

(19) HU  
MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)  
**195201 B**

(22) A bejelentés napja: 86.05.29. (21) 2258/86  
(33) US:  
(32) 85.05.30.  
(31) 739 393

(51) Int.Cl.<sub>4</sub>  
C 07 D 295/12  
A 61 K 31/495

(41) (42) A közzététel napja: 1987.03.30.

(45) Megjelent: 1989.10.27



(72) Feltaláló:  
PASCAL Jean-Claude, Cachan, FR

(73) Szabadalmas:  
Laboratoires Syntex S.A., Puteaux, FR

## (54) ELJÁRÁS N-FENIL-4-FENIL-1-PIPERAZIN-KARBOXAMIDINEK ÉS ILYEN HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

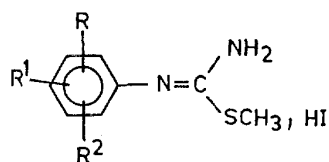
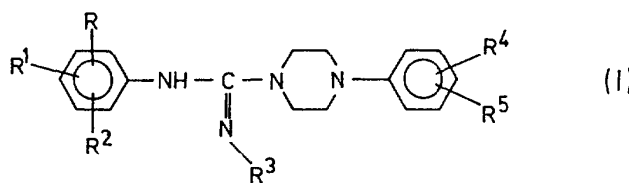
### (57) KIVONAT

Az (1) általános képletű vegyületeket — a képletben R, R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, alkoxycsoport, -CF<sub>3</sub> vagy -NO<sub>2</sub> csoport, R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, al-

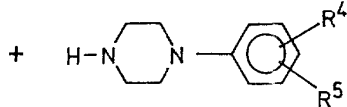
kilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, -C(=O)-alkilcsoport vagy alkenilcsoport, R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkoxycsoport,

-OH, -CH<sub>3</sub> vagy -O-C(=O)-alkilcsoport- úgy ál-

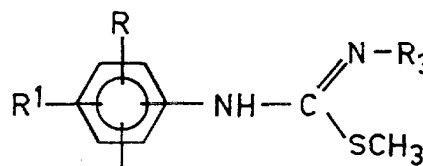
lítják elő, hogy egy (3) általános képletű vegyületet — melyben R, R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a fentiekben megadott és X egy kilépő csoportot képvisel — egy (4) általános képletű 1-fenil-piperazin-származékkal — a képletben R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése a fent megadott — kondenzálnak, vagy egy (7) általános képletű vegyületet egy (4) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. Kívánt esetben a terméket gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóvá vagy észterré alakítják. — A kapott vegyületek antiaritmiás hatást fejtenek ki.



(3)



(4)



(7)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű N-fenil-4-fenil-1-piperazin-karboxamidinek és tautomerjeik, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik és észterek, továbbá az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek antiaritmiás hatóanyagként alkalmazhatók emlősöknél.

A 4 211 867. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 1-fenil-pirrolidin-karboxamidokra vonatkozik. A 2 057 441-A sz. nagy-britanniai szabadalmi bejelentés szerinti N-(trimetoxi-benzil)-piperazinoknak a vérkeringést stimuláló hatásuk van. A 4 259 334. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban antiaritmiás hatással rendelkező piperazin-metánimin származékokat ismertetnek, a 3 961 056. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás pedig guanidin-származékokat javasol aritmia ellenes hatású szerként és diuretikumként való alkalmazásra.

A 3 793 322. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás N<sup>1</sup>-(fenil)-N<sup>4</sup>-(N-alkil-imino-benzil)-piperazinokat ismertet mint hipoglikémiái kezelésére szolgáló hatóanyagokat.

A találmány szerinti új N-fenil-4-fenil-1-piperazin-karboxamidinek és tautomerjeik (I) általános képletében

R<sup>1</sup> hidrogénatom, R<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxics csoport, -CF<sub>3</sub> vagy -NO<sub>2</sub> csoport;

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú hidroxil-alkil-csoport,

O

||

-C-alkilcsoport vagy rövidszénláncú alkenilcsoport; és

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxics csoport, -OH, -CF<sub>3</sub> vagy

O

||

-O-C- rövidszénláncú-alkilcsoport

Ebbe a kategóriába tartoznak az (I') általános képletű vegyületek és tautomerjeik, a képletben

R hidrogénatom, R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxics csoport, -CF<sub>3</sub> vagy -NO<sub>2</sub> csoport;

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú hidroxil-alkil-csoport,

O

||

-C-alkilcsoport vagy rövidszénláncú alkenilcsoport;

és  
R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül hid-

2

rogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkoxics csoport, -OH, -CH<sub>3</sub> vagy

O

||

5 -O-C- rövidszénláncú-alkilcsoport.

A találmány körébe tartoznak az (I) és (I') általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik és észterek előállítására szolgáló eljárások, továbbá a fenti hatóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására irányuló eljárások.

10 A „rövidszénláncú alkilcsoport“ 1—4 szénatomos, elágazó vagy egyenes szénhidrogénláncot jelent, például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, szek-butil-, izobutilcsoportot és hasonlókat. A felsoroltak közül előnyösek a metil- és az etilcsoport.

15 A „rövidszénláncú alkoxics csoport“ -O- rövidszénláncú-alkilcsoportot jelent, amelyben a rövidszénláncú alkil jelentése megegyezik a fentebb már megadottakkal. Előnyösek a metoxi- és az etoxics csoport.

20 A „rövidszénláncú alkenilcsoport“ 2—4 szénatomos elágazó vagy egyenes telítetlen szénhidrogénláncot jelent, például etilén-, propilén-, 1-butén-, 2-butén-, izobutiléncsoportot és hasonlókat. Előnyös alkenilcsoport a CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> csoport.

30

O

Az „alkanoilcsoport“ -C-alkilcsoportot jelent, amelyben az alkil jelentése megegyezik a fentebb már megadottal.

35 A „halogénatom“ bróm-, klór-, fluor- és jódatomot, előnyösen klóratomot jelent.

Az „emlős“ kifejezésen az ember mellett minden egyéb emlős fajtát is értünk, például kutyákat, macskákat, lovakat, szarvasmarhákat, sertéseket stb.

40

A „gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók és észterek“ kifejezés olyan sókra és észterekre vonatkozik, amelyek megtartják a szabad bázis biológiai hatékonyságát és tulajdonságait, és amelyek biológiai vagy egyéb más szempontból káros mellékhatást nem fejtenek ki. A savaddíciós sókat szervesen savakkal, mint sósavval, salétromsavval, hidrogén-bromiddal, foszforsavval és hasonlókkal képezzük, valamint szerves savakkal, mint ecetsavval, glikolsavval, piruvinsavval, oxálsavval, almasavval, malonsavval, borostyánkóssavval, maleinsavval, fumársavval, borkóssavval, citromsavval, benzooesavval, fahéjsavval, mandulasavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval, szalicilsavval, aszkorbinsavval és hasonlókkal. Az észtereket úgy állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületeket 1—5 szénatomos elágazó vagy nyíltláncú alkanoilhalogénidekkel vagy -anhidridekkel reagáltatjuk.

45

50

55

60

65

A találmány szerint előállított vegyületek N-fenil-4-fenil-1-piperazin-karboxamidinek, amelyeket az (Ia) képlet szerinti rendszerrel számoztunk.

Például annak a vegyületnek a neve, amelynek (I) általános képletében

R, R<sup>3</sup> és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom,

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a 3- és 5-helyzetben klóratom,

R<sup>4</sup> jelentése a 2-helyzetben metoxicsoport, N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin. E vegyület di(metánszulfonsavas) sóját dimetán-szulfonátnak nevezük, azaz 1-piperazin-karboxamidin-N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-dimetán-szulfonátnak.

Megjegyzendő, hogy bár az (I) általános képletű vegyületeket amidin formájában írjuk, a vegyületeknél az (A) ábra szerinti tautomeria jelenhet meg, és a találmány szerinti vegyületek amin és amidin alakjában egyaránt előfordulhatnak. Szakember számára kézenfekvő, hogy az (I) általános képletű vegyületek bármelyikének mindkét tautomerje jelen lehet. Valamennyi tautomer alak a találmány körébe tartozik.

A találmány körébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek hidrátjai is, például a monohidrát, éspedig az 1-piperazin-karboxamidin-N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil) monohidrát.

