

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201 026 B

(22) Bejelentés napja: 1989.05.24.

(21) 2613/89

(33) GB

(32) 1988.05.25.

(31) 8812342.7

(51) Int Cl⁵

C 07 D 241/14

C 07 D 405/ 04

A 61 K 31/495

(41) (42) Közzététel napja: 1990.03.28.

(45) Megadás meghírdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28. SZKV/1990.09.

(72) Feltaláló:

Schwartz, John Antony, Macclesfield, Cheshire (GB)

(73) Szabadalmas:

ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware (US)

(54) ELJÁRÁS BICIKLUSOS VEGYÜLETEK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a (III) általános képletű új biciklusos vegyületek és gyógyászati alkalmazható sóik előállítására — a képletben

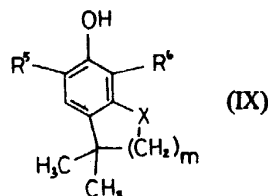
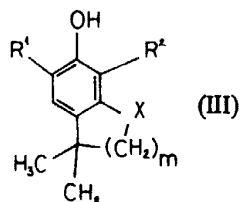
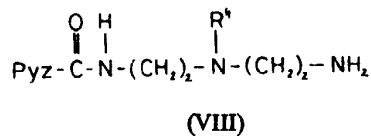
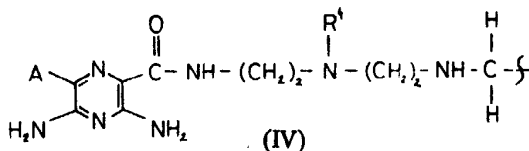
R¹ és R² egyike Z csoportot, másika pedig (IV) általános képletű csoportot jelent,

Z klóratomot, brómatomot, jódatomot vagy trifluor-metil-csoportot jelent, és a (IV) általános képletben A klór- vagy brómatomot,

R⁴ pedig 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

X metilencsoportot vagy oxigénatomot jelent és m értéke 1, 2 vagy 3 —,

oly módon, hogy a (VIII) általános képletű vegyületeket a redukzív alkilezés körülményei között (IX) általános képletű karbonilvegyületekkel reagáltatják.



A leírás terjedelme: 8 oldal, 3 ábra

HU 201 026 B

A magas vérnyomás kezelésére igen sokféle szer ismert; ezek egyik csoportját alkotják a diuretikumok. A diuretikumokat több gyógyászati célra, például az élő szervezetben lévő folyadékfőlöleg eltávolítására vagy az élő szervezet nátriumszintjének csökkentésére alkalmazzák. A magas vérnyomás és az ödéma kezelése céljából.

Egyes ismert diuretikumok kedvezőtlen tulajdonsága, hogy a szérum káliumszintjét is csökkentik, és hatásukra az élő szervezet káliumszintje a normális élettani funkciók fenntartásához szükséges érték alá csökkenhet. Ezért a gyakorlatban egyes diuretikumokat — például a tiazid-típusú diuretikumokat — káliumretenciót fokozó anyagokkal, így a 3.577.418. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett (II) képletű 3,5-diamino-N-(amino-imino-metil)-6-klórpirazin-karboxamid-mono-hidroklorid-dihidráttal együtt adagolják.

Nagy szükség van olyan diuretikumokra, amelyek egyidejűleg káliumkonzerváló (izokalémiás vagy más kifejezéssel eukalémiás) anyagok is, mert így egy és ugyanazon hatóanyag beadásával biztosítható a diuretikus hatás, és ugyanakkor a hipokalémia (túlzott kálium-felhalmozódás) okozta rendellenességek is kiküszöbölhetők.

A 4.085.211. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás nátriuretikus hatással rendelkező, eukalémiás diuretikumokként használható pirazin-karboxamidokat ismertet.

Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy a (III) általános képletű geminális dimetil-szubsztituenszt hordozó biciklusos fenol-pirazin-származékok eukalémiás diuretikus hatással rendelkeznek, ennek megfelelően előnyösen alkalmazhatók az eukalémiás diuretikumokkal kezelhető rendellenességek, például ödéma és/vagy magas vérnyomás kezelésére.

A találmány szerinti eljárással a (III) általános képletű vegyületeket és azok gyógyászati alkalmaszhatóságát állítjuk elő — a képletben

R^1 és R^2 egyike Z csoportot, másika pedig (IV) általános képletű csoportot jelent,

Z klóratomot, brómatomot, jódatomot vagy trifluor-metil-csoportot jelent, és

a (IV) általános képletben A klór- vagy brómatomot, R^4 pedig 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, X metilencsoportot, vagy oxigénatomot jelent, és

m értéke 1, 2 vagy 3.

R^4 1–4 szénatomos alkilcsoportként például metil-, etil- vagy propilcsoportot jelent.

R^4 előnyösen metilcsoportot, Z előnyösen brómatomot, míg A előnyösen klóratomot jelenthet.

A (III) általános képletű vegyületek előnyös képviselői a következő származékok:

3,5-diamino-N-[2-(/2-[(/6-bróm-2,3-dihidro-5-hidroxi-1,1-dimetil-1H-inden-4-il/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid,

3,5-diamino-N-[2-(/2-[(/9-bróm-2,3,4,5-tetrahidro-8-hidroxi-5,5-dimetil-1-benzoxepin-7-il/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid (az 5. példa szerint előállított vegyü-

let), és a felsorolt vegyületek gyógyászati alkalmaszhatóságú sói.

A (III) általános képletű vegyületek egyes képviselői aszimmetrikusan szubsztituált szénatomot tartalmaznak, ennek megfelelően optikailag aktív izomerek és racémátok formájában létezhetnek. A (III) általános képletű vegyületek közül egyesek polimorf módosulatokat alkothatnak. Oltalmi igényünk a (III) általános képletű vegyületek összes olyan racém, optikailag aktív, tautomer, polimorf vagy sztereoizomer módosulatának vagy ezek elegyének előállítására kiterjed, amelyek a kívánt eukalémiás diuretikus hatással rendelkeznek. A (III) általános képletű vegyületek optikailag aktív izomereit ismert módon, például a racémátok rezolválásával vagy optikailag aktív kiindulási anyagok felhasználásával állíthatjuk elő. Az egyedi izomerek és izomerelegyek diuretikus hatását ismert módon például a későbbiekben közlendő farmakológiai módszerekkel vizsgálhatjuk.

