

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

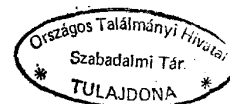
SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
193079 (13) B

(22) A bejelentés napja: 85.01.17. (21) 201/85
(33) FR:
(32) 84.01.18.
(31) 84.00757

(41) (42) A közzététel napja: 1986.02.28.
(45) Megjelent: 1988.07.25.

(51) Int. Cl.
C 07 D 403/12
C 07 D 409/14
C 07 D 405/14
C 07 D 401/14
A 61 K 31/495



(72) Feltalálók:
COMBOURIEU Michel, Aurillac, SI-
MOND Jacques Aimé Louis, Les-Martres-de-
-Veyre, MONTEIL André Jean-Claude, Cha-
tel-Guyon, FR

(73) Szabadalmaz:
Riom Laboratories C.E.R.M.
„RL-Cerm” S.A., Riom, FR

**(54) ELJÁRÁS 3-ALKOXI-2-PIRROLIDINO-N-PIRIMIDINIL- VAGY -N-
-PIRAZINIL-PROPIL-AMINOK ÉS HATÓANYAGKÉNT A FENTI VEGYÜ-
LETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍ-
TÁSÁRA**

(57) KIVONAT

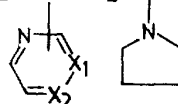
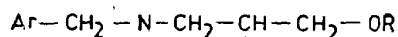
A találmány szerinti eljárás az új (I) álta-
lános képletű vegyületek és gyógyászatilag
elfogadható savaddíciós sóik előállítására
vonatkozik. Az (I) általános képletben

Ar jelentése tienil-, furil-, piridil- vagy
adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-
csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport
és

X₁ és X₂ közül az egyik nitrogénatomot, a má-
sik -CH = csoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek
kardiovaszkuláris hatásuk révén gyógyszerké-
szítmények hatóanyagaként használhatók.



(I)

A találmány tárgya eljárás új 3-alkoxi-2-pirrolidino-N-pirimidinil- vagy -N-pirazinil-propil-aminok és gyógyászatilag elfogadható sóik, valamint hatóanyagként a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány közelebbről az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletben

Ar jelentése tienil-, furil-, piridil- vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,
R jelentése 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport és
X₁ és X₂ közül az egyik nitrogénatomot, a másik -CH = csoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik kardiovaszkuláris hatással—közelebbről anti-anginás, vérnyomáscsökkentő és ritmuszavar elleni hatással—rendelkeznek.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében egyrészt úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet—a képletben R, X₁ és X₂ jelentése a fenti—egy (III) általános képletű vegyülettel—a képletben Ar jelentése a fenti és Hal jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom—reagáltatunk.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet—a képletben R és Hal jelentése a fenti—amino-pirimidinnel vagy amino-pirazinnal reagáltatunk. A fenti reakciót előnyösen úgy játszhatjuk le, hogy az amino-pirimidint vagy amino-pirazint első lépésben egy alkálifém bevitelére alkalmas szerrel—például nátrium-hidriddel vagy nátrium-amiddal—kezeljük.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel—a képletben Ar, X₁ és X₂ jelentése a fenti—reagáltatunk.

A fenti reakciót előnyösen úgy játszhatjuk le, hogy az (V) általános képletű vegyületet először egy alkálifém bevitelére alkalmas vegyülettel—például nátrium-hidriddel, vagy nátrium-, kálium- vagy lítium-amiddal—fémszármazékká alakítjuk.

Az (V) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy Ar-CHO általános képletű aldehidet—a képletben Ar jelentése a fenti—amino-pirimidinnel vagy amino-pirazinnal reagáltatunk, majd a kapott iminszármazékot in situ redukálva kívánt (V) általános képletű szekunder amint kapunk. A redukálást célszerűen redukálószerrel, például nátrium-bór-hidriddel végezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik vizsgálataink szerint jelentős kalcium-antagonista tulajdonságokkal rendelkeznek, melyet Van Rossum [Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. **143**, 299-330 (1963)] in vitro módszerével mutattunk ki.