Az (I) általános képletű vegyületek egyik előnyös alosztályát képezik azok, amelyekben az R jelentése hidrogénatom. Különösen előnyös ezek közül az a csoport, amelyben R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, -OH- vagy rövidszénláncú alkoxicsoport és az R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> közül legalább az egyik nem hidrogénatom. Ebben a csoportban különösen azok a vegyületek tarthatnak számot érdeklődésre, amelyeknél a fenilgyűrűben a 2- és 4-helyzetben R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, -OH vagy rövidszénláncú hidroxil-alkil-csoport és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy rövidszénláncú hidroxil-alkil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek másik előnyös alosztályát képezik azok, amelyekben R jelentése hidrogénatom, R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy halogénatom, és az R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> közül legalább az egyik nem hidrogénatom. Különösen előnyös ezek közül az a csoport, amelyben R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncú alkoxicsoport, és az R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> közül legalább egy nem hidrogén. Ebben a csoportban különösen azok a vegyületek tarthatnak számot érdeklődésre, amelyeknél a 2- és 4-helyzetben R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, -OH vagy rövidszénláncú alkilcsoport és R<sup>3</sup> hidrogénatom, rövidszénláncú hidroxil-alkil-csoport. Ezek közül is kiemelkednek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport vagy klóratom.

Ez idő szerint a találmány szerinti vegyületek közül az alábbiak a legelőnyösebbek:

- 5 N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;  
 N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;  
 10 N-(3,4-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;  
 N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;  
 N-(fenil)-N'-(3-hidroxi-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin, és ezek tautomerjei, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói és észterei.

- Jelentősek még a következő vegyületek:  
 20 N-(3,5-diklór-fenil)-4-(4-fluor-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;  
 N-(3,5-diklór-fenil)-4-(3-trifluor-metil-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;  
 N-(fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin, és  
 25 N-(fenil)-N'-(n-butil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin és ezek tautomerjei, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói és észterei.

A találmány szerinti vegyületeket a következő eljárásokkal állíthatjuk elő:

- 30 a) — az (I) általános képletű vegyületet — melynek képletében R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom — úgy állítjuk elő, hogy a (3) általános képletű karbamid-tiosavszármazékot — a képletben R, R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a fentiekben meghatározott, és X egy kilépő csoport, előnyösen — SCH<sub>3</sub> csoport — a  
 35 (4) általános képletű 1-fenil-piperazinnal kondenzáljuk, melyben R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése a fentiekben meghatározott; vagy

- 40 b) — az (I) általános képletű vegyületet — melynek képletében R<sup>3</sup> jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú hidroxil-alkil-csoport,



- C-alkil vagy rövidszénláncú alkenilcsoport — úgy állítjuk elő, hogy a (7) általános képletű karbamid-tiosavszármazékot — a képletben R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és X jelentése a fentiekben meghatározott és R<sup>3</sup> rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú hidroxil-alkil-csoport,



- C-rövidszénláncú alkil- vagy rövidszénláncú alkenilcsoport — a fentebb ismertetett 1-fenil-piperazin vegyülettel kondenzáljuk; és kívánt esetben

- 60 — az (I) általános képletű vegyületet — melynek képletében R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> jelentése -OH és/vagy R<sup>3</sup> jelentése rövidszénláncú hidroxil-alkil-csoport — a megfelelő alkanolszármazékká észterezzük; vagy

- 65 — az (I) általános képletű vegyületet — melynek képletében R<sup>3</sup> jelentése hidrogén-

atom — olyan (I) általános képletű vegyületté acilezzük, melyben R jelentése

O

||

-C-rövidszénláncú alkilcsoport; vagy — az (I) általános képletű vegyület szabad bázisát gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk; vagy

— az (I) általános képletű vegyület sóját a megfelelő szabad bázissá alakítjuk.

A következőkben a megfelelőnek talált reakciók vázlatát ismertetjük:

#### A. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyekben R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, az I. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

A reakcióvázlatból kitűnik, hogy ammónium-tiocianátot és benzoil-kloridot reagáltunk közömbös szerves oldószerben, mint pl. metil-etil-etonban, vagy előnyösen acetoneban. 50—100°C-ra való melegítés közben, szerves oldószerrel, így toluol, xilol, CCl<sub>4</sub>, DMF, DMSO valamelyikében vagy előnyösen acetoneban egy megfelelően szubsztituált — (I) általános képletű — anilint adagolunk a fenti reakcióegyhez, és így a (2) általános képletű tiokarbamid vegyületet kapjuk.

Ha a (2) általános képletű tiokarbamidot vízben, etil-alkoholban vagy előnyösen acetoneban metil-jodiddal reagáltatjuk a megfelelő karbamid-tiosav metil-észter ((3) általános képlet) keletkezik, az így kapott vegyületet megfelelően szubsztituált 1-fenil-piperazinnal (4) általános képlet) kondenzáljuk és ezzel a kívánt (I) általános képletű vegyületet nyerjük.

Az (1) általános képletű, megfelelően szubsztituált anilinek a kereskedelemben kaphatók, vagy pedig szakember számára ismert módszerrel előállíthatók. Az 1-fenil-piperazin és szubsztituált származékai ugyancsak kaphatók a kereskedelemben, vagy pedig megfelelően szubsztituált vagy szubsztituálatlan anilin és 2,2'-diklór-dietil-amin reagáltatásával állíthatók elő (I. K. Brewster, Chim. Ther. 1972 7 (2), 87—91.)

#### B. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R<sup>3</sup> jelentése nem hidrogénatom

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R<sup>3</sup> nem hidrogénatom, a II. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

A reakcióvázlatból kitűnik, hogy az (1) általános képlet szerinti, megfelelően szubsztituált anilint tiofoszfénnel reagáltatjuk diklór-metán és víz kálium-karbonátot vagy előnyösen kalcium-karbonátot tartalmazó keverékében mintegy 6—18, előnyösen 12 óra hosszat kb. 25—40°C-on, előnyösen 25°C-on. Az (5) általános képlet szerinti, megfelelő-

en szubsztituált izocianátot kapjuk. Az eljárás közelebbi részleteit a következő szakirodalom tárgyalja: E. Houkanen, et al., **Heterocycle Chem.**, 17. pp. 797—798 (1980).

5 Ezután az (5) képletű izotiocianátot a kívánt aminnal, mint metil-aminnal, izopropil-aminnal vagy izobutil-aminnal reagáltatjuk szerves oldószerben, így metil-alkoholban, dietil-éterben, petrol-éterben vagy előnyösen etil-alkoholban. A reakció kb. 30°C és a forráspont között, 0,5—24, előnyösen 1—8 óra alatt megy végbe.

10 A kapott (6) általános képletű tiokarbamidot metil-jodiddal reagáltatjuk és a (7) általános képletű, megfelelő karbamimido-tiosav-metil-észter kapjuk. A reakciót poláros szerves oldószerben, így metil-alkoholban, etil-alkoholban vagy előnyösen acetoneban hajtjuk végre kb. 40°C-tól előnyösen a forráspontig terjedő hőmérsékleten. A reakciót víz és nátrium-hidroxid keverékében is végrehajthatjuk kb. 20—30°C-on, előnyösen 25°C-on, és a reakcióegyet diklór-metánnal extraháljuk.

25 A (7) általános képletű karbamimido-tiosav-metil-észter a (4) általános képletű, megfelelően szubsztituált 1-fenil-piperazinnal az (I) általános képletű piperazin-karboxamidin né alakítjuk. Az A. pontban említettekhez hasonlóan a szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-fenil-piperazinok is kaphatók a kereskedelemben, vagy pedig ezeket a megfelelő anilinszármazékból elő lehet állítani. A (7) általános képletű vegyületet poláris szerves oldószerben, mint acetoneban, metil-alkoholban vagy előnyösen etil-alkoholban visszafolyatós hűtés alkalmazásával 2—24 óra, előnyösen kb. 12 óra alatt állítjuk elő.

30 Kivánt esetben az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sókká alakíthatjuk. Az (1) általános képletű vegyületek sóit úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázisokat alkalmas savakkal vagy azok sóival 0—100°C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk. Megfordítva, szabad bázisokat úgy állíthatunk elő, hogy a megfelelő savaddíciós sókat alkális szerekkel, így nátrium- vagy kálium-hidroxiddal reagáltatjuk 0—100°C közötti hőmérsékleten.