A leírásban és az igénypontosorozatban az általános „alkilcsoport” megjelölésen az egyenes és elágazó láncú csoportokat egyaránt értjük; az egyedi alkilcsoportok megnevezésénél azonban külön utalunk a láncelágazásra. Így például a „propilcsoport” megjelölés csak az egyenesláncú csoportot jelenti; láncelágazás esetén a csoportot „izopropil-csoport-nak” nevezzük.

A (III) általános képletű vegyületeket önmagukban ismert és a rokonszerkezetű vegyületek előállítására alkalmazott módszerekkel állíthatjuk elő úgy, hogy a (VIII) általános képletű aminokat — a képletben Pyz (V) általános képletű csoportot jelent, amelyben A jelentése a fenti, és R^4 jelentése a fenti — a redukzív alkilezés körülményei között (IX) általános képletű karbonilvegyületekkel reagáltatjuk — a képletben X és m jelentése a fenti, és R^2 és R^6 közül az egyik Z csoportot, a másik pedig HCO- csoportot jelent.

Az alkilezést előnyösen oldószer, például metanol vagy etanol jelenlétében végezzük. A közbenső terméként képződő imint nem különítjük el, hanem redukálószer — például nátrium-bórhidrid vagy katalizátor jelenlétében hidrogén — felhasználásával közvetlenül redukáljuk.

A kiindulási anyagokként felhasznált (VIII) általános képletű pirazin-amido-aminokat a következőképpen alakíthatjuk ki: A (XIII) általános képletű alifás halogén-aminokat — a képletben Hal klór-, bróm- vagy jódatomot és Q védőcsoportot, például ftálimido- vagy terc-butoxi-karbonil-csoportot (BOC) jelent — bázis, például kálium-karbonát vagy trietil-amin jelenlétében (VII) általános képletű pirazin-amidokkal reagáltatjuk — a képletben Pyz és R^4 jelentése a fenti. A reakciót szobahőmérsékleten 1–5 napig végezzük. (XIII) általános képletű kiindulási anyagokként például (XIIIa) általános képletű vegyületeket használhatunk — a képletben hal jelentése a fenti. A reakciót oldószer, így metanol vagy dimetil-formamid jelenlétében hajtjuk végre. A képződött (X) általános képletű védett pirazin-amido-amint — a képletben Pyz, R^4 és Q jelentése a fenti — úgy különíthetjük el, hogy a reakcióelegyet vízzel hígítjuk. Kívánt esetben ezt a ve-

gyületet megfelelő oldószerből, így etanolból végzett átkristályosítással tisztítjuk, majd a Q védőcsoportot lehasítjuk. (VIII) általános képletű pirazin-amido-aminokat kapunk.

A (VIII) általános képletű pirazin-amido-aminokat úgy is előállíthatjuk, hogy a (VI) általános képletű pirazinoil-imidazolidokat — a képletben Pz jelentése a fenti — oldószer, például tetrahidrofurán jelenlétében főlegesen vet (XIV) általános képletű alifás triaminokkal reagáltatjuk — a képletben R⁴ jelentése a fenti. A terméket az oldószer lepárlása útján különítjük el. A (XIV) általános képletű alifás triaminokat például a 3.201.472. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással állíthatjuk elő.

A reagensként felhasznált (IX) általános képletű fenol-vegyületeket a rokonszerkezetű ismert vegyületek előállítására alkalmas, ismert módszerekkel állíthatjuk elő. A 2.067.195A. sz. nagy-britanniai közzétételi szabadalmi bejelentés szerinti eljárást követve a (XV) általános képletű észtert — a képletben R⁹ metilcsoportot, R¹⁰-COOCH₃ csoportot és X metilén-csoportot jelent, és m értéke 1 — a megfelelő, R¹⁰ helyén -C(CH₃)₂OH csoportot tartalmazó (XV) általános képletű karbinollá alakítjuk, majd ezt a vegyületet 85 tömeg%-os foszforsavval 100 °C-on ciklizáljuk. (XII) általános képletű indánt kapunk, ahol R⁵ és R⁶ hidrogénatomot, X pedig metilén-csoportot jelent, és m értéke 1. Ezt a vegyületet ismert módon alakíthatjuk át az R⁵ és R⁶ helyén a kvánt szubsztituenseket tartalmazó (IX) általános képletű vegyületekké.

A példákban eljárást ismertetünk olyan (XII) általános képletű éterek előállítására is, amelyekben R⁵ és R⁶ hidrogénatomot, R⁹ metilcsoportot és X oxigénatomot jelent, és m értéke 1, 2 vagy 3. Ezeket a vegyületeket az R¹⁰ helyén -C(CH₃)₂OH csoportot tartalmazó (XV) általános képletű vegyületek savkatalizált ciklizációjával állítjuk elő. Ciklizáló reagensként előnyösen foszfor-pentoxidot használunk, és a reakciót metán-szulfonsavban, szobahőmérsékleten végezzük. (Forró 85 tömeg%-os foszorsav alkalmazásakor tapasztalataink szerint a gyűrűzárás mellett jelentős mértékű bomlás is végbemegy.)

Az R⁵ és R⁶ helyén hidrogénatomot tartalmazó (XII), illetve (IX) általános képletű vegyületeket formilezzéssel és a Z csoport bevitelével alakíthatjuk át azokká a származékokká, amelyekben R⁵ és R⁶ egyike Z csoportot, másika pedig HCO- csoportot jelent. Az R⁵ és R⁶ egyike helyén Z csoportot, másika helyén pedig HCO- csoportot tartalmazó (XII) általános képletű vegyületekből az éterkötés hasításával (azaz az R⁹ csoport eltávolításával) állíthatjuk elő a (IX) általános képletű vegyületeket.

A (III) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag alkalmazható sóit ismert módon állíthatjuk elő, például úgy, hogy a (III) általános képletű vegyületeket gyógyászatiilag alkalmazható aniont szolgáltató savakkal, így kénsavval, sósavval vagy citromsavval reagáltatjuk.

Miként már korábban közöltük, a (III) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmazható sóik eukalémiás diuretikus hatással rendelkeznek, ennek megfelelően például a magas vérnyomás, az

ödéma és hasonló rendelleneségek kezelésére használhatók fel. Gyógyászati alkalmazásukon kívül a (III) általános képletű vegyületek farmakológiai célokra is felhasználhatók új farmakológiai modellek készítésére és standardizálására, valamint a magas vérnyomás kezelésére alkalmas új hatóanyagok kutatására.

