, melynek olvadáspontja 195°C.

A kiindulási vegyületet 1-[4-amin-3-metil-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinból /lásd 10. Példa/ állítjuk elő ecetsav-anhidrid kloroformos oldatának felhasználásával.

Olvadáspontja 156-157 °C.

17. Példa

4 g 1-[4-amin -2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint /lásd 7. Példa/ 500 ml vizmentes dioxánban oldunk és 15 °C-os hőmérsékleten 4 ml klór-hangyasav-benzilésztert csöpögtetünk az oldathoz. A reakcióelegyet 1,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A szűréssel és szárítással kapott 1-[2-klór-4-/N-benziloxikarbonilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin-hidroklorid olvadáspontja 195 °C.

18. Példa.

Az 5. Példában szereplő eljárással analóg módon a 17. Példa szerinti reakcióval előállított 1-[2-klór-4-/N-benziloxikarbonilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin-hidrokloridot 0,8 g metil-jodiddal metilezzük és ily módon 1-[2-klór-4-/N-benziloxikarbonil-N-metilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin-hidrokloridot állítunk elő.

19. Példa

A 18. Példa szerinti eljárással előállított 1-[2-klór-4-/N-benziloxikarbonil-N-metilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint 15 ml metanolban oldjuk és annak benzil csoportját 0,2 g 10 % palládium tartalmú szénhordozós palládium katalizátor segítségével eltávolítjuk, ily módon 200 °C-os olvadásponttal rendelkező 1-[4-/N-metilamin /-2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piper-

razint állítunk elő.

20. Példa

Az 5. Példában szereplő eljárással analóg módon az 1-[4-N-acetilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinból 133-134 °C-os olvadásponttal rendelkező 1-[4-N-acetil-N-etilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint állíthatunk elő.

21. Példa

1-[4-N-metilamin /benzoil]-4-[2-/4-fluor-fenil/etil]-piperazint állíthatunk elő 1,2 g 4-metilamin -benzoesavból és 1,5 g 1-[2-/4-fluor-fenil/etil]-piperazinból a 2. Példában szereplő eljárással analóg módon. A hidroklorid formában kristályosított végtermék olvadáspontja 207-208 °C.

22. Példa

1,66 g 4-metilamin -benzoesavból és 1,7 g 1-[2-/4-bróm-fenil/-etil]-piperazinból a 2. Példában szereplő eljárással analóg módon 92-93,5 °C-os olvadásponttal rendelkező 1-[4-N-metilamin /benzoil]-4-[2-/4-bróm-fenil/etil]-piperazint állítunk elő.

23. Példa

1,65 g 4-etilamin -benzoesavból és 2,2 g 1-[2-/4-klór-fenil/-etil]-piperazinból a 2. Példában szerplő eljárással analóg módon 99-101 °C-os olvadásponttal rendelkező 1-[4-N-etilamin /benzoil]-

~~1-4-2-4-klór-fenil/etil~~-piperazint állítunk elő.

24. Példa

4,7 g 4-nitro-3-bróm-benzoesavból és 1-~~2-4-klór-fenil/etil~~-piperazinból a 2. Példában szereplő eljárással analóg módon 1-~~4-nitro-3-bróm-benzoil~~-4-~~2-4-klór-fenil/etil~~-piperazint állítunk elő, ahogyan azt a harmadik Példában leírtuk, ezt követően a reakcióterméket Raney nikkel katalizátor jelenlétében 120-123 °C-os olvadáspontú 1-~~4-amin-3-bróm-benzoil~~-4-~~2-4-klór-fenil/etil~~-piperazinná redukáljuk.

25. Példa

Az 1-~~4-acetilamin-benzoil~~-4-~~2-4-bróm-fenil/etil~~-piperazinból és 1,6 g etil-jodidból az 5. Példában szereplő eljárással analóg módon 131-131,5 °C-os olvadásponttal rendelkező 1-~~4-N-acetil-N-etilamin-benzoil~~-4-~~2-4-bróm-fenil/etil~~-piperazint állítunk elő.

A kiindulási anyagot 4-acetamido-benzoesavból és 1-~~2-4-bróm-fenil/etil~~-piperazinból a 2. Példában megadott eljárással analóg módon állítjuk elő. Olvadáspontja 193-194 °C.