35 A gyógyászati szempontból elfogadható észtereket úgy állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületeket a kívánt észternek megfelelő savhalogéniddal vagy -anhidriddel reagáltatjuk. Például (I) általános képletű vegyületeket, melyeknél R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése -OH és/vagy R<sup>3</sup> jelentése rövidszénláncú hidroxil-alkil-csoport, feleslegben alkalmazott karbonsavanhidriddel vagy -halogéniddal tercier amin oldószerben, mint pl. piridinben kb. 20—90°C előnyösen 15—30°C közötti hőmérsékleten hevítünk.

40 Továbbá, a karboxamidin rész alkil-karbonil származékait (az (I) általános képletű

65  $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{-C-} \end{matrix}$  rövidszénláncú alkil) úgy állítjuk elő, hogy va-

lamely (I) általános képletű vegyületet egy megfelelő karbonsavanhidriddel acilezünk, célszerűen bázikus katalizátor, például piridin jelenlétében, a szokásos reakció körülmények mellett.

Kívánt esetben a találmány szerinti bármelyik vegyület vagy intermedier bármilyen alkalmas elkülönítő vagy tisztító módszernek alávethető, ilyenek pl. a szűrés, extrahálás, kristályosítás, oszlop-kromatografálás, vékonyréteg-kromatografálás, vagy ezeknek kombinációja. A példákban speciális elválasztó és elkülönítő eljárásokat mutatunk be, de természetesen más, egyenértékű eljárásokat is lehet alkalmazni.

A sókat is a szokásos módokon lehet elkülöníteni. Például a reakciókeverékeket szárazra pároljuk és a továbbiakban a szokásos tisztítási eljárásokat alkalmazzuk.

Az (I) általános képletű vegyületek embernél és egyéb emlősöknél hatásos antiaritmiás aktivitást mutatnak. Az antiaritmiás aktivitást valamennyi vegyületre vonatkozóan például a koronária artérián lekötéssel előidézett ventrikuláris aritmia vizsgálattal lehet meghatározni, melynek részleteit a 21. példában mutatjuk be.

A leírásban ismertetett vegyületeket, sókat és észtereket bármilyen, a szisztémásan aktív gyógyszerkészítményeknél elfogadott módon lehet alkalmazni, így orális, parenterális és egyéb szisztémás, aeroszol vagy helyi alkalmazási formában.

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazzák valamilyen gyógyászati szempontból elfogadható segédanyaggal való kombinációban. A kompozíciók a következőket tartalmazzák: valamilyen szokásos gyógyszerészeti hordozót vagy kötőanyagot és (I) általános képletű aktív vegyületet vagy ennek gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját vagy észterét, tartalmazhatnak továbbá egyéb gyógyhatású anyagokat, hordozókat, segédanyagokat stb. Az alkalmazás módjától függően a kompozíciók szilárd, félig szilárd vagy folyékony formájúak lehetnek, pl. tabletták, kúpok, pirulák, kapszulák, porok, aeroszolak, szuszpenziók vagy hasonlóak előnyösen egységadagokban, hogy egyszerű legyen a pontos adagolás.

Szilárd kompozíciókhoz a szokásos, nem toxikus szilárd hordozók alkalmazhatók, például gyógyszerészeti tisztaságú mannit, keményítő, magnézium-sztearát, nátrium-szacharin, talkum, cellulóz, glükóz, szacharóz, magnézium-karbonát és hasonlóak. Az aktív anyagok kúp készítménnyé is formálhatók, hordozóként például polialkilén-glikolt, közelebből propilén-glikolt alkalmazva. A folyékony készítmények például úgy állíthatók elő, hogy a fentebb meghatározott aktív vegyületek valamelyikét és gyógyászati segédanyagokat valamilyen hordozóban, így például vízben, sóoldatban, cukoroldatban, glicerinben és hasonlóokban oldjuk vagy diszpergáljuk. Kívánt

esetben a gyógyszerészeti kompozíció kisebb mennyiségben egyéb segédanyagokat is tartalmazhat, mint nedvesítő vagy emulgáló anyagokat, puffereket és hasonlókat, pl. nátrium-acetátot, szorbitán-monolaurátot, trietanol-amin-nátrium-acetátot, trietanol-amin-oleátot stb. Az ilyen készítmények előállítására szolgáló eljárások szakember előtt ismertek vagy kézenfekvőek (l. pl. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975). A beadásra szolgáló kompozíciók vagy készítményformák mindenesetre olyan mennyiségben tartalmazzák az aktív vegyülete(ke)t, ami elegendő a betegen mutatókozó tünetek kiküszöböléséhez.

Az (I) általános képletű vegyületek parenterális, orális vagy nazális (bronchiális) adagolásban egyaránt előnyösek és csak a kezelendő betegség természetétől függ az alkalmazás formája.

A parenterális alkalmazásra általában injekció formájában kerül sor szubkután, intravénás vagy intramuszkuláris beadással. Az injektálható anyagokat a szokásos formában lehet előállítani, egyrészt folyékony oldatok vagy szuszpenziók alakjában, másrészt szilárd formában, melyből az injekció előtt lehet oldatot, illetve szuszpenziót készíteni; az anyagok emulzióban is adagolhatók. Hordozóanyagként például vizet, sóoldatot, dextrózt, glicerint, etil-alkoholt vagy hasonlókat lehet alkalmazni. Kívánt esetben a gyógyszerészeti kompozíció kisebb mennyiségben egyéb segédanyagokat is tartalmazhat, mint nedvesítő vagy emulgeáló anyagokat, puffereket és hasonlókat, pl. nátrium-acetátot, trietanol-amin-oleátot, szorbitán-monolaurátot stb.

A parenterális alkalmazás újabb lehetősége az a módszer, melynél lassan, illetve a hatóanyagot folyamatosan leadó rendszert ültetnek be a szervezetbe, hogy ezzel állandó szintű adagolást biztosítsanak. (l. a 3 710 795 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást).

Orális alkalmazás céljaira gyógyszerészeti szempontból elfogadható nem toxikus kompozíciók a szokásos kötőanyagokkal állíthatók elő, ilyenek például a gyógyszerészeti tisztaságú mannit, laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, nátrium-szacharin, talkum, cellulóz, glükóz, szacharóz, magnézium-karbonát és hasonlóak. Ezek a kompozíciók oldatok, szuszpenziók, tabletták, drázsék, kapszulák, porok folyamatos hatóanyag-leadású rendszerek és hasonlóak formájában kerülnek felhasználásra. A kompozíciók 1—95 t%, előnyösen 25—70 t% hatóanyagot tartalmaznak.

A tüdő orális és nazális adagolású kezeléséhez aeroszolak is alkalmazhatók. Az aeroszoloknál az aktív komponens előnyösen inhom eloszlásban, felületaktív anyaggal és hajtóanyaggal együtt kerül feldolgozásra. A hatóanyag mennyisége általában 0,01—20 t%, előnyösen 0,04—1,0 t%.

A felületaktív anyagok természetesen nem lehetnek toxikusak és azok alkalmazhatók előnyösen, amelyek a hajtóanyagban oldhatók. Az ilyen anyagok közül kiemelkednek a 6—22 szénatomos zsírsavak észterei vagy parciális-észterei mint a kapril-, oktán-, lauril-, palmitin-, sztearin, linol-, linolén-, oleosztearin- és oleinsavnak valamilyen polihidroxi-alkohollal vagy ennek ciklusos anhidridjével — például etilén-glikollal, glicerinnel, eritrittel, arabittal, mannittal, szorbittal, a szorbitól származó hexitanhidridekkel, (a szorbitán-észterek „Spans” védjeggyel kerülnek forgalomba) — képzett észterei, valamint ezeknek az észtereknek polioxietilén és polioxipropilén származékai. Kevert észterek, mint kevert vagy természetes gliceridek is alkalmazhatók. A felületaktív anyagok sorában előnyben részesülnek az oleátok és a szorbitán, ezeket az „Arlacel C” (szorbitán-szészkvioleát), „Span 80” (szorbitán-monooleát) és „Span 85” (szorbitán-trioleát) néven forgalmazzák. A kompozíciók 0,1—20 tömeg%-a előnyösen 0,25—5 tömeg%-a felületaktív anyag.