A (III) általános képletű vegyületeket és azok gyógyászatiilag alkalmazható sóit gyógyászati készítmények formájában használjuk fel terápiás célokra. A gyógyászati készítmények hatóanyagokon kívül ismert gyógyszerészeti hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmaznak. A gyógyászati készítmények például tabletták, kapszulák, orálisan adagolható oldatok vagy szuszpenziók, rektálisan adagolható kúpok, intravénás vagy intramuszkuláris injekció vagy infúzió formájában beadható steril oldatok vagy szuszpenziók, vagy közömbös szilárd hígítószerrel, így laktózzal készített porkészítmények lehetnek. Oltalmi igényünk a (III) általános képletű vegyületeket és azok gyógyászatiilag alkalmazható sóit tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is kiterjed.

Az orálisan adagolható tabletták és kapszulák rendszerint legfeljebb 250 mg (általában 5–100 mg) hatóanyagot tartalmazhatnak dózisegységenként. Az intravénás vagy intramuszkuláris injekció vagy infúzió formájában beadható steril oldatok és szuszpenziók hatóanyagtartalma rendszerint legfeljebb 10 tömeg% (általában 0,05–5 tömeg%) lehet.

A (III) általános képletű vegyületek, illetve gyógyászatiilag alkalmazható sóik szükséges napi dózisa több tényezőtől, így az adagolás módjától, a kezelendő rendellenesség típusától és súlyosságától, továbbá a beteg testtömegétől és korától függően változik. Melegvérűek (köztük emberek) kezelésére a (III) általános képletű vegyületeket például 0,05–25 mg/kg-os, rendszerint 0,5–10 mg/kg-os napi dózisban alkalmazzuk.

A (III) általános képletű vegyületek diuretikus és eukalémiás hatásait a következő kísérletekkel vizsgáltuk:

(A) kísérlet:

A vizsgálatokat ismert tenyésztőtelepről származó, ellenőrzött speciális kutyaedellel és egy konzervdoboz „Prescription Diet P/D típusú kutyaedellel etetett, 9,0–13,0 kg testtömegű nőstény tacskó kutyákon végeztük. A kutyákat 1–2 hetes szoktatási időszak alatt fokozatosan hozzászoktatuk ahhoz, hogy gyengén megköve egy felfüggeszthető, drótháló-aljzatú hordozható ketrecben álljanak vagy üljenek. A szoktatási időszak alatt az állatokat a hólyagkatéter behelyezéséhez is hozzászoktattuk. Az állatok legfeljebb 9 órát töltöttek egyhuzamban a felfüggeszthető ketrecben. A katéterezéshez 8-as és 10-es méretű, Bardex gyártmányú steril gyermekgyógyászati katétereket használtunk. A szoktatási periódus végén nyugodtan viselkedő nőstény tacskó kutyákat éjszakára kikötöttük, ezáltal az állatok tetszés szerint fogyaszthattak vizet. Ezután az állatokat Alice King Chatham gyártmányú, felfüggeszthető hordozóketrecbe helyeztük, és az állatok hólyagjába katétert illesztettünk. A ma-

radék vizeletet körülbelül 30 perces egyensúlyba jutási idő alatt távolítottuk el a húgyhólyagból. Ezután a spontán ürített vizeletet 50 ml űrtartalmú, előre lemért csövekbe gyűjtöttük. Két, egyenként 1 órás kontroll időszak után az állatoknak orális úton, zselatin kapszulában beadtuk a vizsgálandó (III) általános képletű vegyületet vagy az összehasonlítható anyagként használt diuretikumot. Egyes vegyületeket 10 ml-es dózisban, orális úton, szondán keresztül adtuk be az állatoknak. A vizsgálat időszaka alatt az állatoknak nem adtuk vizet. A spontán ürített vizeletet további 6 órán keresztül gyűjtöttük (a vizeletgyűjtés teljes időtartama tehát 8 óra volt), majd az állatokat visszahelyeztük ketrecekbe, és az állatoknak enni és inni adtuk. A vizsgálatokat két-hetenként egyszer ismételtük meg, így két vizsgálat között az állatok szervezete regenerálódhatott. Az összegyűjtött vizeletminták tömegét és térfogatát mértük, és a vizeletgyűjtést követő napon meghatároztuk a vizeletben lévő elektrolitok (nátrium, kálium, klorid) mennyiségét. A vizeletben lévő elektrolitok mennyisége hasonló volt az ismert diuretikumokkal végzett kezeléssel elérthez, azzal az eltéréssel, hogy nem észleltünk túlzott kálium-ürítést.

(B) kísérlet:

A kísérleteket Marshall Animal Facility vagy White Eagle Laboratories törzstenyészetből származó tacsók kutyákon végeztük. A vizsgálatokhoz 9–13 kg testtömegű, mindkét nemű kutyákat használtunk. A kutyákat standardizált körülmények között tartottuk, és egy konzervdoboz „Prescription Diet P/D kutyaeledellel” kiegészített, ellenőrzött speciális kutyaeledellel etettük. Az állatok tetszés szerint fogyaszthattak vizet. Az elektrolitok alapértékeinek meghatározása előtt az állatokat legalább két hétig tartottuk a megadott diétán.

A hatóanyagok beadását megelőzően az állatok véréből 6 alkalommal vettünk mintát az elektrolit-koncentrációk alapértékeinek meghatározása céljából. A vérmintákban meghatároztuk a plazma káliumkoncentrációját, és vizsgáltuk, hogy ez az érték időben mennyire állandó. A plazma káliumkoncentrációját akkor tekintettük időben állandónak, ha a változás mértéke 0,25 mekv-nál kisebb volt. A vizsgálatok céljaira azokat a kutyákat tartottuk fenn, amelyek vérplazmájának káliumszintje az alapérték meghatározásának időszakában 4,00–4,30 mekv volt.

A vérmintákat az állatok első lábából a vena saphena-n vagy a juguláris vénán keresztül vettük le. A vérvételhez 20-as méretű tűt és 5 ml űrtartalmú fecskendőt használtunk, és minden alkalommal 5 ml vért vettünk az állatoktól. A vérmintákat konzerválás céljából 100 µl 1000 NE heparint tartalmazó heparin oldattal kevertük össze. A vérmintákat 10 percig 2500 fordulat/perc sebességgel centrifugáltuk, majd a plazmát pipettával kémcsövekbe mértük be (a kémcsöveket megfelelően megjelöltük), és a mintákat az elektrolit-tartalom meghatározásáig lefagyasztottuk.