Az anti-anginás aktivitást in vivo a szokásos véráramlási paraméterekben mutatózó %-os változások és a hatás időtartamának mérésével vizsgáltuk, altatott kutyákon, így megvizsgáltuk

- a szívfrekvenciát, szubkután ECG-elektrodok segítségével;

- a szívkoszorú-verőér percvolumen, elektromágneses áramlásmérő segítségével; és
- az anti-tachycardiás hatást (az izoprenalin pozitív kronotróp hatásának gátlását).

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket intravénásan adagoltuk, 5mg/kg dózisban. A vizsgálati eredményeket az I. táblázatban adjuk meg.

I. táblázat: (I) általános képletű vegyületek in vivo farmakológiai hatása.

Vegyület száma*	Szívfrekvencia		Szívkoszorúér percvolumen		Anti-tachycardiás hatás	
	Változás (%)	Időtartam (perc)	Változás (%)	Időtartam (perc)	Változás (%)	Időtartam (perc)
1.	-17	35	+252	30	-46	30
3.	-16	45	+ 32	1	-70	45
4.	-33	45	+150	45	-42	30
5.	-18	45	+ 86	5	-50	30
6.	-21	60	+196	45	-44	30
7.	- 5	2	+ 67	2	-58	5

*: a vegyületek kémiai szerkezete a II. táblázatban található

Az in vivo körülmények között meghatározott véráramlási paraméterek adatai azt mutatják, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek jelentős és hosszantartó bradycardiás és anti-tachycardiás aktivitással rendelkeznek. Az 1. és 6. számú vegyület mutatta a legjelentősebb szívkoszorúér-tágító hatást, amely hosszantartó hatásnak bizonyult.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek toxicitása alacsony; akut toxicitásuk egérben orális adagolás esetén általában 500 mg/kg felett van.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket fenti farmakológiai tulajdonságaik következtében gyógyszerkészítmények hatóanyagaként kardiovaszkuláris rendellenességek— például angina pectoris, magas vérnyomás vagy ritmuszavarok— kezelésére használhatjuk.

A hatóanyagból enterálisan vagy parenterálisan alkalmazható gyógyszerkészítményeket állíthatunk elő, a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával. A hatóanyagot előnyösen orálisan vagy intravénásan adagolható készítmény formájában adjuk a kezelendő alanyoknak. A napi dózis 1-15 mg/ testsúly kg. Humán gyógyászatban a napi dózis 40 — 1200 mg, előnyösen 100 — 800 mg lehet.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóikat megfelelő segédanyagokkal összekeverve szilárd dózisegység formákká— például tablettává, pirulává—préselhetjük, vagy kapszulákba tölthetjük. Megfelelő cseppfolyós hordozóanyagokkal folyékony injekciós készítményeket, vagy folyékony orális készítményeket— például oldatokat, szuszpenziókat vagy emulziókat— is készíthetünk a hatóanyagból.

Az (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív szénatomot tartalmaznak, ennek következtében e vegyületek racém elegy, vagy tiszta optikai enantiomerek formájában létezhetnek.

A találmány szerinti eljárással előállíthatók az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói is. A fenti sókat úgy állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű szabad bázist egy szerves vagy egy szervetlen savval— például sósavval, fumársavval, maleinsavval, citromsavval vagy borostyánkósavval reagáltatjuk.

Az Ar jelentésére megadott, adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport előnyösen p-metoxi-fenil-csoportot jelent.

Az (a) általános képletű molekularész pirimidinil- vagy pirazinilcsoportot jelenthet, előnyösen a 2-pirimidinil- és a pirazinilcsoportok.