A kompozíció fennmaradó része rendszerint hajtóanyag. A cseppfolyósított hajtóanyagok légköri feltételek mellett tipikusan gáz-nemű anyagok, amelyeket nyomás alatt kondenzálnak. A megfelelő cseppfolyósított hajtóanyagok közé tartoznak a rövidszénláncú, legfeljebb 5 szénatomos alkánok, mint a bután és a propán, előnyösen a fluorozott vagy fluoroklórozott alkánok, mint amelyeneket „Freon” védjeggyel hoznak forgalomba. A fentiek keverékeit is lehet alkalmazni.

Az aeroszolok előállításánál során a finom eloszlású hatóanyagot a felületaktív szert tartalmazó hajtóanyagot egy megfelelő szeleppel ellátott tartályba töltik. Ezután a kompozíció mindaddig nyomás alatt marad, amíg a szelep működtetésével szabaddá nem válnak.

Helyi alkalmazásra szolgáló kompozíciók a találmány szerinti vegyületekből hatásos mennyiséget és egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható, nem toxikus hordozót tartalmaznak. A megfelelő összetételű kompozíció 0,1—10 tömeg%, előnyösen 1—2 tömeg% aktív komponens, a fennmaradó részben pedig hordozót tartalmaz. A hatóanyag mennyisége a felhasználásra kerülő vegyület aktivitási fokától függ, összefüggésben az állapottal és a kezelendő személlyel. Alkalmos hordozók vagy gyógyszer vivőanyagok lehetnek különféle krémek, kenőcsök, oldatok, emulziók és hasonlók.

Például, a találmány szerinti vegyület tartalmazó kenőcs 15—45 tömeg% 16—24 szénatomos telített zsíralkoholt, mint cetil-alkoholt, sztearil-alkoholt, behenil-alkoholt és hasonlókat, valamint 45—85 tömeg% glikol-oldószert, mint propilén-glikolt, polietilén-glikolt, dipropilén-glikolt és ezekből készült keveréket tartalmaz. A kenőcs tartalmazhat még 0—15 tömeg% lágyítót, mint polietilén-glikolt, 1,2,6-hexántriolt, szorbitot,

glicerint és hasonlókat; 0—15 tömeg% kapcsoló anyagot, mint 16—24 szénatomos telített zsírsavat, például sztearinsavat, palmitinsavat, behénsavat, továbbá zsírsavamidot, pl. olajsav-amidot, palmitinsav-amidot, sztearinsav-amidot, behénsav-amidot és egy 16—24 szénatomos zsírsav észterét, így szorbit-monosztearátot, polietilén-glikol-monosztearátot, polipropilén-glikol-monosztearátot, polipropilén-glikol-monosztearátot vagy egyéb zsírsavak, például oleinsav vagy palmitinsav megfelelő monoészterét, végül 0—20 tömeg% szagosító anyagot, így dimetil-szulfidot vagy dimetil-acetamidot.

Az adagolandó aktív vegyület mennyisége nyilvánvalóan függ a kezelendő személytől, a bántalom súlyosságától, az adagolás módjától és az orvos előírásától. Mindenesetre a hatásos adag mértéke 0,5—50 mg/kg/nap, előnyösen kb. 10 mg/kg/nap. Pl. egy 70 kg súlyú ember részére ez kb. 35 mg — 3,5 g naponta vagy előnyösen kb. 0,7 g/nap.

A következő példákban a találmányt mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kört korlátoznánk.

25

### 1. példa

A. Eljárás N-(3,5-diklór-fenil)-tiokarbamid és (2) általános képletű vegyületek előállítására

30 4 liter aceton és 110 g (1,5 mól) ammónium-tiocianát keverékéhez 173 g (1,23 mól) benzoi-kloridot csepegtetünk. A reakciókeveréket ezután 15 percig hevítjük, majd 200 g (1,23 mól) 200 ml acetonban oldott 3,5-diklór-fenil-anilint adunk hozzá. A keveréket ezután további 30 percig hevítjük, lehűtjük és 4 liter vízbe öntjük. A csapadékot 1 liter vízzel átöblítjük. A kristályokat 2 liter 50 g nátrium-hidroxidot tartalmazó vízzel keverjük 40 A keveréket 30 percig hevítjük és utána hűtjük. Az összegyűjtött csapadék 238 g (88%) N-(3,5-diklór-fenil)-tiokarbamid, o.p. 180°C.

45 B. Hasonló módon járunk el, de a 3,5-diklór-fenil-anilint az (1) képletű, megfelelően szubsztituált anilinnel helyettesítve az alábbi (2) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

50 N-(2,3-dimetil-fenil)-tiokarbamid;  
N-(4-metil-fenil)-tiokarbamid;  
N-(2-klór-fenil)-tiokarbamid;  
N-(2,5-dimetil-fenil)-tiokarbamid;  
N-(3,5-dimetil-fenil)-tiokarbamid;  
55 N-(4-fluor-3-trifluor-metil-fenil)-tiokarbamid;  
N-(2-klór-4-nitrofenil)-tiokarbamid;  
N-(4-etil-fenil)-tiokarbamid;  
N-(4-n-butyl-fenil)-tiokarbamid;  
60 N-(3-klór-fenil)-tiokarbamid;  
N-(4-metoxi-fenil)-tiokarbamid;

C. Hasonló módon járunk el, de más, megfelelően szubsztituált (1) általános képletű anilinekből kiindulva az alábbi (2) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

65 N-(2,3,4-trifluor-fenil)-tiokarbamid;  
N-(2-trifluor-metil-fenil)-tiokarbamid;

N-(3-metil-5-klór-fenil)-tiokarbamid;  
 N-(3,5-dinitro-fenil)-tiokarbamid;  
 N-(3,5-dibróm-fenil)-tiokarbamid és  
 N-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiokarbamid.

## 2. példa

### A. Eljárás N-(3,5-diklór-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid és (3) általános képletű vegyületek előállítására

110 g (0,45 mól) N-(3,5-diklór-fenil)-tiokarbamid és 500 ml acetone keverékéhez visszafolytatás alkalmazásával 64,2 g metil-jodidot csepegtetünk. Ezután a keveréket további 2 óra hosszat forraljuk, majd utána 8 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk. A csapadékot elkülönítjük és éterral öblítjük; 95 g (45,6%) N-(3,5-diklór-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojidot kapunk.

B. Hasonló módon járunk el, de az N-(3,5-diklór-fenil)-tiokarbamid helyett az 1. példa szerint előállított (2) képletű vegyületeket alkalmazva az alábbi (3) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-(2,3-dimetil-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(4-metil-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(2-klór-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(2,5-dimetil-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(3,5-dimetil-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(4-fluor-3-trifluor-metil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(2-klór-4-nitro-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(4-etil-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(4-n-butil-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(3-klór-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(4-metoxi-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid.

C. Hasonló módon járunk el, de egyéb, megfelelő (2) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyeket az 1. példa A—C. pontjai szerint állítottunk elő, és a következő, (3) általános képletű vegyületeket nyerjük:

N-(2,3,4-trifluor-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(2-trifluor-metil-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(3-metil-5-klór-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(3,5-dinitro-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(3,5-dibróm-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(3,4-dimetoxi-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid.

## 3. példa

### A. Eljárás 1-piperazin-karboxamidin-N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-dimetán-szulfonát és (1) általános képletű vegyületek előállítására

5 19 g N-(3,5-diklór-fenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter és 15 g (0,078 mól) 2-metoxi-fenil-piperazin 250 ml etil-alkoholban készített oldatát 8 óra hosszat visszafolytatás alkalmazásával hevítjük. A keveréket lepároljuk és a maradékot acetone és izopropil-éter keverékében szétdörzsöljük. A csapadékot elkülönítjük, szárítjuk és 7,5 g metán-szulfonsavat tartalmazó acetoneban oldjuk. A kristályokat elkülönítjük és szárítás után 25 g (56%) 1-piperazin-karboxamidin-N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-dimetánszulfonátot kapunk; o.p. 154°C.