A kontroll vérminták elemzése után a kutyákat véletlenszerűen csoportokba osztottuk; egy-egy csoport legalább 4 állatból állt. A hatóanyagokat 2/00 vagy 3/00 méretű zselatin kapszulába töltve

vagy szondán keresztül orális úton adtuk be az állatoknak. A hatóanyagokat ultrahang-kezeléssel 10 ml fiziológiás sóoldatban szuszpendáltuk. Az állatok testtömegét mértük (az állatok testtömegét a kontrollvizsgálatok 3 napja alatt mért értékek átlagából számítottuk ki), és a hatóanyagot az állatok testtömegéhez viszonyított mennyiségben (mg/kg) adtuk be. Minden egyes vizsgálatában a vizsgálati időszak azonos napjain, a délelőtti órákban (10 és 11 óra között) adtuk be a hatóanyagot az állatoknak. A hatóanyagot kapszulában adtuk be, az állatok szájába fecskendőn keresztül 5–10 ml vizet is juttattunk. Az állatok véréből a vizsgálati időszak 4., 11., 7., 14., 21. és 28. napján vettünk mintát. A vérmintákat Micro-hematocrit kapilláris csövekbe gyűjtöttük, és a plazmaminták összegyűjtése után azonnal leolvastuk a hematokrit értékeket. Ezután meghatároztuk a plazmaminták káliumkoncentrációját. Az alapértékekhez viszonyítva lényeges eltérést egyetlen esetben sem észleltünk.

A felsorolt vizsgálatok alapján a (III) általános képletű vegyületek eukalémiás diuretikumoknak bizonyultak. A vizsgálatokban a terápiás dózis sokszorosának beadása után sem észleltünk toxicitásra utaló tüneteket.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük. Amennyiben a példákban mást nem közlünk,

(i) a műveleteket szobahőmérsékleten (18–15 °C) végeztük;

(ii) Az oldószerek lepárlásához forgó bepárlókészüléket használtunk, a lepárlást legfőjebb 60 °C fürdőhőmérséklet fenntartásával csökkentett nyomáson (600–4000 Pa, 4,5–30 Hgmm) végeztük;

(iii) a gyorskromatográfáláshoz Merck Kiesegel Art. 9385 minőségű szilikagél, az oszlop-kromatográfias műveletekhez Merck Kiesegel 60 Art. 7734 minőségű szilikagél használtunk (gyártja az E. Merck cég, Darmstadt, Német Szövetségi Köztársaság), a vékonyréteg-kromatográfias vizsgálatokhoz 0,25 mm vastagságú GHLF Art. 21521 minőségű, Analtech gyártmányú szilikagél lemezeket használtunk (gyártja az Analtech cég, Newark, Delaware, Amerikai Egyesült Államok);

(iv) a reakciók lezajlását rendszerint vékonyrétegkromatográfias vizsgálatokkal követtük, ezért a közölt reakcióidők csak tájékoztató jellegűek;

(v) a közölt olvadáspont-adatok korrigálatlan értékek, esetenként a kémiai azonos anyagok olvadáspontja polimorfia miatt eltérő;

(vi) valamennyi végtermék vékonyréteg-kromatográfias vizsgálat és mikroelemzési adatok alapján lényegében tiszta volt;

(vii) a közölt hozam-adatok csak tájékoztató jellegűek, mert nem törekedtünk maximális hozam elérésére;

(viii) a csökkentett nyomásértékeket Pa egységekben, az egyéb nyomásértékeket bar egységekben adtuk meg;

(ix) a közölt oldószer-arányok térfogatarányok;

(x) a vékonyrétegkromatográfias vizsgálatokhoz felhasznált „A oldószerkelet metanol, trietil-amin és metilén-klorid 25:5:70 térfogatarányú elegye;

(xi) a szerves fázisokat nátrium-szulfát fölött szá-

rítottuk.

1. példa

3,5-Diamino-N-[2-(/2-[(/6-bróm-2,3-dihidro-5-hidroxi-1,1-dimetil-1H-indán-4-il/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid előállítás

(a) 1,82 g (6,32 mmól) 3,5-diamino-N-[2-(/2-amino-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid (A vegyület), 1,70 g (6,32 mmól) 6-bróm-1,1-dimetil-5-hidroxi-indán-4-karboxaldehid (B vegyület), 70 ml etanol és 10 ml metilén-klorid elegyét 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 0,29 g (7,58 mmól) nátrium-bórhidridet adunk, és az elegyet még 15 percig keverjük. Az oldatot bepároljuk, és a maradékot víz és metilén-klorid között megoszlatjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 150 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 0,2:3:96,8 arányú ammónium-hidroxid:metanol:metilén-klorid elegyet használunk. A terméket éterrel eldörzsöljük. 2,62 g (4,84 mmól, 77%) cím szerinti vegyületet kapunk; op.: 134–136 °C.

Elemzés a $C_{22}H_{31}BrClN_7O_2$ képlet alapján:
számított: C: 48,85, H: 5,78, N: 18,13%,
talált: C: 48,87, H: 5,79, N: 18,15%.

(b) Az (a) lépés szerint kapott terméket metanolban hidrokloridjává alakítjuk. A só 173–175 °C-on olvad.

Elemzés a $C_{22}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 41,82, H: 5,58, N: 15,52%,
talált: C: 41,99, H: 5,40, N: 15,62%.

(c) A kiindulási anyagként felhasznált „A” vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

84,0 g (0,744 mól) N-(2-amino-etil)-N-metil-1,2-etán-diamin (a 3.201.472. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közöltek szerint előállított vegyület) 700 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához keverés közben, 1,5 óra alatt 10 részletben 88,6 g (0,372 mól) 1-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-il)-imidazolt adunk. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd szűrjük, és a szűrletet 300 ml végtérfogatra bepároljuk. Az oldatot erélyes keverés közben 1,4 liter éterbe cse-

pegtetjük. A kivált szilárd anyagot leszűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk. 74,3 g (0,258 mól, 70%) 3,5-diamino-N-[2-(/2-amino-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamidot kapunk. A termék mintáját szilikagélen átszűrjük, és ammóniával telített 5:95 arányú metanol: metilén-klorid eleggyel eluáljuk. Az így tisztított termék 138–139,5 °C-on olvad.

Elemzés a $C_{10}H_{18}ClN_7O$ képlet alapján:
számított: C: 41,74, H: 6,31, N: 34,07%,
talált: C: 41,53, H: 6,15, N: 33,72%.