Az R jelentésére megadott alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport lehet, például metil-, etil-, propil-, butil-, izobutil-, pentil-, izopentil-

vagy hexilcsoport. R előnyösen izobutilcsoportot jelent.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik, amelyek képletében

- 5 R jelentése izobutilcsoport,
az (a) általános képletű molekularész jelentése 2-pirimidinil-csoport vagy pirazinilcsoport, és
10 Ar jelentése 2-furil-, 2-tienil-, fenil-, p-metoxi-fenil- vagy 2-piridil-csoport

A fenti előnyös (I) általános képletű vegyületek közül még előnyösebbek azok a vegyületek, amelyek képletében a két nitrogénatomot tartalmazó aromás csoport 2-pirimidinil-csoportot jelent, és Ar jelentése 2-furil-, fenil- vagy p-metoxi-fenil-csoport.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni.

- 20 1. példa
3-izobutoxi-2-(pirrolidino)-N-pirazinil-N-(tien-2-il-metil)-propil-amin előállítás

- 1) 28,5 g (0,3 mól) amino-pirazint, 400 ml toluolt és 7,5 g (0,25 mól) 80%-os nátrium-hidridet 2 l-es lombikba teszünk. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 0,5 órán át forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Ezután hozzáadunk 65,9 g (0,3 mól) 2-klór-1-izobutoxi-3-pirrolidino-propánt, és a kapott elegyet 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük, az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. 33 g 3-(pirazinil)-amino-2-pirrolidino-1-izobutoxi-propánt kapunk, forráspontja 160-164°C, 6,45 Pa nyomáson.

- 2) 16,2 g (0,058 mól) 1) lépésben kapott a-min, 250 ml toluol és 2,3 g (0,078 mól) 80%-os nátrium-hidrid elegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Ezután hozzáadunk 8,5 g (0,064 mól) 2-klór-metil-tiofént, és a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, a nátrium-hidrid feleslegét kis mennyiségű, nátrium-kloriddal telített vízzel megbontjuk. Az elegyet ezután vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, az oldószert elpárologtatjuk és a kapott maradékot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. 7,7 g cím szerinti terméket kapunk, forráspontja 190-192°C, 6,45 Pa nyomáson.

- 55 2. példa
3-izobutoxi-2-(pirrolidino)-N-pirazinil-N-(4-metoxi-benzil)-propil-amin előállítás

- 1) 300 ml toluol, 17,5 g (0,184 mól) amino-pirazin és 31,4 g (0,184 mól) p-ánizsaldehid elegyet azeotróposan visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Miután 3 ml vizet dekantáltunk és a toluolt ledesztilláltuk, a maradékot izopropil-éterben felvesszük, a csapadékot leszűrjük és vákuumban 30°C-on megszáritjuk. A maradékot (26,4 g imin) 250ml meta-

nolban oldjuk, majd kis részletekben hozzáadunk 5,6 g nátrium-bór-hidridet. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A metanol elpárologtatása után visszamaradó elegyet 300 ml éterben felvesszük, a kapott elegyet vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. Az étert elpárologtatjuk és a maradékot 100 ml izopropil-éterben felvesszük. A csapadékot szűrjük és vízmentes etanolból átkristályosítjuk. 16,7 g N-(4-metoxi-fenil-metil)-N-pirazinil-amint kapunk, olvadáspontja 105,3°C.

2) 13,9 g (0,0645 mól) 1) lépésben kapott amint 250 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 2,6 g (0,087 mól) 80%-os nátrium-hidridet, és az elegyet 1,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd hozzáadunk 14,2 g (0,0645 mól) 2-klór-1-izobutoxi-3-pirrolidino-propánt, és a reakcióelegyet 6 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd kis mennyiségű, nátrium-kloriddal telített vízzel hidrolizáljuk, és vízzel mossuk. A szerves fázist dekantáljuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A toluolt ledesztilláljuk és a maradék olajat vákuumban desztilláljuk, a 6,45 Pa nyomáson 200-202°C forráspontú párlatot fogjuk fel.

3) A fenti frakciót 100 ml acetoneban oldjuk, és az oldaton pH 1 érték eléréséig vízmentes hidrogén-kloridot buborékoltatunk keresztül. A csapadékot elválasztjuk és tisztítjuk. 8,5 g cím szerinti terméket kapunk, di(hidrogén-klorid)-só formájában. Olvadáspontja 146,8°C.