20 B. Hasonló módon járunk el, de az N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-karbamimido-tiosav helyett egyéb a 2. példában leírt módon előállított (3) általános képletű vegyületeket alkalmazunk és ezeket a (4) általános képletű 1-fenil-piperazinokkal szubsztituálva az alábbi (1) általános képletű vegyületeket kapjuk:

N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid; o.p. 230°C;  
 N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin, o.p. 130°C;  
 N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 202°C;  
 N-(2,3-dimetil-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 215°C;  
 N-(4-metil-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 150°C;

N-(2-klór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 208°C;  
 N-(2,5-dimetil-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 191°C;

N-(3,5-dimetil-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-fumarát, o.p. 164°C;

N-(4-fluor-3-trifluor-metil-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 240°C;

N-(2-klór-4-nitro-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 240°C;

N-(4-etil-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 160°C;

N-(4-butil-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-fumarát, o.p. 192°C;

N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-klór-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 485°C;

N-(3,5-diklór-fenil)-4-(4-fluor-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 140°C;

N-(3,5-diklór-fenil)-4-(3-trifluor-metil-fe-

nil)-1-piperazin-karboxamidin-hidroklorid, o.p. 175°C;

N-(4-metoxi-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 210°C;

N-(3,4-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 201°C;

N-(4-klór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 200°C;

N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-5-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 232°C;

N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 230°C; és

N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 230°C.

#### 4. példa

##### A. Eljárás N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-metil-propil)-2-tiokarbamid és (6) általános képletű vegyületek előállítására

20,4 g (0,279 mól) izobutil-amin 300 ml etanollal készített oldatához visszafolytatás alkalmazásával cseppenként 57 g (0,279 mól) 3,5-diklór-fenil-izotiocianátot adagolunk. Ezután a visszafolytatást további 2 óra hosszát folytatjuk, majd a reakciókeveréket hűtjük és a csapadékot elkülönítjük. 54 g (74%) N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-metil-propil)-2-tiokarbamidot kapunk; o.p. 144°C.

B. Hasonló módon járunk el, de az izobutil-amin és a 3,4-diklór-fenil-izotiocianátot más, megfelelő aminokkal és az (5) általános képletű alkalmasan szubsztituált vegyületekkel helyettesítve az alábbi, (6) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(metil)-2-tiokarbamid;  
 N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(metil)-2-tiokarbamid;  
 N-(fenil)-N'-(izobutil)-2-tiokarbamid;  
 N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(n-butil)-2-tiokarbamid;  
 N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(izobutil)-2-tiokarbamid;  
 N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(3-hidroxi-propil)-2-tiokarbamid;  
 N-(fenil)-N'-(2-propenil)-2-tiokarbamid;  
 N-(fenil)-N'-(3-hidroxi-propil)-2-tiokarbamid;  
 N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(propenil)-2-tiokarbamid; és  
 N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-hidroxi-propil)-2-tiokarbamid.

C. Hasonló módon járunk el, de más aminokból és megfelelően szubsztituált (5) általános képletű vegyületekből kiindulva az alábbi (6) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-propenil)-2-tiokarbamid;

N-(2,3,4-trifluor-fenil)-N'-(etil)-2-tiokarbamid;

N-(2-trifluor-metil-fenil)-N'-(izobutil)-2-tiokarbamid;

5 N-(3-metil-5-klór-fenil)-N'-(2-hidroxi-propil)-2-tiokarbamid;

N-(3,5-dinitro-fenil)-N'-(n-butil)-2-tiokarbamid;

10 N-(3,5-dibrom-fenil)-N'-(izobutil)-2-tiokarbamid; és

N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N'-(2-propenil)-2-tiokarbamid.

#### 5. példa

##### A. Eljárás N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-metil-propil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid és (7) általános képletű vegyületek előállítására

20 53 g N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-metil-propil)-tiokarbamid 200 ml acetonnal készített oldatát visszafolytatás alkalmazásával hevítjük, és 16 ml metil-jodidot adagolunk cseppenként. Ezután a hevítést további 3 óra hosszát folytatjuk. Utána a reakciókeveréket hűtjük és a csapadékot elkülönítjük: 50 g (55,5%) N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-metil-propil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojidot kapunk. A fennmaradó folyadékot koncentrálnak és etanol/izopropil-éterben átkristályosítjuk, ezzel további 20 g-nyi terméket kapunk. A teljes hozam 77%.

35 B. Hasonló módon járunk el, de egyéb, a 4. példában leírt módon előállított (6) általános képletű, megfelelően szubsztituált vegyületekből indulunk ki, és a következő, (7) általános képletű vegyületeket kapjuk:

40 N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(metil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(metil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(fenil)-N'-(izobutil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 45 N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(n-butil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(izobutil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 50 N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(3-hidroxi-propil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(fenil)-N'-(2-propenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 N-(fenil)-N'-(3-hidroxi-propil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;  
 55 N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(2-propenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid; és  
 N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-hidroxi-propil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid.

60 C. Hasonló módon járunk el, de egyéb, a 4.C. példában leírt módon előállított, megfelelően szubsztituált (6) általános képletű vegyületekből indulunk ki és a következő (7) általános képletű vegyületeket kapjuk:

65 N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-propenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojid;



N-(2,3,4-trifluor-fenil)-N'-(etil)-karbamido-tiosav-metil-észter-hidrojidid;  
 N-(2-trifluor-metil-fenil)-N'-(izobutil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojidid;  
 N-(3-metil-5-klór-fenil)-N'-(2-hidroxi-propil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojidid;  
 N-(3,5-dinitro-fenil)-N'-(n-butil)-karbamido-tiosav-metil-észter-hidrojidid;  
 N-(3,5-dibróm-fenil)-N'-(izobutil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojidid;  
 N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N'-(2-propenil)-karbamimido-tiosav-metil-észter-hidrojidid.

### 6. példa

**A. Eljárás 1-piperazin-karboxamidin-N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-metil-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-dihidroklorid és (I) általános képletű vegyületek előállítására**  
 13,5 g N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-metil-propil)-karbamimido-tiosav-metil-észter és 9,35 g 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin 200 ml etanollal készített oldatát 12 óra hosszat visszafolytás alkalmazásával hevítjük. Az oldatot hűtjük; a szabad bázist elkülönítjük és etanollal való kristályosítással tisztítjuk (o.p. 110°C). Az eljárás változataként sósavat adunk a reakcióközeghez, és hűtés után 14,5 g (72%) fehér kristályos terméket kapunk; o.p. 210°C.

**B. Hasonló módon járunk el, de az N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-metil-propil)-karbamimido-tiosav-metil-észter és az 1-(2-metoxi-fenil)-piperazint szükség szerint egyéb, (7) és (4) általános képletű vegyületekkel helyettesítjük, így az (I) általános képlet körébe tartozó alábbi vegyületeket állítjuk elő és alakítjuk a kívánt savaddíciós sóvá.**

N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(metil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 170°C;

N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(metil-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 175°C;

N-(fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-fumarát, o.p. 195°C;

N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 210°C;

N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(n-butil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 184°C;

N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 210°C;

N-(2,6-dimetil-fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-fumarát, o.p. 220°C;

N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(3-hidroxi-fenil)-2-(metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 215°C;

N-(fenil)-N'-(2-propenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 195°C;

N-(fenil)-N'-(3-hidroxi-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 200°C;

N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(2-propenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 180°C; és

N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-hidroxi-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid, o.p. 225°C.

C. Hasonló módon járunk el, de más, a 2. és 5. példák szerint kapott (3) és (7) általános képletű vegyületekből, vagy kívánt esetben egyéb megfelelő vegyületekből kiindulva a következő, az (I) általános képlet körébe tartozó vegyületeket állítjuk elő:

N-(3,5-diklór-fenil)-N'-(2-propenil)-4-(fenil)-piperazin-karboxamidin;

N-(2,3,4-trifluor-fenil)-N'-(etil)-4-(2-brom-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;

N-(2-trifluor-metil-fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;

N-(3-metil-5-klór-fenil)-N'-(2-hidroxi-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;

N-(3,5-dinitro-fenil)-N'-(n-butil)-4-(2,6-dimetil-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;

N-(3,5-dibróm-fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;

N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N'-(2-propenil)-4-(4-fluor-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;

N-(3,5-diklór-fenil)-4-(fenil)-1-piperazin-karboxamidin;

N-(2,3,4-trifluor-fenil)-4-(2-brom-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;

N-(2-trifluor-metil-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;

N-(3-metil-5-klór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;

N-(3,5-dinitro-fenil)-4-(2,6-dimetil-fenil)-1-piperazin-karboxamidin;

N-(3,5-dibróm-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin; és

N-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(4-fluor-fenil)-1-piperazin-karboxamidin.