(d) A kiindulási anyagként felhasznált „B” vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

7,87 g (32,6 mmól) 6-bróm-1,1-dimetil-indán-5-ol (a 2.067.195A. sz. közzétett nagy-britanniai szabadalmi bejelentésben leírtak szerint előállított vegyület), 7,16 g (51,0 mmól) hexametilén-tetramin és 100 ml trifluor-ecetsav elegyét 5 órán át visszafolytás közben forraljuk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük és 300 ml vízzel hígítjuk. A vizes maradékot metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen (100 g) kromatografáljuk, eluálószerként hexánt, majd 1:99 arányig növekvő mennyiségű étert tartalmazó éter:hexán elegyeket használunk. 1,7 g (6,32 mmól, 19%) 6-bróm-1,1-dimetil-5-hidroxi-indán-4-karboxaldehidet kapunk. A halvány-sárga szilárd anyag 142–143 °C-on olvad.

Elemzés a $C_{12}H_{13}BrO_2$ képlet alapján:
számított: C: 53,55, H: 4,87%,
talált: C: 53,58, H: 4,87%.

2-5. példa

Az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő az I. táblázatban felsorolt (III) általános képletű vegyületeket (a képletben R^1 (IV) képletű csoportot, A klóratomot, R^4 metilcsoportot, R hidrogénatomot és R^2 brómatomot jelent, és X és m jelentése az I. táblázatban megadott) a megfelelő (IX) általános képletű benzaldehid-származékokból, ahol R^3 CHO-csoportot és R^5 brómatomot jelent, míg X és m jelentése az I. táblázatban megadott.

I. táblázat

A példa száma	X	M	Op. °C (bázis)	Hozam %	S6	Op. °C (só)
2.	CH ₂	1	141–142	68	di-HCl	164–165
3.	O	1	131–132	27	oxalát	160–161
4.	O	2	143,5–144,5	86	di-HCl	205–207
5.	O	3	139,5–140,5	79	di-HCl	171–173

6. példa

A 2. példában kiindulási anyagként felhasznált benzaldehid-származékot a következőképpen állítjuk elő:

(a) 10,60 g (60,0 mmól) 5-metoxi-1,1-dimetil-indán (a 2.067.195A. sz. közzétett nagy-britanniai szabadalmi bejelentésben leírtak szerint előállított

vegyület) és 6,5 g (90,0 mmól) dimetil-formamid elegyéhez 11,5 g (75,0 mmól) foszfor-oxi-kloridot adunk. Az elegyet 5 órán át 100 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 100 g jégre öntjük. A vizes elegyet éterrel extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A

maradékot 70 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexánt, majd 2:98 arányig növekvő mennyiségű étert tartalmazó éter:hexán elegyeket használunk. 4,86 g (23,8 mmól, 40%) 1,1-dimetil-5-metoxi-indán-6-karboxaldhidet kapunk. A termék hexános kristályosítás után 51–52 °C-on olvadó fehér szilárd anyag.

Elemzés a $C_{13}H_{16}O_2$ képlet alapján:
számított: C: 76,44, H: 7,89%,
talált: C: 76,23, H: 7,81%.

(b) 4,25 g (20,8 mmól) 1,1-dimetil-5-metoxi-indán-6-karboxaldehid 25 ml metilén-kloriddal készített oldatához jeges hűtés közben 22 ml 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid oldatot (= 22,0 mmól bór-tribromid) adunk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 100 ml jeges vízbe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 50 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexánt használunk. 3,37 g (17,7 mmól, 85%) 1,1-dimetil-5-hidroxi-indán-6-karboxaldehidet kapunk. A fehér szilárd anyag 40–40,5 °C-on olvad.

Elemzés a $C_{12}H_{14}O_2$ képlet alapján:
számított: C: 75,76, H: 7,42%,
talált: C: 75,62, H: 7,42%.

(c) 3,1 g (16,3 mmól) 1,1-dimetil-5-hidroxi-indán-6-karboxaldehid és 3,1 g (17,4 mmól) N-brómszukcinimid 50 ml metilén-kloriddal készített oldatát 2 napig szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 50 ml vizet adunk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 20 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexánt, majd 2:98 arányig növekvő mennyiségű étert tartalmazó éter:hexán elegyeket használunk. 4,0 g (14,8 mmól, 91%) 4-bróm-1,1-dimetil-5-hidroxi-indán-6-karboxaldehidet kapunk. A termék etanolos kristályosítás után 77,5–78,5 °C-on olvadó sárga kristályokat képez.

Elemzés a $C_{12}H_{13}BrO_2$ képlet alapján:
számított: C: 53,55, H: 4,87%,
talált: C: 53,31, H: 4,86%.

7. példa

A 3. példában kiindulási anyagként felhasznált benzaldehid-származékot a következőképpen állítjuk elő:

(a) 51,0 g (0,26 móll) 2-(3-metoxi-fenoxi)-ecetsav-metil-észter 750 ml éterrel készített oldatába jeges vizes hűtés közben 22 ml 2,9 mólos éteres metil-magnézium-bromid oldatát (= 0,65 mmól metil-magnézium-bromid) csepegtetünk. Fél óra elteltével a reakcióelegyet 500 ml 2 n vizes sósavoldatba öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot csökkentett nyomáson desztilláljuk. Szintelen olaj formájában 49,0 g (0,25 móll, 96%) 1-(3-metoxi-fenoxi)-2-metil-2-propánolt kapunk; fp.: 115–135 °C/33 Pa.

(b) Az (a) lépés szerint kapott alkohol mintáját p-nitro-benzoát-észterévé alakítjuk. Az észter 84–86 °C-on olvad.

Elemzés a $C_{18}H_{19}NO_6$ képlet alapján:
számított: C: 62,60, H: 5,55, N: 4,06%;
talált: C: 62,82, H: 5,61, N: 4,04%.

(c) 50 g (0,352 móll) foszfor-pentoxid 500 ml metán-szulfonsavval készített oldatába 30 perc alatt 20

g (0,101 móll) 1-(3-metoxi-fenoxi)-2-metil-2-propánolt csepegtetünk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1,5 liter jeges vízbe öntjük, és éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 500 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexánt, majd 10:90 arányig növekvő mennyiségű étert tartalmazó éter:hexán elegyeket használunk. 13,2 g (74,06 mmól, 72%) 2,3-dihidro-6-metoxi-3,3-dimetil-benzofuránt kapunk. ezt az anyagot 75 ml toluolban oldjuk, és az oldathoz 8,12 g (0,11 móll) dimetil-formamidot adunk. Az elegybe jeges vizes hűtés közben 14,23 g (92,8 mmól) foszfor-oxi-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük és 300 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid oldatba öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, 1 n vizes sósavoldattal, vízzel, végül telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 150 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexánt, majd 25–75 arányig növekvő mennyiségű étert tartalmazó éter:hexán elegyeket használunk. 10,3 g (49,9 mmól, 68%) 2,3-dihidro-6-metoxi-3,3-dimetil-5-benzofurán-karboxaldehidet kapunk. A fehér, kristályos anyag 75–76 °C-on olvad.