3. példa

3-izobutoxi-2-(pirrolidino)-N-(pirimidin-2-il)-N-benzil-propil-amin előállítása

19 g (0,20 mól) 2-amino-pirimidin, 400 ml toluol és 7,5 g (0,25 mól) 80%-os nátrium-hidrid elegyét 0,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd egyszerre 46,14 g (0,21 mól) 2-klór-1-izobutoxi-3-pirrolidino-propánt adunk hozzá, és a reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. Az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot csökkentett nyomáson desztilláljuk. 22 g 3-izobutoxi-2-(pirrolidino)-N-(pirimidin-2-il)-propil-amint kapunk, forráspontja 152-156°C, 1,29 Pa nyomáson, olvadáspontja 40,7°C.

2) 14 g (0,046 mól) fenti 1) lépésben kapott amint 250 ml toluolhoz adunk, majd hozzáadunk 2,2 g (0,073 mól) nátrium-hidridet. Az elegyet 3,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. Hozzáadunk 7 g (0,055 mól) benzil-kloridot, és 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, a nátrium-hidrid feleslegét hidrolizáljuk, az elegyet vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. Az oldószert elpárologtatjuk és az olajos maradékot csökkentett nyomáson desztilláljuk. 0,5 g cím szerinti terméket kapunk, forráspontja 167,5°C, 6,45 Pa nyomáson.

Az 1., 2. vagy 3. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a II. táblázatban ismertetendő (I) általános képletű vegyületeket, a fenti vegyületek képletében R jelentése minden esetben izobutylcsoport.

II. táblázat

Vegyület száma	Ar	(a)	Só vagy bázis	Olvadáspont vagy forráspont (°C)	Eljárás (példa szerint)
1.	2-furil	2-pirimidinil	bázis	f.p. 205 (6,45 Pa)	1.
2.	2-tienil	2-pirazinil	fumarát bázis	o.p. 98,2 f.p. 191 (6,45 Pa)	1. példaméke
3.	2-tienil	2-pirimidinil	bázis	f.p. 171 (12,9 Pa)	1.
4.	p-metoxi-fenil	2-pirimidinil	bázis	f.p. 220 (6,45 Pa)	2.
5.	p-metoxi-fenil	2-pirazinil	2 HCl	o.p. 146,8	2. példaméke
6.	fenil	2-pirimidinil	bázis	f.p. 167,5 (6,45 Pa)	3. példaméke
7.	fenil	2-pirazinil	bázis	f.p. 183 (6,45 Pa)	1.
8.	2-piridil	2-pirimidinil	bázis	f.p. 169 (6,45 Pa)	1.

Az in vivo körülmények között meghatározott véráramlási paraméterek adatai azt mutatják, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek jelentős és hosszantartó bradycardiás és anti-tachycardiás aktivitással rendelkeznek. Az 1. és 6. számú vegyület mutatta a legjelentősebb szívkoszorúér-tágító hatást, amely hosszantartó hatásnak bizonyult.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek toxicitása alacsony; akut toxicitásuk egérben orális adagolás esetén általában 500 mg/kg felett van.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket fenti farmakológiai tulajdonságaik következtében gyógyszerkészítmények hatóanyagaként kardiovaszkuláris rendellenességek— például angina pectoris, magas vérnyomás vagy ritmuszavarok— kezelésére használhatjuk.

A hatóanyagból enterálisan vagy parenterálisan alkalmazható gyógyszerkészítményeket állíthatunk elő, a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával. A hatóanyagot előnyösen orálisan vagy intravénásan adagolható készítmény formájában adjuk a kezelendő alanyoknak. A napi dózis 1-15 mg/ testsúly kg. Humán gyógyászatban a napi dózis 40 — 1200 mg, előnyösen 100 — 800 mg lehet.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sókat megfelelő segédanyagokkal összekeverve szilárd dózisegység formákká— például tablettává, pirulává—prezelhetjük, vagy kapszulákba tölthetjük. Megfelelő cseppfolyóshordozóanyagokkal folyékony injekciós készítményeket, vagy folyékony orális készítményeket— például oldatokat, szuszpenziókat vagy emulziókat— is készíthetünk a hatóanyagból.