### 7. példa

#### Szabad bázis átalakítása sóvá

1,0 g N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin 20 ml metanollal készített oldatához 3% feleslegben hidrogén-kloridot adunk. Ezután a reakcióelegyhez dietil-étert adagolunk mindaddig, amíg a csapadék képződése be nem fejeződik. A kapott dihidroklorid származékot szűrjük, éterrel mossuk, levegőn megszáritjuk és át-kristályosítjuk.

Hasonló módon az (I) általános képlet körébe tartozó, szabad bázis formájában lévő egyéb vegyületek is átalakíthatók savaddíciós sókká a megfelelő savakkal, így például sósav, hidrogén-bromid, kénsav, glikolsav, piruvinsav, oxálsav, malonsav, borostyánkősav, maleinsav, almasav, fumársav, bor-

kősav, citromsav, benzoésav, fáiéjsav, mandulasav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, para-toluolszulfonsav, tejsav és hasonlóak alkalmazásával.

#### 8. példa

##### Só átalakítása szabad bázissá

50 ml éterben szuszpendált 1,0 g N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidrokloridot híg vizes kálium-karbonát oldat feleslegével keverjük, míg a só teljesen fel nem oldódik. Ezután a szerves réteget elkülönítjük, vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk; szabad bázisként N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidint kapunk.

#### 9. példa

##### Savaddíciós sók közvetlen átalakulása

5 g N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dilaktátot (o.p. 168°C) 250 ml desztillált vízbe öntünk. Az oldatot keverés közben metán-szulfonsav sztöchiometrikus mennyiségéhez csepegtetjük. A dimetánszulfonát kiválik. A szilárd terméket 60/40 arányú etanol/víz elegyből átkristályosítjuk és 3,8 g tisztított N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-dime-tánszulfonátot kapunk (o.p. 270°C).

#### 10. példa

##### Alkohol átalakítása észterré

A. 0,10 mól N-(3,5-diklór-fenil)-N'-metil-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin, 0,12 mól piridin és 0,12 mól ecetsavanhidrid 250 ml diklór-metánnal készített oldatát 12 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd 2 l vízbe öntjük. Utána a szerves fázist elkülönítjük, hideg vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot (olaj) szilikagélén (200 mesh) történő kromatografálással tisztítjuk, eluensként etil-acetát/metanol 60/40 arányú elegyét alkalmazzuk. Az első 250 ml eluátumot elkülönítjük és bepároljuk, majd a maradékot átkristályosítással tovább tisztítjuk, így N-(3,5-diklór-fenil)-N'-metil-4-(2-metoxi-4-acetiloxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidint kapunk; o.p. 144°C.

B. Az A. részben leírt módon eljárva egyéb észtereket mint megfelelő n-propionil-oxi-, izobutiril-oxi- és n-valeril-származékokat állítunk elő az (I) általános képletű vegyületekből.

#### 11. példa

##### Karboxamidin átalakítása alkanoil-származékká

A. 4 g N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid (0,01 mól) 200 ml diklór-metánnal készített szuszpenzióját 0,03 mól piridinnel keverjük össze. Az oldódás befejeződése után 1,5 g (0,011 mól) ecetsavanhidridet adunk az ol-

10

dathoz, és a keveréket kb. 40°C-on 1 óra hosszat melegítjük, majd 1 l vízbe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, mossuk, szárítjuk, víztelenítjük, és a maradékot izopropil-éterből átkristályosítjuk; N-(3,5-diklór-fenil)-N'-acetil-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidint kapunk.

5

B. Az A. részben leírt módon eljárva egyéb megfelelő alkanoil származékokat, mint N-propionil, izobutiril, n-valeril, heptanoil és 4-etil-hexanoil származékokat állítunk elő az (I) általános képletű vegyületek amidin részéből.

10

15

#### 12. példa

##### Alkohol és karboxamidin egyidejű átalakítása észterré, illetve alkanoil-származékká

A. 10 g 1-piperazin-karboxamidin-N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-dihidroklorid és 250 ml ecetsavanhidrid keverékét 12 óra hosszat hevítjük visszafolytatás alkalmazásával. A keveréket bepároljuk és a maradékot vizes etanolból (60%) kikristályosítjuk; 9 g N-(3,5-diklór-fenil)-N'-acetil-4-(2-metoxi-4-acetil-oxifenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidrokloridot kapunk; o.p. 194°C.

20

25

30

B. Hasonló módon eljárva egyéb, gyűrűs alkohol szubsztituenst hordozó (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő észterekké és alkanoil-származékokká alakítunk át, mint amilyeneket a 10. és 11. példákban említettünk.

35

40

A 13—20. példákban az aktív hatóanyag N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin-dihidroklorid; mindenesetre a találmány szerinti bármelyik vegyület is alkalmazható az említett hatóanyag helyett.

#### 13. példa

45	Komponensek	Mennyiség/tabletta, mg-ban
	Aktív hatóanyag	25
	Kukorica-keményítő	20
50	Laktóz (porlasztva szárított)	153
	Magnézium-sztearát	2

A fenti anyagokat alaposan elkeverjük és tablettázzuk.

55

#### 14. példa

60	Komponensek	Mennyiség/tabletta, mg-ban
	Aktív hatóanyag	100
	Laktóz (porlasztva szárított)	148
	Magnézium-sztearát	2

65 A fenti anyagokat elkeverjük és kemény szelatin kapszulába visszük be.

65



## Táblázat (folytatás)

Teszt vegyület (60 mg/kg)	Gátlás %-a 2 óra után	Gátlás %-a 4 óra után
-piperazin-karboxamidin N-(3,5-diklór-fenil)-4- -(2-metoxi-fenil)-1-	78	92
-piperazin-karboxamidin N-(3,5-diklór-fenil)-4- -(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)- -1-piperazin-karboxamidin	80	75

**22. példa****Adrenalin-petrol-éterrel előidézett aritmia vizsgálata**

Hím Sprague-Dawley patkányokat (110—120 g) altattunk 1,5% etil-uretánnal (10 ml/kg i.p.). Az állatokra EKG vezetékét csatloltunk és a teszt-vegyületeket (dihidroklór-sók formájában) petrol-éter (0,02 ml) és adrenalin (60 µg/kg) egyidejű intravénás

20

(nyaki véna) beadása előtt 5 perccel intravénásan vagy 45 perccel előbb orálisan adjuk be.

25

60 másodpercen keresztül aritmiás hatásokat rögzítettünk és a teszt-vegyületek eredményességét ED<sub>50</sub> jelzéssel fejeztük ki (az a hatásos dózis amelynél az előidézett aritmia (atrioventrikuláris blokkok és extraszisztole) 50%-os gátlása észlelhető).

Teszt-vegyületek	Orális adagolás ED <sub>50</sub> (mg/kg)	adagolás ED <sub>50</sub> (mg/kg)
N-(3,4-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin	27	3
N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin	22	2,5
N-(fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin	14	--
N-(3,5-dimetil-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin	37	--
N-(3-klór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin	--	0,8
N-(4-metil-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidin	30	2

A találmány szerinti vegyületek ezen felül szívremegést (flutert) és fibrillációt gátló hatást is mutatnak.

50

be orálisan kutyáknak kapszulában, 3 hónapon keresztül 5 mg/kg/nap dózisban; ennél a dózisonál a kutyák jól tolerálták a vegyületet.

**23. példa**

Az előbbieken ismertetett vizsgálatoknál toxikus hatásokat nem figyeltünk meg.

Kiegészítésként a következő vizsgálatokat folytattuk le, hogy értékelhessük a találmány szerinti vegyületek toxicitását.

1) N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidint adtunk be orálisan patkányoknak oldat formájában, 3 hónapon keresztül, 10 mg/kg/nap dózisban. Toxikusságra utaló klinikai jeleket nem figyeltünk meg.