Elemzés a $C_{12}H_{14}O_3$ képlet alapján:
számított: C: 69,89, H: 6,84%,
talált: C: 69,92, H: 6,74%.

(d) 10,4 g (50,4 mmól) 2,3-dihidro-6-metoxi-3,3-dimetil-5-benzofurán-karboxaldehid 250 ml metilén-kloriddal készített, –78 °C-os oldatába 51,0 ml 1 mólos metilén-kloridos bór-tribromid oldatot (= 51,0 mmól bór-tribromid) csepegtetünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 1 napig keverjük. Az elegyet 500 ml vízbe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 250 g szilikagélen kromatografáljuk eluálószerként 2:1 arányú hexán:metilén-klorid elegyet, majd növekvő mennyiségű metilén-kloridot tartalmazó hexán:metilén-klorid elegyeket, végül metilén-kloridot használunk. 5,77 g (30,0 móll, 59%) 2,3-dihidro-6-hidroxi-3,3-dimetil-5-benzofurán-karboxaldehidet kapunk. A fehér szilárd anyag 100–102 °C-on olvad.

Elemzés a $C_{11}H_{12}O_3$ képlet alapján:
számított: C: 68,74, H: 6,29%,
talált: C: 68,75, H: 6,29%.

(e) 5,27 g (27,4 mmól) 2,3-dihidro-6-hidroxi-3,3-dimetil-5-benzofurán-karboxaldehid és 5,86 g (32,9 mmól) N-bróm-szukcinimid 135 ml metilén-kloriddal készített oldatát 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 400 ml vizet adunk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 150 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 20:80 aránytól 40:60 arányig növekvő mennyiségű étert tartalmazó éter:hexán elegyeket használunk. 7,0 g (25,8 mmól, 94%) 7-bróm-2,3-dihidro-6-hidroxi-3,3-dimetil-5-benzofurán-karboxaldehidet kapunk. A termék mintája toluolos kristályosítás után 152–154 °C-on olvad.

Elemzés a $C_{11}H_{11}BrO_3$ képlet alapján:
számított: C: 48,73, H: 4,09%,
talált: C: 48,87, H: 4,12%.

8. és 9. példa

A 4. és 5. példában kiindulási anyagként felhasznált benzaldehid-származékokat a következőképpen állítjuk elő:

(a) A 7. példa (a) lépésében közöltek szerint járunk el, de 3-(3-metoxi-fenoxi)-propionsav-metil-észterből, illetve 4-(3-metoxi-fenoxi)-vajsav-metil-

észterből indulunk ki. Termékként 1-(3-metoxi-fenoxi)-3-metil-3-butanolt (8/a/ példa), illetve 1-(3-metoxi-fenoxi)-4-metil-4-pentanolt (9/a/ példa) kapunk.

5 (b) Az (a) lépés szerint kapott alkoholokat p-nitro-benzoosavas észterekként azonosítjuk. Az észterek fizikai állandóit a II. táblázatban közöljük.

II. táblázat

A példa száma	Hozam (%)	Op. °C	Tapasztalati képlet	Elemzés		számított, % talált, %	
				C	H	H	N
8(a)	96,2	104,5–105,5	C ₁₉ H ₂₁ NO ₆	63,50	5,89	5,89	3,90
				63,42	5,98	5,98	3,77
9(a)	100	70–71	C ₂₀ H ₂₃ NO ₆	64,33	6,21	6,21	3,75
				64,37	6,19	6,19	3,71

(c) A 7. példa (c) lépésében leírtak szerint állítjuk elő a 8(a) példa, illetve a 9(a) példa szerint kapott 3-metoxi-fenoxi-alkanolokból a III. táblázatban felsorolt (XII) általános képletű vegyületeket,

ahol R⁵ CHO csoportot, R⁶ hidrogénatomot, R⁹ metilcsoportot és X oxigénatomot jelent, és m jelentése a III. táblázatban megadott.

III. táblázat

A példa száma	m	Hozam (%)	Op. °C képlet	Tapasztalati képlet	Elemzés		számított, % talált, %	
					C	H	H	H
8(c)	2	74	77,5–79	C ₁₃ H ₁₆ O ₃	70,89	7,32	7,32	7,32
					70,91	7,27	7,27	7,27
9(c)	3	74,5	85–86	C ₁₄ H ₁₈ O ₃	71,79	7,74	7,74	7,74
					71,75	7,77	7,77	7,77

(d) A 7. példa (d) lépésében leírtak szerint állítjuk elő a 8(c) példa, illetve a 9(c) példa szerint kapott termékekből a IV. táblázatban felsorolt (IX) általános képletű vegyületeket, ahol R⁵ CHO cso-

45

portot, R⁶ hidrogénatomot és X oxigénatomot jelent, és m jelentése a IV. táblázatban megadott.

IV. táblázat

A példa száma	m	Hozam (%)	Op. °C	Tapasztalati képlet	Elemzés		számított, % talált, %	
					C	H	H	H
8(d)	2	87	121–122	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	69,89	6,84	6,84	6,84
					69,95	6,86	6,86	6,86
9(d)	3	70	113–115	C ₁₃ H ₁₆ O ₃	70,89	7,32	7,32	7,32
					70,93	7,30	7,30	7,30

(e) A 7. példa (e) lépésében leírtak szerint állítjuk elő a 8(d) példa, illetve a 9(d) példa szerint kapott termékekből az V. táblázatban felsorolt (IX)

általános képletű vegyületeket, ahol R^5 CHO csoportot, R^6 brómatomot és X oxigénatomot jelent, és m jelentése az V. táblázatban megadott.

V. táblázat

A példa száma	m	Hozam (%)	Op. °C	Tapasztalati képlet	Elemzés C	számított, % talált, % H
8(e)	2	82	154–155	$C_{12}H_{13}BrO_3$	50,55 50,56	4,60 4,60
9(e)	3	60	118,5–120	$C_{13}H_{15}BrO_3$	52,19 52,10	5,05 5,03

10. példa

Kapszulák előállítás

1 db 350 mg tömegű kapszula összetétele:

(III) általános képletű vegyület	120,0 mg
Laktóz (National Formulary/NF/ minőségű)	175,0 mg
Nátrium-keményítő-glikolát (NF minőségű)	18,0 mg
Előzselatinált keményítő (NF minőségű)	35,0 mg
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	2,0 mg

A felsorolt komponenseket a magnézium-sztearát kivételével összegyűrjük, a masszát 0,84 mm száltávolságú szítán granuláljuk, majd keverőben körülbelül 5 percig homogenizáljuk. A magnézium-sztearátot 0,4 mm száltávolságú szítán átszítaljuk, majd hozzáadjuk az előző keverékhez, és a homogenizálást még 2 percig folytatjuk. A porkeveréket megfelelő felirattal ellátott tartályba töltjük, majd a tartályból a porkeveréket 0-ás méretű kétrészes kemény zselatin kapszulákba töltjük.

11. példa

Kapszulák előállítás

1 db 350 mg tömegű kapszula összetétele:

(III) általános képletű vegyület	120,0 mg
Laktóz (NF minőségű)	175,0 mg
Mikrokristályos cellulóz	18,0 mg
Előzselatinált keményítő (NF minőségű)	35,0 mg
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	2,0 mg

A felsorolt komponenseket a magnézium-sztearát kivételével összegyűrjük, a masszát 0,84 mm száltávolságú szítán granuláljuk, majd keverőben körülbelül 5 percig homogenizáljuk. A magnézium-sztearátot 0,4 mm száltávolságú szítán átszítaljuk, majd hozzáadjuk az előző keverékhez, és a homogenizálást még 2 percig folytatjuk. A porkeveréket megfelelő felirattal ellátott tartályba töltjük, majd a tartályból a porkeveréket 0-ás méretű kétrészes kemény zselatin kapszulákba töltjük.

20

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (III) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik előállítására — a képletben

R^1 és R^2 egyike Z csoportot, másika pedig (IV) általános képletű csoportot jelent,

Z klóratomot, brómatomot, jódatomot vagy trifluor-metil-csoportot jelent, és

a (IV) általános képletben A klór- vagy brómatomot, R^4 pedig 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

X metilén-csoportot, vagy oxigénatomot jelent, és

m értéke 1, 2 vagy 3 —, *azzal jellemezve*, hogy egy (VIII) általános képletű amint — a képletben R^4

jelentése a tárgyi kör szerinti, Pyz pedig (V) általános képletű csoportot jelent, amelyben A jelentése a tárgyi kör szerinti — egy (IX) általános képletű

karbonil-vegyülettel — a képletben m és X jelentése a tárgyi kör szerinti és R^5 és R^6 egyike Z csoportot, másika pedig HCO-csoportot jelent — redukálva alkilezünk, és kívánt esetben (III) általános képletű szabad bázisokat gyógyászatilag alkalmazható aniont szolgáltató sával reagáltatva gyógyászatilag alkalmazható sóikká alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (III) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 és R^2 egyike brómatomot, másika pedig

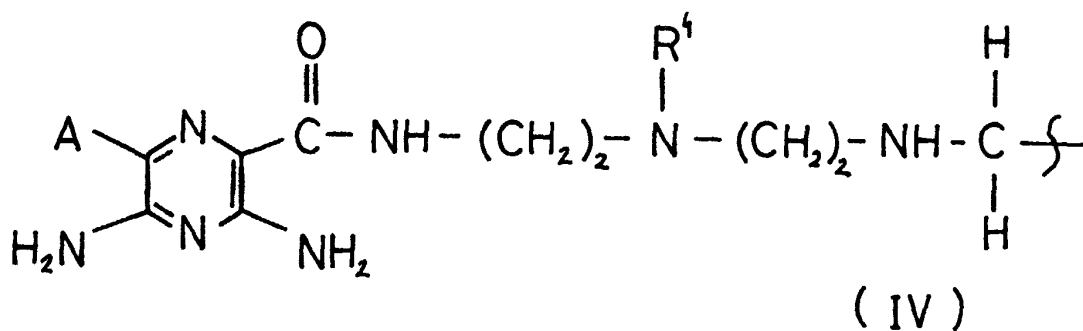
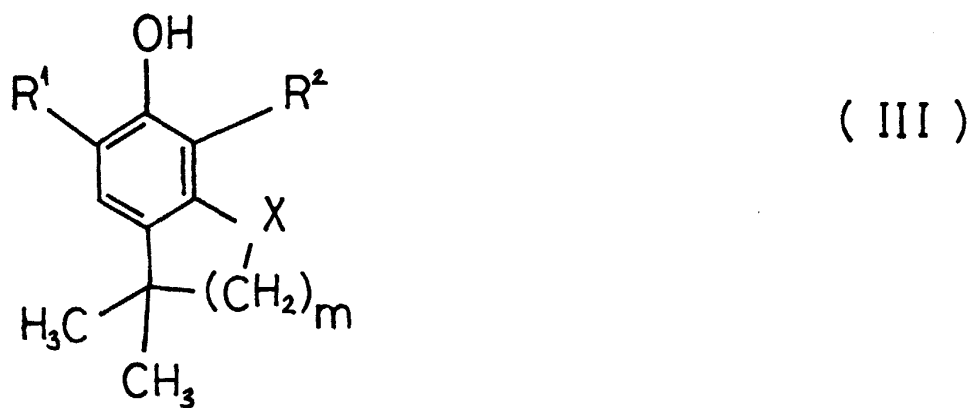
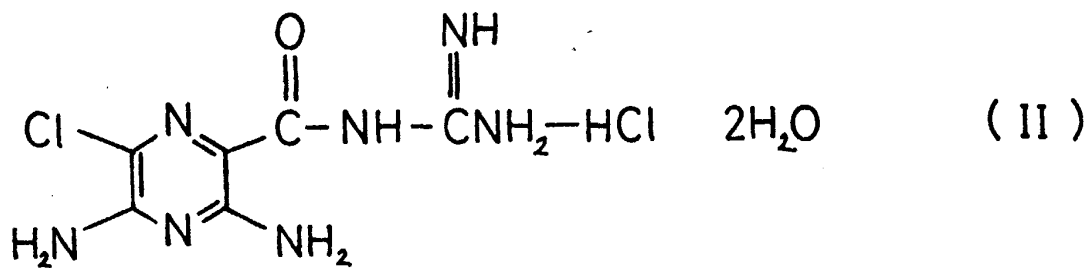
olyan (IV) általános képletű csoportot jelent, amelyben A jelentése klóratom és R^4 jelentése metilcsoport, X metilén-csoportot jelent és m értéke 1,

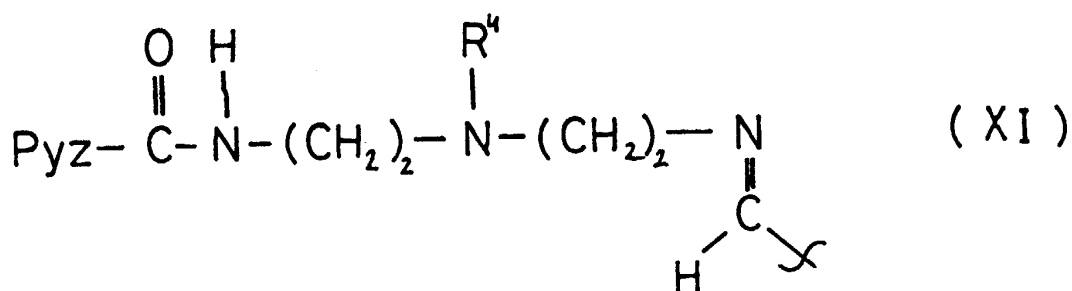
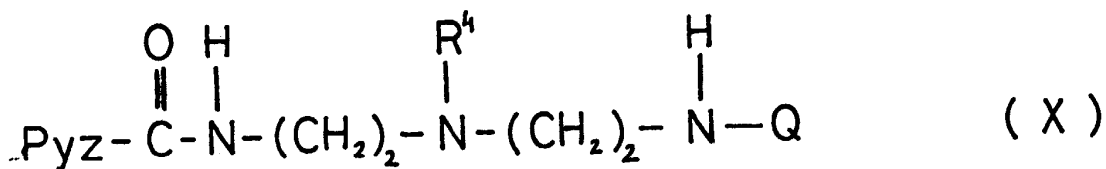
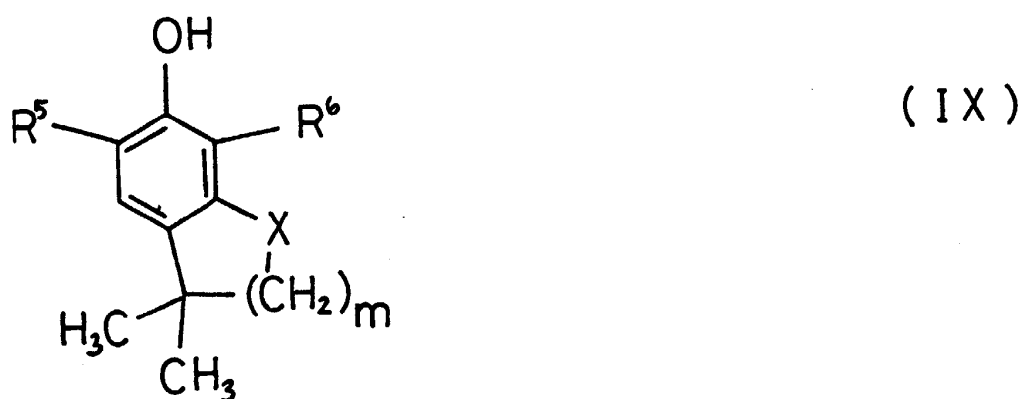
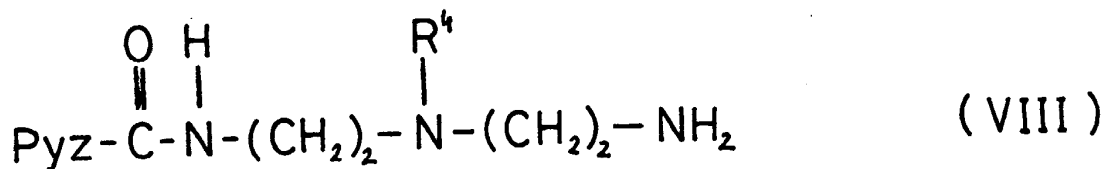
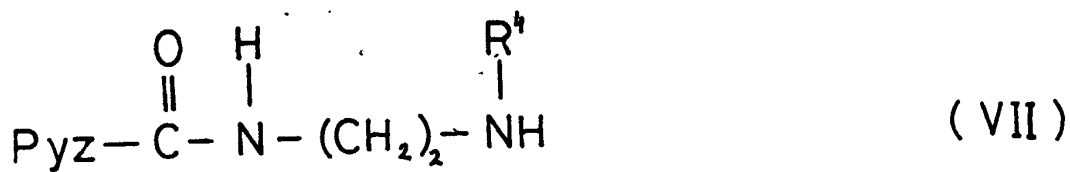
azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat használjuk.

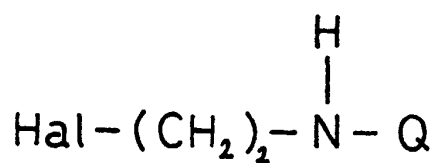
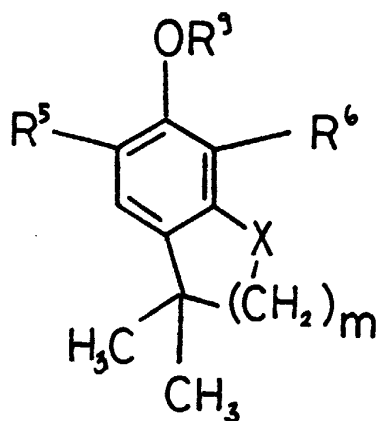
3. Eljárás eukalémias diuretikus hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*,

hogy az 1. igénypont szerint előállított (III) általános képletű vegyületeket — a képletben R^1 , R^2 , X és m jelentése az 1. igénypontban megadott — vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sóit a szokásos gyógyszerészeti hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszer-technológiai műveletekkel gyógyászati készítményekké alakítjuk.

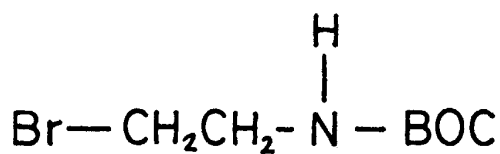
65



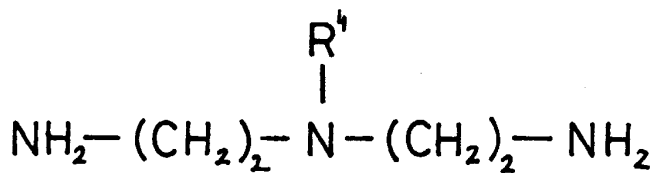




(XIII)



(XIII a)



(XIV)