Az (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív szénatomot tartalmaznak, ennek következtében e vegyületek racém elegy, vagy tiszta optikai enantiomerek formájában létezhetnek.

A találmány szerinti eljárással előállíthatók az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói is. A fenti sókat úgy állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű szabad bázist egy szerves vagy egy szervetlen savval— például sósavval, fumársavval, maleinsavval, citromsavval vagy borostyánkőssavval reagáltatjuk.

Az Ar jelentésére megadott, adott esetben 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport előnyösen p-metoxi-fenil-csoportot jelent.

Az (a) általános képletű molekularész pirimidinil- vagy pirazinilcsoportot jelenthet, előnyösek a 2-pirimidinil- és a pirazinilcsoportok.

Az R jelentésére megadott alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport lehet, például metil-, etil-, propil-, butil-, izobutil-, pentil-, izopentil-

vagy hexilcsoport. R előnyösen izobutilcsoportot jelent.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóik, amelyek képletében

5 R jelentése izobutilcsoport,
az (a) általános képletű molekularész jelentése 2-pirimidinil-csoport vagy pirazinilcsoport, és

10 Ar jelentése 2-furil-, 2-tienil-, fenil-, p-metoxi-fenil- vagy 2-piridil-csoport

A fenti előnyös (I) általános képletű vegyületek közül még előnyösebbek azok a vegyületek, amelyek képletében a két nitrogénatomot tartalmazó aromás csoport 2-pirimidinil-csoportot jelent, és Ar jelentése 2-furil-, fenil- vagy p-metoxi-fenil-csoport.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni.

20 1. példa
3-izobutoxi-2-(pirrolidino)-N-pirazinil-N-(tien-2-il-metil)-propil-amin előállítása

1) 28,5 g (0,3 mól) amino-pirazint, 400 ml toluolt és 7,5 g (0,25 mól) 80%-os nátrium-hidridet 2 l-es lombikba teszünk. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 0,5 órán át forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Ezután hozzáadunk 65,9 g (0,3 mól) 2-klór-1-izobutoxi-3-pirrolidino-propánt, és a kapott elegyet 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük, az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. 38 g 3-(pirazinil)-amino-2-pirrolidino-1-izobutoxi-propánt kapunk, forráspontja 160-164°C, 6,45 Pa nyomáson.

2) 16,2 g (0,058 mól) 1) lépésben kapott amin, 250 ml toluol és 2,3 g (0,078 mól) 80%-os nátrium-hidrid elegyét 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Ezután hozzáadunk 8,5 g (0,064 mól) 2-klór-metil-tiofént, és a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, a nátrium-hidrid feleslegét kis mennyiségű, nátrium-kloriddal telített vízzel megbontjuk. Az elegyet ezután vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, az oldószert elpárologtatjuk és a kapott maradékot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. 7,7 g cím szerinti terméket kapunk, forráspontja 190-192°C, 6,45 Pa nyomáson.

2. példa
3-izobutoxi-2-(pirrolidino)-N-pirazinil-N-(4-metoxi-benzil)-propil-amin előállítása

1) 300 ml toluol, 17,5 g (0,184 mól) amino-pirazin és 31,4 g (0,184 mól) p-ánizaldehid elegyét azeotróposan visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Miután 3 ml vizet dekantáltunk és a toluolt ledesztilláltuk, a maradékot izopropil-éterben felvesszük, a csapadékot leszűrjük és vákuumban 30°C-on megszáritjuk. A maradékot (26,4 g imin) 250ml meta-

nalban oldjuk, majd kis részletekben hozzáadunk 5,6 g nátrium-bór-hidridet. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A metanol elpárologtatása után visszamaradó elegyet 300 ml éterben felvesszük, a kapott elegyet vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. Az étert elpárologtatjuk és a maradékot 100 ml izopropil-éterben felvesszük. A csapadékot szűrjük és vízmentes etanolból átkristályosítjuk. 16,7 g N-(4-metoxi-fenil-metil)-N-pirazinil-amint kapunk, olvadáspontja 105,3°C.