26. Példa

1,05 g 1-~~4-N-metilamin-benzoil~~-4-~~2-4-klór-fenil/etil~~-piperazinból és 15 ml vízmentes tetrahidrofuránból álló oldathoz állandó keverés közben szobahőmérsékleten 0,45 g N-etil diizopropilamint csepegtetünk, majd 1,69 ml 33% klór-hangyasav-benzilésztert tar-

talmazó toluolt adunk hozzá cseppekben. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd bepárlással betöményítjük rotációs bepárló alkalmazásával. Az olajszerű terméket etil-acetátban oldjuk, vízzel és 5 %-os NaOH oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és bepárlással betöményítjük. Éterrel történő feltárás után a 78-79°C-os olvadáspontú 1-[4-/N-benziloxycarbonil-N-metil-amin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin kristályokat kapunk.

27. Példa

Az alábbi vegyületeket a 26. Példában szereplő eljárással analóg módon állítjuk elő:

0,7 g 1-[4-/N-butilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinból 146-148°C-os olvadáspontú 1-[4-/N-benziloxycarbonil-N-butilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint;

1,06 g 1-[4-amin -3-metil-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinból 113-115°C-os olvadáspontú 1-[4-/N-benziloxycarbonil-amin /-3-metil-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint;

0,74 g 1-[4-/N-etilamin /benzoil]-4-[2-/4-bróm-fenil/etil]-piperazinból 61-62°C-os olvadáspontú 1-[4-/N-benziloxycarbonil-N-etilamin /benzoil]-4-[2-/4-bróm-fenil/etil]-piperazint;

0,74 g 1-[4-/N-metilamin /benzoil]-4-[2-/4-bróm-fenil/etil]-piperazinból 81-82°C-os olvadáspontú 1-[4-/N-benziloxycarbonil-N-metilamin /benzoil]-4-[2-/4-bróm-fenil/etil]-piperazint;

1,04 g 1-[4-amin -benzoil]-4-[2-/4-fluor-fenil/etil]-piperazinból 158-159°C-os olvadáspontú 1-[4-/N-benziloxycarbonil-amin /benzoil]-

-4-/2-/4-fluor-fenil/etil/-piperazint;

0,6 g 1-/4-amin -2-fluor-benzoil/-4-/2-/4-klór-fenil/etil/-piperazinból 140-141 °C-os olvadáspontú 1-/4-/N-benziloxycarbonil-amin /-2-fluor-benzoil/-4-/2-/4-klór-fenil/etil/-piperazint;

0,45 g 1-/4-amin -2-bróm-benzoil/-4-/2-/4-klór-fenil/etil/-piperazinból 128-130 °C-os olvadáspontú 1-/4-/N-benziloxycarbonil-amin /-2-bróm-benzoil/-4-/2-/4-klór-fenil/etil/-piperazint;

0,62 g 1-/4-/N- 2-dimetilaminoetil-amin /benzoil/-4-/2-/4-klór-fenil/etil/-piperazinból 133-136 °C-os olvadáspontú 1-/4-/N-benziloxycarbonil-N- 2-dimetilamin-etil-amin /benzoil/-4-/2-/4-klór-fenil/etil/-piperazin-hidrokloridot állítunk elő.

A kiindulási anyagot a 14. Példában szereplő eljárással analóg módon 1-/4-amin -benzoil/-4-/2-/4-klór-fenil/etil/-piperazinból és 2-dimetilamino-acetaldehidből lehet előállítani.

28. Példa

8 g 1-/4-amin -benzoil/-4-/2-/4-klór-fenil/etil/-piperazint 200 ml dioxánban oldunk. 8,7 g klór-hangyasav-benzilésztert 50%-os toluolos oldat formájában 15 °C-os hőmérsékleten az oldathoz csepegtetjük. Két óra elteltével a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, a dioxánt ledesztáláljuk és a vizes fázist 2N-os nátrium-hidroxid oldattal kezeljük és etilacetátos kirázással extraháljuk. Az etilacetátból kapott olajat alkoholból és éterből átkristályosítjuk, ily módon 1-/4-/N-benziloxikarbonilamin /benzoil/-4-/2-/4-klór-fenil/etil/-piperazint nyerünk, melynek olvadáspontja 149-150 °C.

29. Példa

90 g 1-[4-N-acetilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint és 2,8 g 4-dimetilamino-piridint 800 ml acetonitrilben szuszpendálunk. 100 ml acetonitrilben oldott 62 g mennyiségű butoxikarbonil-anhidridet csöpögtetünk a szuszpenzióhoz 20 perc alatt miközben külső hűtést alkalmazunk. A szuszpenziót egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük és ezt követően abba 47,4 g 2-diethylamino-ethylamin tartalmú 50 ml mennyiségű acetonitrilt csepegtetünk. A közti terméként keletkező 1-[4-N-butoxi-karbonil-N-acetilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint L.Grehn és mtsai által az Acta Chem. Scand. B41, 18-23, 1987 irodalmi helyen publikáltak szerint hidrolizáljuk. A keletkező tiszta oldatot egy éjszakán át kevertetjük. A reakcióelegyet bepárlással betöményítjük. A visszamaradt olajat etilacetátos kirázással extraháljuk, bepárlással betöményítjük és éterből átkristályosítjuk, így módon 127-128 °C-os olvadáspontú 1-/4-N-tercier-butoxi-carbonilamin /-benzoil/-4-/2-/4-klór-fenil/etil/-piperazint állítva elő.

30. Példa

1,0 g 1-[4-amin -benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint és 0,4 g Hünig bázist /- N-etil-diizopropilamin/ 15 ml tetrahidrofuranban oldjuk. 5 ml tetrahidrofuranban oldott 0,75 g klór-hangyasav-4-nitro-benzilésztert csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 3,5 órán át szobahőmérsékleten és 2 órán át 55 °C-os fürdőben tartva kevertetjük. Az oldatot bepárlással betöményítjük és

a maradékot metilén-kloriddal oldjuk, majd vízzel mossuk. Az alkoholból átkristályosított 1-[4-/N-4-nitro-benziloxycarbonil-amin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazin olvadáspontja 146-148 °C.

31. Példa

Az alábbi vegyületeket a 30. Példában szereplő eljárással analóg módon állítjuk elő:

1,0 g 1-[4-amin -benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinból 174-175 °C-os olvadáspontú 1-[4-/N-fenoxycarbonilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint;

1,0 g 1-[4-amin -benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinból 136-138 °C-os olvadáspontú 1-[4-/N-alliloxikarbonilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint;

1,0 g 1-[4-amin -benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinból 161-162 °C-os olvadáspontú 1-[4-/N-etoxikarbonilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint állítunk elő.

32. Példa

3,0 g 1-[4-amino-2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint két órán keresztül szobahőmérsékleten 10 ml butánsavanhidriddel 50 ml kloroformban keverünk össze. Az oldatot bepároljuk, a maradékot Nátrium-hidroxiddal kezeljük és etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist bepárlással betöményítjük és a maradékot toluolból átkristályosítjuk, ezáltal 1-[4-N-butirilamin -2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint állítunk elő, mely-

nek olvadáspontja 135-137 °C.

33. Példa

1,7 g 1-[4-/N-acetilamin /benzoil/]-4-[2-/4-klór-fenil/etil/]-piperazint 20 ml DMF-ben oldunk, az oldathoz 0,23 g 50 %-os NaH-ból és 20 ml DMF-ből álló szuszpenziót adunk. Az elegy szobahőmérsékleten történő 1,5 órás keverését követően 5 ml DMF-ben oldott 0,97 g n-propil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük. A DMF-et vákuumdesztillációval eltávolítjuk, vizet adunk hozzá és a terméket etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist bepárlással betöményítjük és a maradékot éter/petroléum elegyből átkristályosítjuk ezáltal 1-[4-/N-acetil-N-propilamin /benzoil/]-4-[2-/4-klór-fenil/etil/]-piperazint kapunk.
O.p.: 112-113 °C.

34. Példa

1,9 g 4-butilamin -benzoesavból és 25 ml DMF-ből álló oldathoz 1,7 g 1,1-karbonildiimidazolt adunk. Az elegyet 5 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 100 °C-on 15 percen át. Az elegyet hagyjuk lehűlni egy kicsit, majd keverés közben 2,2 g N-[2-/4-klór-fenetil/]-piperazint adunk. Az elegyet 1 órán keresztül 100 °C-on kevertetjük, majd hagyjuk lehűlni és 150 ml vízben oldjuk. A terméket diklórmetánnal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk és bepárlással betöményítjük. Az olajos maradékot kromatográfián 60 g szilikagél felhasználásával tisztítjuk, eluálószerként diklórmetán/aceton 9:1 arányú keverékét használjuk fel. A kapott

viszkózus olajat 70 °C-on vákuumban szárítjuk. Egy hét elteltével kristályos 1-[4-/N-butilamin /benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint kapunk. O.p.: 79-80 °C.

35. Példa

Az 5. Példában szereplő eljárással analóg módon 1,6 g 1-[4-ace-tilamin -benzoil]-4-[2-/4-bróm-fenil/etil]-piperazint 15 ml DMF-ben oldunk és először 0,2 g NaH-t és 10 ml DMF-et tartalmazó oldattal, majd 0,6 g metiljodidot és 5 ml DMF-et tartalmazó oldattal kezeljük. A nyers terméket éterből átkristályosítjuk. Ezáltal 1-[4-/N-acetil-N-metilamin /benzoil]-4-[2-/4-bróm-fenil/etil]-piperazint kapunk. O.p.: 161-162 °C.

36. Példa

Valamennyi előállított tabletta 50 mg 1-[4-amin -2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint vagy annak valamely sóját, például hidrokloridját tartalmazza. A következő módon állíthatjuk elő:

Összetétel: / 10 000 tablettára számolva/

hatóanyag	500.0 g
laktóz	500.0 g
burgonya keményítő	352.0 g
zselatin	8,0 g
talkum	60.0 g
magnézium-sztearát	10.0 g
szilikagél	20.0 g
etanol	szükség szerint

A hatóanyagot a laktózzal és 292 g burgonya keményítővel keverjük össze, majd zselatin etilalkoholos oldatának segítségével összegyúrjuk és rostán átvezetve granuláljuk. Száritást követően a maradék burgonya keményítőt, magnézium sztearátot, talkumot és szilikagélt hozzákeverjük. A keveréket tablettázuk, a tabletták mindegyikének tömege 145,0 mg és 50 mg hatóanyagot tartalmaznak. A tabletták felületén kívánt esetben azok törését lehetővé tevő rovátkákat képezünk ki, ezáltal lehetővé téve a gyógyszer kisebb adagokban történő beszedését.

37. Példa

A száraz töltésű zselatin kapszulák 100 mg hatóanyagot, például 1-/4-amin -2-klór-benzoil/-4-/2-/4-klór-fenil/etil/-piperazint vagy annak sóját, mint pl. hidrokloridját tartalmazzák, előállításuk például a következőképpen történik:

Összetétel: /1 000 kapszulára számolva/

hatóanyag	100.0 g
laktóz	250.0 g
mikrokristályos cellulóz	30.0 g
nátrium-lauril-szulfát	2.0 g
magnézium-sztearát	8.0 g

A lipofilizált aktív hatóanyaghoz 0,2 mm-es, vagy kisebb szemcseméretű nátrium-lauril-szulfátot adunk.

A két komponenst alaposan összekeverjük, majd először a 0,6 mm vagy annál kisebb szemcseméretű laktózt, ezt követően pedig a 0,9 mm vagy az alatti szemcseméretű kristályos cellulózt adunk

hozzá. A keveréket 10 perces keveréssel ismét alaposan összedolgozzuk. Végül a 0,8 mm vagy annál kisebb szemcseátmérőjű magnézium-sztearátot adjuk az elegyhez. További 3 perces keverést követően 0-ás méretű száraz töltésű zselatin kapszulákba töltjük melyek végső össztömege 390 mg.

38. Példa

Filmbevonatú tablettákat készítünk, melyek 100 mg 1-[4-amin-2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazint vagy annak sóját, például hidrokloridját tartalmazzák. Például az alábbiak szerint állíthatóak elő:

Összetétel: /1 000 tablettára számolva/

hatóanyag	100,00 g
laktóz	100,00 g
gabonakeményítő	70,00 g
talkum	8,50 g
kalcium-sztearát	1,50 g
hidroxi-propil-metil-cellulóz	2,36 g
sellak	0,64 g
viz	szükség szerint
metilén-klorid	szükség szerint

A hatóanyagot, a laktózt és 40 g gabonakeményítőt összekeverjük. Az elegyet 15 g gabonakeményítóből és vizből melegén elkészített pasztával gyúrjuk össze és granuláljuk. A granulátumot szárítjuk, a maradék gabonakeményítőt, a talkumot és a kalcium-sztearátot

hozzáadjuk és a granulátummal elkeverjük. A keveréket tablettázzuk, a tabletták tömege 280,0 mg. A tabletták felületén hidroxipropilmetilcellulóz és sellak metilén-kloridos oldatával filmet képezünk. A filmmel bevont tabletták végső tömege: 283 mg.

39. Példa

2 %-os injekciós vagy infúziós oldatot készítünk 1-[4-amin-2-klór-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-piperazinból vagy annak sójából, például hidrokloridjából. Ezt például az alábbiak szerint végezhetjük:

Összetétel: /1 000 ampullára számolva/

hatóanyag	5,0 g
nátrium-klorid	22,5 g
foszfát puffer /pH=7,4/	300,0 g
desztillált víz	2500,0 ml-ig

A hatóanyagot és a nátrium-kloridot feloldjuk 1000 ml vízben, és az oldatot mikrofilteren keresztül szűrjük.

Az oldathoz hozzáadjuk a puffert és az elegyhez annyi vizet öntünk, hogy 2500 ml oldatot kapjunk. A dózisokat tartalmazó egységek előállításakor az oldatot 1,0 vagy 2,5 ml térfogatú üveg ampullákba töltjük, amelyek mindegyike 2.0 vagy 5.0 mg hatóanyagot tartalmaz.

40. Példa

A 36-39. Példákban szereplő eljárásokkal analóg módon egyéb más az 1-35. példákban említett vegyületekből egyenként 25 mg-ot tartalmazó tablettákat is elő tudunk állítani.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű N-benzoil-N'-/2-fenil-
etil/-piperazinok előállítására, amely képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, alacsonyabb szénatomszámú alkil, alkanoil, alkoxikarbonil vagy alacsonyabb szénatomszámú alkeniloxikarbonil vagy fenoxikarbonil vagy fenil-alkoxikarbonil csoport, amely szubsztituátlan vagy alacsony szénatomszámú alkil csoporttal, alkoxi csoporttal, legfeljebb 35-ös rendszámú halogén csoporttal, trifluormetil-, nitro- és/vagy amino-csoporttal szubsztituált;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy olyan alacsonyabb szénatomszámú alkilcsoport, amely szénláncá nitrogénatomot tartalmaz;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alacsonyabb szénatomszámú alkil csoport vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és

/a/ R_1 jelentése acetil és R_2 hidrogénatomot jelent vagy

/b/ R_1 és R_2 jelentése egyaránt metil csoport

az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő vagy azok sóinak előállítására a z z a l j e l l e -

m e z v e , hogy

/a/ a II általános képletű vegyületet, mely képletben X_1 jelentése karboxi vagy funkcionálisan átalakított reaktív karboxi csoport, vagy annak sóját a III általános képletű vegyülettel, mely képletben X_2 jelentése hidrogénatom vagy egy aminvédő csoport, reagáltatjuk; vagy

/b/ a IV általános képletű vegyületet, vagy annak sóját az V általános képletű vegyülettel, mely képletben X_3 jelentése hidroxicsoport vagy reaktív észterezett hidroxicsoport, reagáltatjuk; vagy

/c/ a VI általános képletű vegyületet, mely képletben az X_4 és X_5 gyökök közül az egyik hidrogénatom és a másik csoport $-CH_2-CH_2-X_3$, ahol az X_3 jelentése hidroxicsoport vagy reaktív észterezett hidroxicsoport, ciklizáljuk; vagy

/d/ a VII általános képletű vegyületet oxidáljuk, amely képletben Y az a csoport, amely karboxil csoporttá oxidálható;

és kívánt esetben az eljárás szerinti módon kapott vegyületet az adott eljárással vagy más eltérő módszerrel egy attól különböző I általános képletű vegyületté alakítjuk, az eljárásnak megfelelően kapott izomerek keverékéből álló elegyből a vegyületet elválasztjuk, az eljárás során nyert szabad vegyületet sóvá alakítjuk és/vagy az eljárás szerint előállított sót az I általános képletnek megfelelő szabad vegyület-

té vagy egy másik sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e--
m e z v e , hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában

R_1 jelentése hidrogénatom, alacsonyabb szénatomszámú
alkil vagy alkanoil csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy alacsonyabb szénatomszá-
mú alkil csoport;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
alacsonyabb szénatomszámú alkilcsoport vagy legfeljebb
35-ös rendszámú halogénatom;

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom,
azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képlet ve-
gyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és

/a/ R_1 jelentése acetyl és R_2 hidrogénatomot jelent vagy

/b/ R_1 és R_2 jelentése egyaránt metil csoport

az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól el-
térő.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -
m e z v e , hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában

R_1 jelentése hidrogénatom, C_1 - C_4 alkil, C_2 - C_7 alkanoil,
 C_1 - C_7 alkoxikarbonil vagy C_2 - C_7 alkeniloxikarbonil vagy
fenoxikarbonil vagy szubsztituálatlan vagy alacsonyabb
szénatomszámú alkil, alkoxi csoporttal, legfeljebb 35-ös
rendszámú halogénatommal, trifluormetil-, nitro- és/vagy
amino csoporttal szubsztituált fenil- C_1 - C_7 alkoxikarbonil

csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, $N-C_1-C_4$ alkilamino-
- C_2-C_7 alkil vagy N,N -di- C_1-C_4 alkilamino- C_1-C_7 alkil;

R_3 és R_4 gyökök egyikének jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil
vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom és a másik
hidrogénatom;

és R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom,
azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyü-
letekben, ahol R_5 jelentése klóratom és

/a/ R_1 jelentése acetil és R_2 hidrogénatomot jelent vagy

/b/ R_1 és R_2 jelentése egyaránt metil csoport

az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -

m e z v e , hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában

R_1 jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil, vagy C_2-C_7 alkanoil
csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil csoport;

R_3 és R_4 gyökök egyikének jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 al-
kil csoport vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom és
a másik hidrogénatom; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom,
azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyü-
letekben, ahol R_5 jelentése klóratom és

/a/ R_1 jelentése acetil és R_2 hidrogénatomot jelent vagy

/b/ R_1 és R_2 jelentése egyaránt metil csoport

az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -
m e z v e , hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában
 R_1 jelentése hidrogénatom, C_2-C_7 alkanoil, C_1-C_4 alkoxikar-
bonil, C_3-C_5 alkenioxikarbonil, fenoxikarbonil vagy fe-
nil- C_1-C_4 alkoxikarbonil csoport;
 R_2 jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil vagy N,N-di- C_1-C_4 al-
kilamino- C_1-C_7 alkil csoport;
 R_3 és R_4 gyökök egyikének jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 al-
kil csoport vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom és
a másik hidrogénatom;
 R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom,
azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyüle-
tekben, ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetil és
 R_2 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább
egy hidrogénatomtól eltérő.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -
m e z v e , hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában
 R_1 jelentése C_1-C_4 alkanoil csoport és R_2 hidrogénatomot vagy
 C_1-C_4 alkil csoportot jelent, vagy
 R_1 és R_2 egyaránt hidrogénatomot jelent;
 R_3 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil csoport és R_4
hidrogénatomot jelent vagy
 R_3 jelentése hidrogénatom és R_4 jelentése legfeljebb 35-ös
rendszámú halogénatom; és
 R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom,
azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyüle-

tekben, ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetyl és R_2 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -
m e z v e , hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában

R_1 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkanoil csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 jelentése C_1-C_4 alkil csoport és R_4 hidrogénatomot jelent vagy

R_3 hidrogénatomot jelent és R_4 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetyl és R_2 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -
m e z v e , hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil csoport;

az R_3 és R_4 gyökök egyikének jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil csoport vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom és a másik jelentése hidrogénatom; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -
m e z v e , hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában

R_1 jelentése C_2-C_7 alkanoil csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil csoport;

R_3 jelentése hidrogénatom;

R_4 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom; és

R_5 jelentése legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetyl és R_2 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -

m e z v e , hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil csoport;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil csoport;

R_4 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom; és

R_5 jelentése fluor-, klór- vagy brómatom.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e e l l e -

m e z v e , hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában

R_1 jelentése C_2-C_7 alkanoil vagy fenil- C_1-C_4 alkoxikarbonil csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, C_1-C_4 alkil vagy N,N-di- C_1-C_4 alkilamino- C_1-C_7 alkil csoport,

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil csoport,

R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom; és

R_5 jelentése klóratom,

azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetil és R_2 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -
m e z v e, hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában

R_1 jelentése C_2-C_7 alkanoil csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil csoport;

R_3 és R_4 jelentése egyaránt hidrogénatom; és

R_5 jelentése klóratom,

azzal a kikötéssel, hogy az olyan I általános képletű vegyületekben, ahol R_5 jelentése klóratom és R_1 jelentése acetil és R_2 hidrogénatomot jelent, az R_3 és R_4 gyökök közül legalább egy hidrogénatomtól eltérő.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -
m e z v e, hogy az I általános képletű vegyületben vagy sójában

R_1 jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy C_1-C_4 alkil csoport;

R_3 jelentése hidrogénatom és R_4 fluor- vagy klóratom, vagy

R_3 jelentése metil csoport és R_4 hidrogénatomot jelent; és

R_5 jelentése fluor-, klór- vagy brómatom.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -

m e z v e, hogy 1-[4-/N-propionilamin/-benzoil]-4-[2-/4-
-klór-fenil/etil]-piperazint állítunk elő.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -

m e z v e, hogy 1-[4-amin-benzoil]-4-[2-/4-klór-fenil/etil]-

-piperazint állítunk elő.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e -
m e z v e, hogy 1-[4-/N-metilamin /-benzoil]-4-/2-/4-bróm-
-fenil/etil]-piperazint állítunk elő.
17. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l j e l -
l e m e z v e, hogy az 1 - 16. igénypontok bármelyike szerinti
eljárással előállított vegyületet 0,1 - 100 % mennyiségben
tartalmazó készítményt hozunk létre.
18. Eljárás emberi szervezet gyógykezelésére, a z z a l j e l -
l e m e z v e, hogy az 1 - 16. igénypontok bármelyike szerin-
ti eljárással előállított vegyületet adunk be.
19. A 18. igénypont szerinti gyógykezelési eljárás a z z a l
j e l l e m e z v e, hogy az említett vegyületet 20 - 500 mg
napi dózisban adagoljuk.

[Handwritten signature]

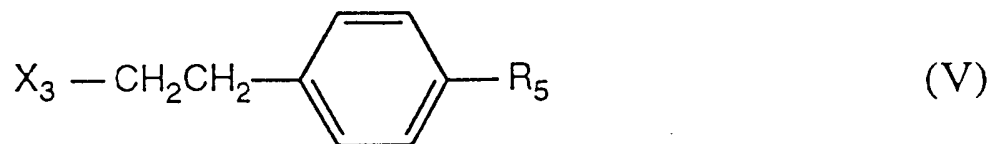
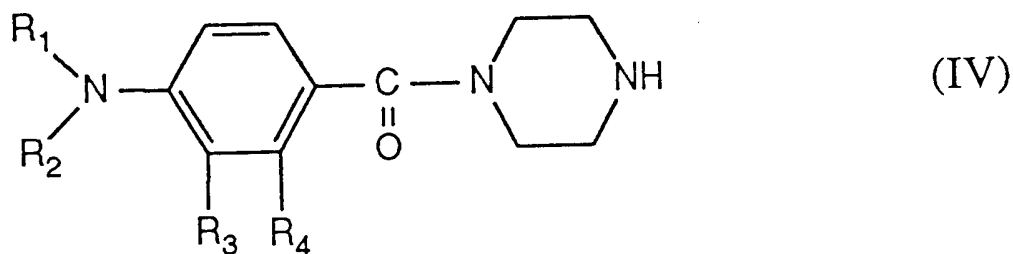
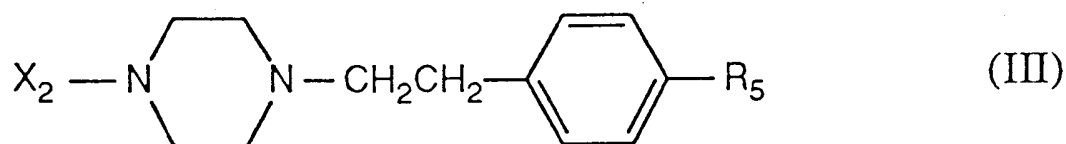
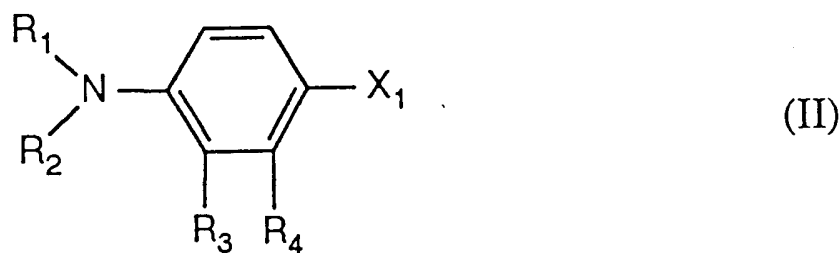
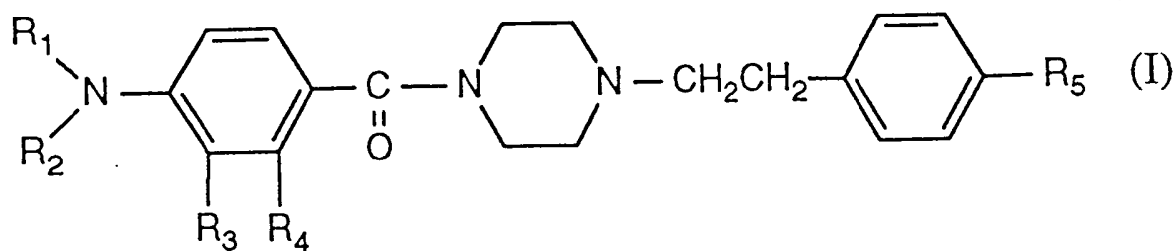
+ 2 lap képlettel

ifj. Szendrői Ádám
Szakértő
az S.H. 1. sz. melléklet szerinti
H-13. sz. melléklet szerinti
Tervezési és Kísérleti Osztály
Tervezési és Kísérleti Osztály

3778/91

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

60482 : 2/1

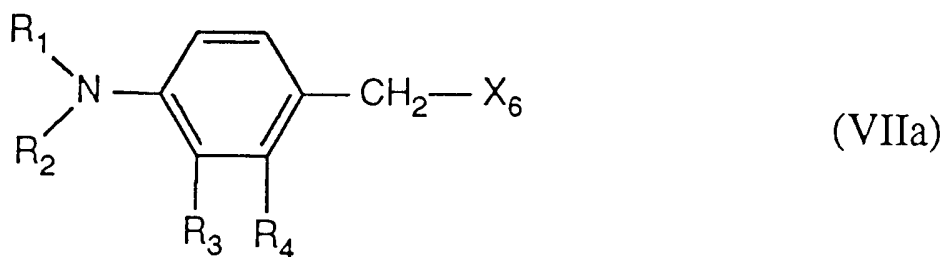
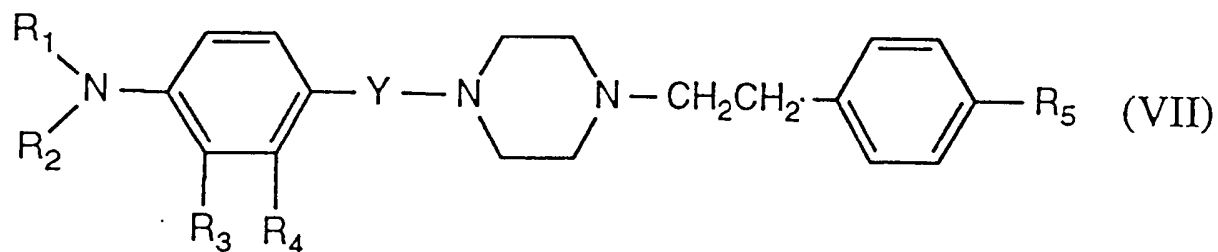
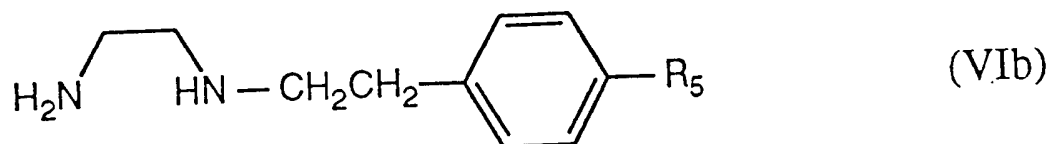
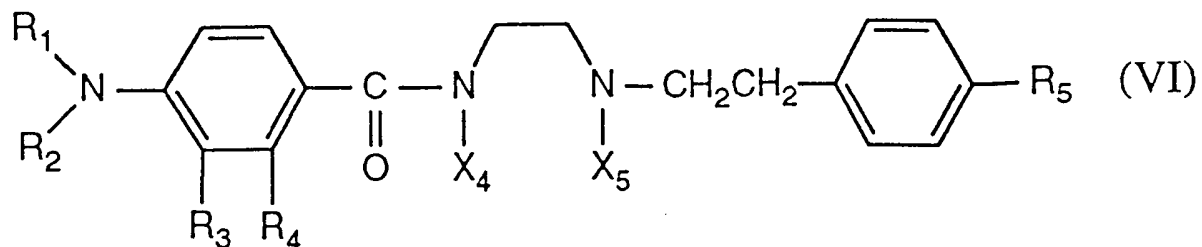


7778/91

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

00045

2/2



16. Szekesfővárosi Állam
szolgálati hivatal
az S.B.A. S.A. Hivatali Könyvtár
H-1095 Budapest, V. ker. 16.
Telefon: 135-3731, Fax: 135-3654