2) N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-1-piperazin-karboxamidint adtunk

12

55

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

60

1. Eljárás az (I) általános képletű N-fenil-4-fenil-1-piperazin-karboxamidinek és tautomerjei, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói és észterei — ebben a képletben

65

R hidrogénatom, R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxycsoport, -CF<sub>3</sub> vagy -NO<sub>2</sub> csoport;

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú

alkilcsoport, rövidszénláncú alkil-OH,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$ -  
rövidszénláncú alkilcsoport vagy rövid-  
szénláncú alkenilcsoport és

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül  
hidrogénatom, halogénatom, rövidszénlán-

cú alkoxics csoport, -OH, -CH<sub>3</sub> vagy  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{O-C}$ -  
rövidszénláncú-alkilcsoport —

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyület  
előállítására, amelynek képletében R<sup>3</sup> jelen-  
tése hidrogénatom, valamely (3) általános  
képletű vegyületet — a képletben R, R<sup>1</sup> és  
R<sup>2</sup> jelentése a tárgyi körben meghatározott  
és X egy kilépő csoportot képvisel — va-  
lamely (4) általános képletű 1-fenil-piper-  
azin-származékkal — a képletben R<sup>4</sup> és  
R<sup>5</sup> jelentése a tárgyi körben meghatározott —  
kondenzálunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyület  
előállítására, melynek képletében R<sup>3</sup> jelen-  
tése rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszén-

láncú hidroxil-alkil-csoport,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C}$ -rövidszénláncú  
alkil- vagy rövidszénláncú alkenilcsoport,  
valamely (7) általános képletű karbamid-  
tiosavszármazékot — a képletben R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>  
és X jelentése a fentiekben meghatározott  
és R<sup>3</sup> rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszén-

láncú hidroxil-alkil-csoport  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C}$ -rövidszénláncú  
alkil- vagy rövidszénláncú alkenilcsoport —  
egy (4) általános képletű vegyülettel rea-  
gáltatunk; és kívánt esetben

az (I) általános képletű vegyületet —  
melynek képletében R<sup>4</sup> vagy R<sup>5</sup> jelentése  
-OH és/vagy R<sup>3</sup> jelentése rövidszénláncú  
hidroxil-alkil-csoport — a megfelelő alkanoil-  
származékká észterezzük; vagy

az (I) általános képletű vegyületet —  
melynek képletében R<sup>3</sup> jelentése hidrogén-  
atom — olyan (I) általános képletű vegyü-

letté acilezzük, melyben R jelentése  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C}$ -rö-  
vidszénláncú alkilcsoport vagy

az (I) általános képletű vegyület szabad  
bázisát gyógyászati szempontból elfogadha-  
tó savaddíciós sóvá alakítjuk; vagy

az (I) általános képletű vegyület sóját  
a megfelelő szabad bázissá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az  
(I) általános képletnek megfelelő, alább fel-  
sorolt vegyületek:

N-(fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-fenil)-  
1-piperazin-karboxamidin,  
N-(fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-fenil)-  
piperazin-karboxamidin,

5 N-(fenil)-N'-(n-butil)-4-(2-metoxi-fenil)-  
1-piperazin-karboxamidin,  
N-(3,5-diklór-fenil)-4-(4-fluor-fenil)-1-pi-  
perazin-karboxamidin;

10 N-(3,5-diklór-fenil)-4-(3-trifluor-metil-fe-  
nil)-1-piperazin-karboxamidin,  
N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-  
fenil)-1-piperazin-karboxamidin,

15 N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-  
piperazin-karboxamidin,  
N-(3,4-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-  
piperazin-karboxamidin,

20 N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-met-  
oxi-fenil)-piperazin-karboxamidin,  
valamint gyógyászati szempontból elfogadha-  
tó savaddíciós sóik és észterek előállításá-  
ra, *azzal jellemezve*, hogy a fenti vegyületek-  
nek megfelelő szubsztituenseket tartalmazó  
kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállí-  
tására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az  
1. igénypont szerint előállított (I) általános  
képletű vegyületet — a képletben R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése megegyezik az 1. igény-  
pontban adott meghatározás szerintivel —  
vagy annak gyógyászati szempontból elfo-  
gadható savaddíciós sóját vagy észterét gyógy-  
szerészeti vivőanyaggal és/vagy segédanyag-  
gal történő összekeverés útján — előnyösen —  
orális, parenterális, nazális vagy helyi alkal-  
mazásra szolgáló készítményé alakítjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal*  
*jellemezve*, hogy a készítményben hatóanyag-  
ként az alábbi vegyületek valamelyikét al-  
kalmazzuk:

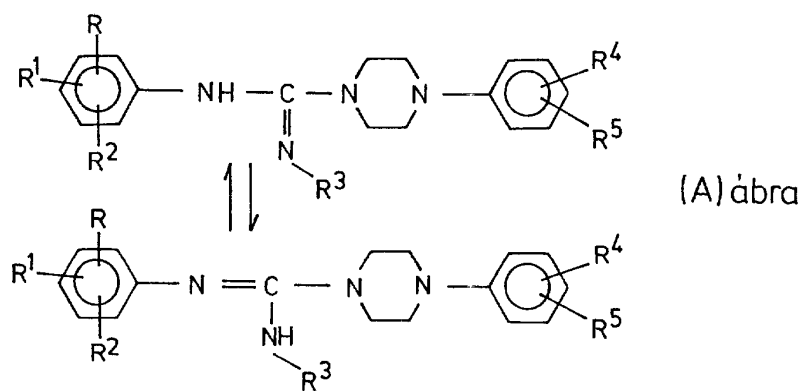
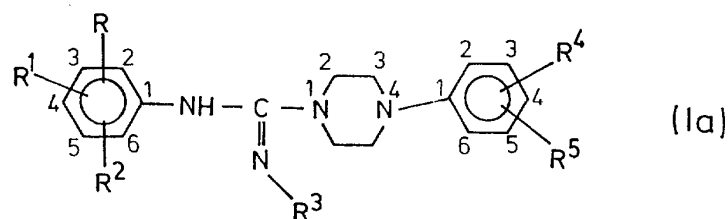
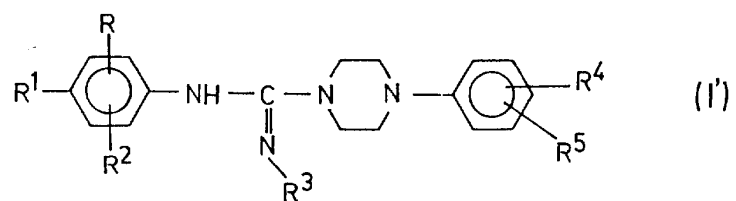
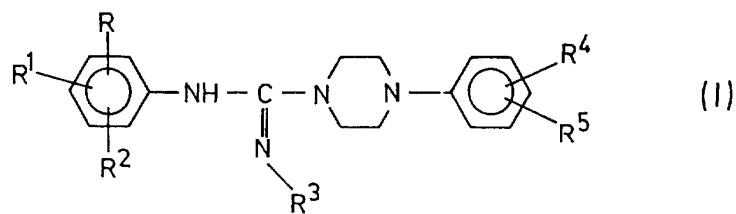
40 N-(fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-fenil)-  
1-piperazin-karboxamidin,  
N-(fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-metoxi-fenil)-  
piperazin-karboxamidin,

45 N-(fenil)-N'-(n-butil)-4-(2-metoxi-fenil)-  
1-piperazin-karboxamidin,  
N-(3,5-diklór-fenil)-4-(4-fluor-fenil)-1-pi-  
perazin-karboxamidin,

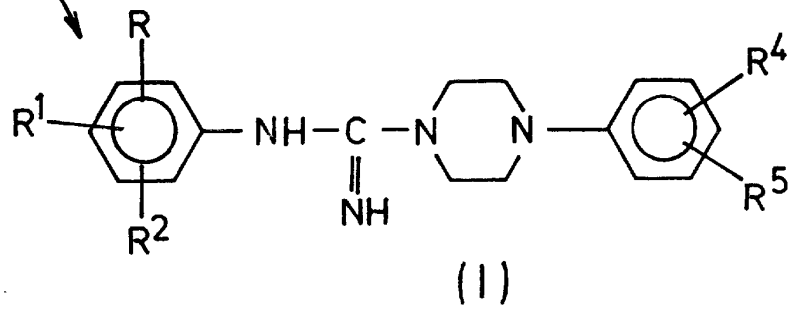
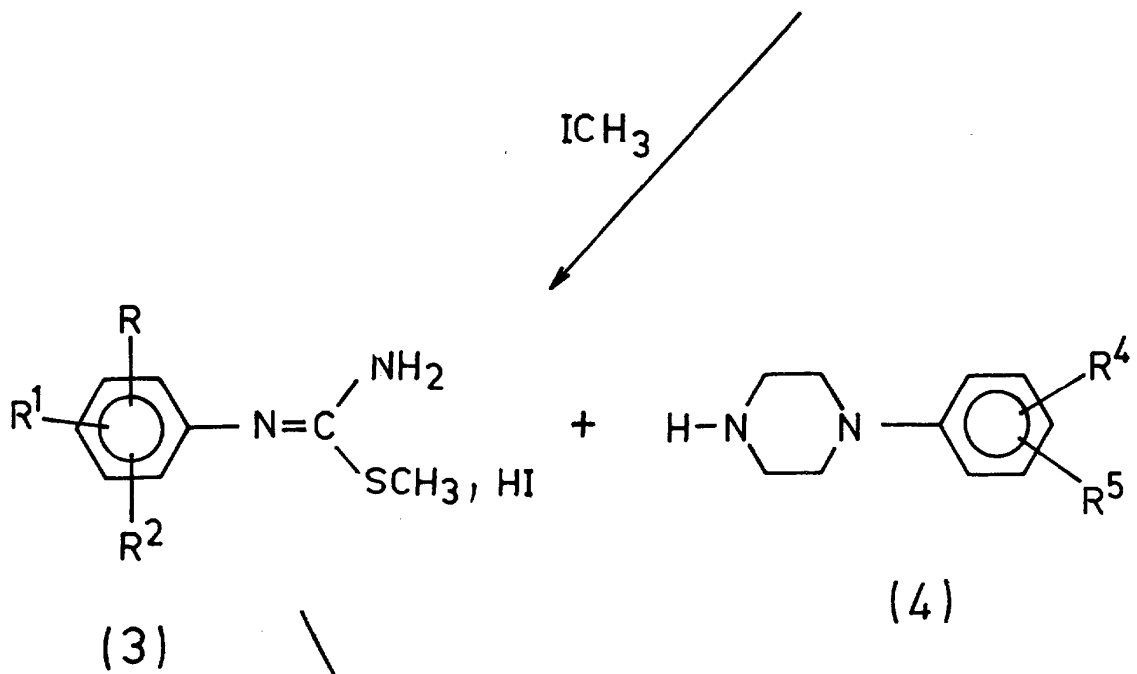
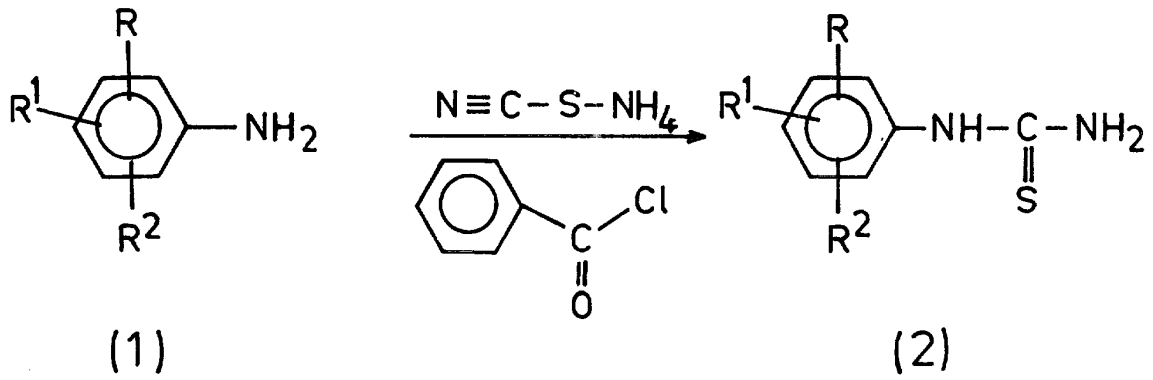
50 N-(3,5-diklór-fenil)-4-(3-trifluor-metil-fe-  
nil)-1-piperazin-karboxamidin,  
N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-4-hidroxi-  
fenil)-1-piperazin-karboxamidin,

55 N-(3,5-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-  
piperazin-karboxamidin,  
N-(3,4-diklór-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-1-  
piperazin-karboxamidin,

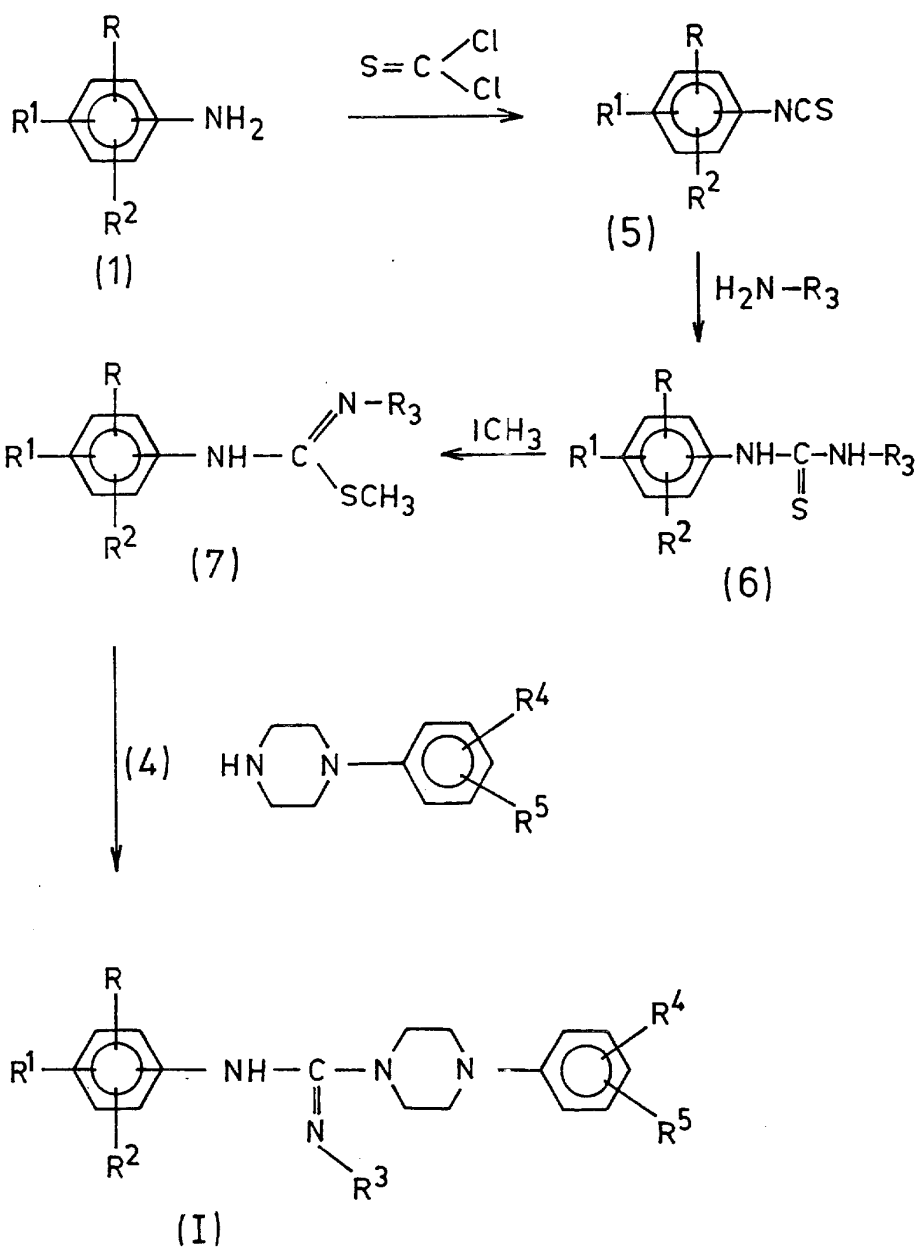
N-(3,4-diklór-fenil)-N'-(izobutil)-4-(2-met-  
oxi-fenil)-piperazin-karboxamidin.

Int.Cl<sub>4</sub> C 07 D 295/12; A 61 K 31/495

## I. reakcióvázlat



## II. reakcióvázlat



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

№ 5979. Nyomdaipari vállalat, Ungvár