2) 13,9 g (0,0645 mól) 1) lépésben kapott amint 250 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 2,6 g (0,087 mól) 80%-os nátrium-hidridet, és az elegyet 1,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd hozzáadunk 14,2 g (0,0645 mól) 2-klór-1-izobutoxi-3-pirrolidino-propánt, és a reakcióelegyet 6 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd kis mennyiségű, nátrium-kloriddal telített vízzel hidrolizáljuk, és vízzel mossuk. A szerves fázist dekantáljuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A toluolt ledesztilláljuk és a maradék olajat vákuumban desztilláljuk, a 6,45 Pa nyomáson 200-202°C forráspontú perlatot fogjuk fel.

3) A fenti frakciót 100 ml acetonban oldjuk, és az oldaton pH 1 érték eléréséig vízmentes hidrogén-kloridot buborékolatunk keresztül. A csapadékot elválasztjuk és tisztítjuk. 8,5 g cím szerinti terméket kapunk, di(hidrogén-klorid)-só formájában. Olvadáspontja 146,8°C.

3. példa

3-izobutoxi-2-(pirrolidino)-N-(pirimidin-2-il)-N-benzil-propil-amin előállítás

19 g (0,20 mól) 2-amino-pirimidin, 400 ml toluol és 7,5 g (0,25 mól) 80%-os nátrium-hidrid elegyét 0,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd egyszerre 46,14 g (0,21 mól) 2-klór-1-izobutoxi-3-pirrolidino-propánt adunk hozzá, és a reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. Az oldószerrel elpárologtatjuk és a maradékot csökkentett nyomáson desztilláljuk. 22 g 3-izobutoxi-2-(pirrolidino)-N-(pirimidin-2-il)-propil-amin kapunk, forráspontja 152-156°C, 1,29 Pa nyomáson, olvadáspontja 40,7°C.

2) 14 g (0,046 mól) fenti 1) lépésben kapott amint 250 ml toluolhoz adunk, majd hozzáadunk 2,2 g (0,073 mól) nátrium-hidridet. Az elegyet 3,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. Hozzáadunk 7 g (0,055 mól) benzil-kloridot, és 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, a nátrium-hidrid feleslegét hidrolizáljuk, az elegyet vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. Az oldószerrel elpárologtatjuk és az olajos maradékot csökkentett nyomáson desztilláljuk. 0,5 g cím szerinti terméket kapunk, forráspontja 167,5°C, 6,45 Pa nyomáson.

Az 1., 2. vagy 3. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a II. táblázatban ismertetendő (I) általános képletű vegyületeket, a fenti vegyületek képletében R jelentése minden esetben izobutylcsoport.

II. táblázat

Vegyület száma	Ar	(a)	Só vagy bázis	Olvadáspont vagy forráspont (°C)	Eljárás (példa szerint)
1.	2-furil	2-pirimidinil	bázis	f.p. 205 (6,45 Pa)	1.
2.	2-tienil	2-pirazinil	fumarát bázis	o.p. 98,2 f.p. 191 (6,45 Pa)	1. példa termék
3.	2-tienil	2-pirimidinil	bázis	f.p. 171 (12,9 Pa)	1.
4.	p-metoxi-fenil	2-pirimidinil	bázis	f.p. 220 (6,45 Pa)	2.
5.	p-metoxi-fenil	2-pirazinil	2 HCl	o.p. 146,8	2. példa termék
6.	fenil	2-pirimidinil	bázis	f.p. 167,5 (6,45 Pa)	3. példa termék
7.	fenil	2-pirazinil	bázis	f.p. 183 (6,45 Pa)	1.
8.	2-piridil	2-pirimidinil	bázis	f.p. 169 (6,45 Pa)	1.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 3-alkoxi-2-pirrolidino-N-pirimidinil- vagy -N-pirazinil-propil-amin-származékok—a képletben

Ar jelentése tienil-, furil-, piridil- vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R jelentése 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport és

X₁ és X₂ közül az egyik nitrogénatomot, a másik -CH = csoportot jelent—

és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a) egy (II) általános képletű vegyületet— a képletben R, X₁ és X₂ jelentése a tárgyi körben megadott — egy (III) általános képletű vegyülettel — a képletben Ar jelentése a tárgyi körben megadott és Hal jelentése halogénatom — reagáltatunk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet — a képletben R és Hal jelentése a fenti — egy (V) általános képletű aminnal — a képletben Ar, X₁ és X₂ jelentése a fenti — reagáltatunk, és az a) vagy b) eljárással kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben savval gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás R helyén izobutilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként R helyén izobutilcsoportot tartalmazó (II) vagy (IV) általános képletű vegyületet használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X₁ jelentése -CH= -csoport és X₂ jelentése nitrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként X₁ helyén -CH= -csoportot és X₂ helyén nitro-

génatomot tartalmazó (II) vagy (V) általános képletű vegyületet használunk.

4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében az (a) általános képletű molekularész jelentése 2-pirimidinil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) vagy (V) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében az (a) általános képletű molekularész jelentése 2-pirimidinil-csoport.

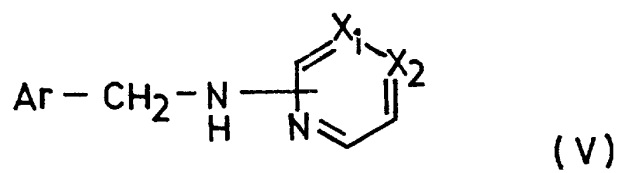
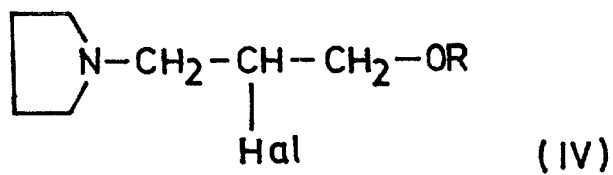
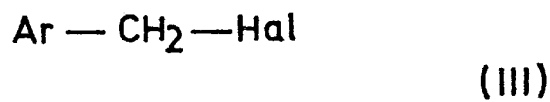
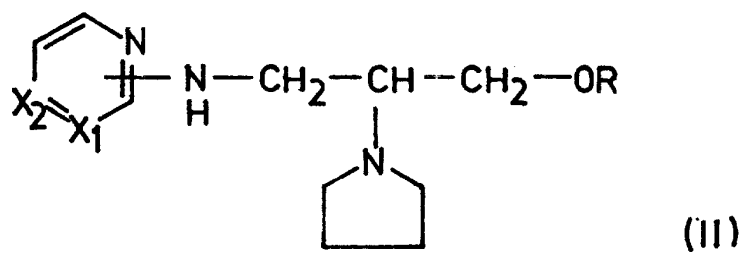
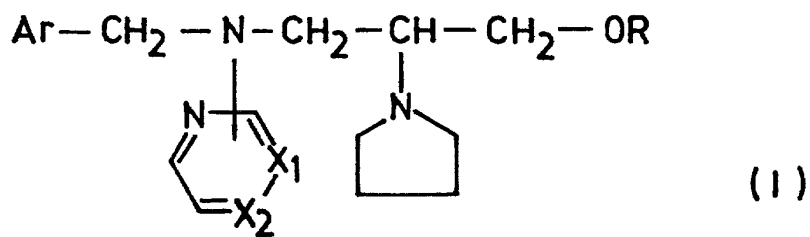
5. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Ar jelentése 2-furil-, 2-tienil-, fenil-, p-metoxi-fenil- vagy 2-piridil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (III) vagy (V) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében Ar jelentése 2-furil-, 2-tienil-, fenil-, p-metoxi-fenil- vagy 2-piridil-csoport.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R jelentése izobutilcsoport és Ar jelentése 2-furil-, fenil- vagy p-metoxi-fenil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat használjuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében Ar jelentése 2-furil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket használjuk.

8. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — amelynek képletében R, Ar, X₁ és X₂ jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott —, vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

1 rajz, 6 ábra



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 3498. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod