

(19) HU

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)

191 586 B

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

(21) (246/84) (22) A bejelentés napja: 84. 01. 20.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) FR

(32) 38. 01. 21.

(31) (8300954)

(83)

(86) Nemzetközi bejelentés szám:

(87) Nemzetközi közzétételi szám:

(89) Származási ország:

(41) (42) Közzététel napja: 84. 10. 29.

(45) A leírás megjelent: 89. 05. 30.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) Int. Cl.4:

C 07 D 401/04

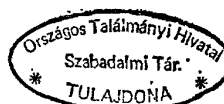
C 07 D 403/04

C 07 D 491/113

C 07 D 237/20

C 07 D 239/42

A 61 K 31/495



Feltaláló(k): (72)

Biziere Kathlean, Clapiers Chambon Jean-Pierre, Montarnaud, Hallot André,  
St. Gely du Fesc, FR

Szabadalmaz: (73)

Sanofi, Párizs, FR

(54)

ELJÁRÁS ÚJ PIRIDAZIN- ÉS PIRIMIDIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a központi idegrend-  
szerre ható (I) általános képletű, két nitrogénatomot  
tartalmazó heterociklikus vegyületek, mely képletben

X<sub>1</sub> nitrogénatom vagy  $\begin{array}{c} | \\ -C-N \\ | \quad | \\ \quad R_1 \\ \quad R_2 \end{array}$  csoport,

X<sub>2</sub> nitrogénatom vagy  $\begin{array}{c} | \\ -C-N \\ | \quad | \\ \quad R_1 \\ \quad R_2 \end{array}$  csoport,

azzal a feltétellel, hogy X<sub>1</sub> és X<sub>2</sub> jelentése egy-  
mástól különböző,

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH csoport, ahol n értéke  
1, 2, 3 vagy 4, vagy

a) egy nitrogénatomot tartalmazó, 5 vagy 6 tagú  
telített heterociklikus csoport, mely a 3. vagy 4.  
helyzetben az alábbi szubsztituensek egyikét  
tartalmazza:

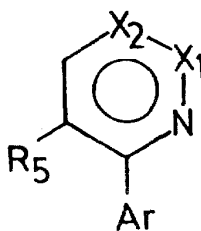
i) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>6</sub> csoport, R<sub>6</sub> jelentése H vagy  
-C(O)-R<sub>7</sub> vagy -C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> csoport,  
ahol R<sub>7</sub> alkilcsoport, cikloalkilcsoport,

adott esetben halogénatommal helyettesített  
fenilcsoport, és R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> hidrogénatom vagy  
alkilcsoport,  
m értéke: 0, 1 vagy 2,

ii) oxo-csoport,

iii) spiro-1,3-dioxolán-2-il-csoport,

A<sub>1</sub> (b) csoport, ahol R<sub>3</sub> hidrogén- vagy halogén-  
atom, vagy alkilcsoport vagy alkoxi-csoport, tri-  
fluor-metil-, hidroxil-, nitro- vagy ciano-csoport,  
R<sub>4</sub> hidrogén- vagy halogénatom, vagy

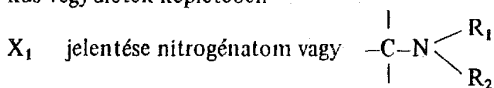
A<sub>2</sub> naftil-csoport,

(1)

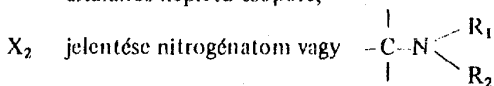
$R_5$  hidrogén- vagy halogénatom, azzal a megkötéssel, hogy  $R_5$  jelentése csak akkor lehet halogénatom, ha  $X_2$  jelentése nitrogénatom, és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói előállítására.

A találmány tárgya eljárás új heterociklusos vegyületek és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány szerinti vegyületek a központi idegrendszerre hatnak.

A találmányunk szerint előállított (I) általános képletű, két nitrogénatomot tartalmazó heterociklikus vegyületek képletében



általános képletű csoport,



általános képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy  $X_1$  és  $X_2$  jelentése egymástól különböző,  $R_1$  és  $R_2$  jelentése  $-(CH_2)_nOH$  általános képletű csoport, ahol  $n$  értéke 1, 2, 3 vagy 4, vagy (a) jelentése egy nitrogénatomot tartalmazó, 5 vagy 6 tagú telített heterociklikus csoport, mely a 3. vagy 4. helyzetben az alábbi szubsztituensek egyikét tartalmazza:

i) egy  $-(CH_2)_mOR_6$  általános képletű csoport, ahol  $m$  értéke 0, 1 vagy 2,  $R_6$  jelentése hidrogénatom vagy  $-C(O)-R_7$  vagy

$-C(O)-NR_8R_9$  általános képletű csoport, ahol  $R_7$  jelentése 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy adott esetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport, és  $R_8$  és  $R_9$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

ii) oxo-csoport,

iii) spiro-1,3-dioxolán-2-il-csoport,

Ar jelentése (b) általános képletű csoport, ahol  $R_3$  jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-5 szénatomos alkoxi-csoport, trifluor-metil-, hidroxil-, nitro- vagy ciano-csoport,  $R_4$  jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy

Ar jelentése naftil-csoport,

$R_5$  jelentése hidrogén- vagy halogénatom, azzal a megkötéssel, hogy  $R_5$  jelentése csak akkor lehet halogénatom, ha  $X_2$  jelentése nitrogénatom.

A találmány szerinti vegyületeket pontosabban az (Ia) vagy (Ib) képletekkel jellemezhetjük.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sóit is előállíthatjuk. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas sóinak előállítása is fontos részét képezi a találmánynak.

Az (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő keton-származékból állítjuk elő, melyet a szakirodalomban ismert módon állíthatunk elő. A keton-származékokat a megfelelő klórozott aromás vegyületté alakítjuk át, majd az utóbbiból a megfelelő aminvegyületet képezzük.

Az (Ia) általános képletű vegyületek előállítására példát az 1. ábrán mutatunk be.

A 3-piridazinokat a Journal of the American Chemical Society, 1953, 1117-1119, illetve a Journal of Organic Chemistry 1973, 38 4044-4048. szerint állíthatjuk elő.

Az ismert 6-aril-3-klór-piridazinokat például a Journal of Heterocyclic Chemistry 1973, 38 881-892. oldalán leírtak szerint állíthatjuk elő.

Ha az  $R_3$  szubsztituens hidroxil-csoportot jelent, akkor az  $R_4$ -re védőcsoportot kell felvinni, például a 6-aril-3-klór-piridazin előállítása során klórhangyasav-etilészterrel való reakciónál.

A piridazinnak a hidroxilezett  $-NR_1R_2$  csoporttal való szubsztitúcióját úgy hajtjuk végre, hogy a 6-aril-3-klór-piridazint és a  $HNR_1R_2$  a mint egy alkanolban forráshőmérsékleten melegítjük.

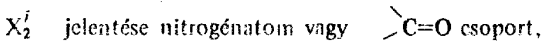
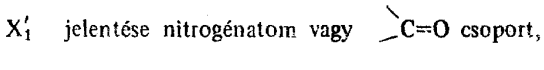
Ezután a terméket savkloriddal észterezhetjük terciár amin jelenlétében egy aprotikus oldószerben, például tetrahydrofuránban való melegítéssel.

Az N-monoszubsztituált karbamátot szintén előállíthatjuk a hidroxilezett amin és egy izocianát reakciójával, amelyet egy aprotikus oldószerben, például tetrahydrofuránban való melegítéssel hajtunk végre.

Hasonlóan a diszubsztituált N,N-karbamátokat is előállíthatjuk az oldat refluxhőmérsékletén karbamoil-kloriddal való reakcióval oldószer, mint például a dioxán és savmegkötőszer, például trietil-amin jelenlétében.

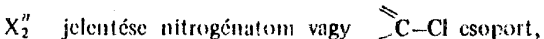
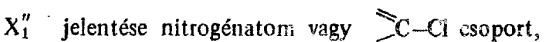
Ha a ciklikus amin oxo-csoporttal helyettesített, az (I) általános képletű vegyületet a megfelelő ciklikus acetál savas hidrolízisével állíthatjuk elő.

Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületeket és savaddíciós sóit úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, mely képletben



azzal a feltétellel, hogy  $X'_1$  és  $X'_2$  jelentése egymástól különböző,

Ar jelentése a tárgyi körben megadott, foszforoxi-kloriddal reagáltatunk a reakcióelegy forráshőmérsékletén, és az így kapott (III) általános képletű vegyületet, mely képletben



azzal a feltétellel, hogy  $X''_1$  és  $X''_2$  jelentése egymástól különböző, és

Ar jelentése a tárgyi körben megadott,

egy  $\text{HN} \begin{cases} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{cases}$  általános képletű aminnal reagáltatjuk,

$\text{R}'_1$  és  $\text{R}'_2$  mely képletben jelentése  $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  általános képletű csoport, ahol n jelentése 1, 2, 3 vagy 4, vagy

(a') jelentése egy nitrogéntomos tartalmazó, öt- vagy hattagú, telített heterociklikus csoport, mely 3. vagy 4. helyzetben vagy egy  $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$  általános képletű csoportot ( $\text{R}_6$  jelentése hidrogénatom), ahol m jelentése 0, 1 vagy 2, vagy egy spiro-1,3-dioxolán-2-il-csoportot tartalmaz,

egy alkoholban a reakcióelegy forráshőmérsékletén, és így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, mely képletben

$\text{X}_1$  jelentése nitrogénatom vagy  $\begin{array}{c} \text{R}'_1 \\ \text{C}=\text{N} \\ \text{R}'_2 \end{array}$

általános képletű csoport, mely képletben  $\text{R}'_1$  és  $\text{R}'_2$  vagy (a') jelentése a fentiekben megadott,

$\text{X}_2$  jelentése nitrogénatom vagy  $\begin{array}{c} \text{R}'_1 \\ \text{C}=\text{N} \\ \text{R}'_2 \end{array}$

általános képletű csoport, mely képletben  $\text{R}'_1$  és  $\text{R}'_2$  vagy (a') jelentése a fentiekben megadott, azzal a feltétellel, hogy  $\text{X}_1$  és  $\text{X}_2$  jelentése egymástól különböző,

Ar jelentése a tárgyi körben megadott,

$\text{R}_5$  jelentése hidrogénatom,

kívánt esetben a kapott

–  $\text{R}_6$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyület észterezve az  $\text{R}_6$  helyén  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, mely képletben  $\text{R}_7$  jelentése a fentiekben megadott, vagy

–  $\text{R}_6$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyület 1-5 szénatomot alkil-izocianáttal reagáltatva  $\text{R}_6$  helyén  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_9$  (mely képletben  $\text{R}_9$  jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, vagy

–  $\text{R}_6$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet di(1-5 szénatomos alkil)-karbamoil-halogeniddel reagáltatva  $\text{R}_6$  helyén  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$  általános képletű csoportot (mely képletben  $\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport) tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, vagy

– savas közegben hidrolizálva az (a) általános képletű csoport szubsztituenseként jelenlevő spiro-1,3-dioxolán-2-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket az (a) csoport szubsztituenseként oxo-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk át,

és/vagy az így kapott (I) általános képletű vegyületet, mely képletben  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ , Ar jelentése a tárgyi kör-

ben megadott,  $\text{R}_5$  jelentése hidrogénatom, halogéne-zéssel az  $\text{R}_5$  helyén halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk át, és kívánt esetben az így kapott terméket szerves vagy ásványi savakkal gyógyászatilag alkalmas sóvá alakítjuk.

### 1. példa

#### 3-(4-hidroxi-piperidino)-6-(2-nitro-fenil)-piridazin (SR 41673) előállítása

Az irodalomban leírt módszereket használva 3-klór-6-(2-nitro-fenil)-piridazint (o. p.: 138–140 °C) állítottunk elő. A termék 3 g-ját 3,86 g 60 ml butanolban oldott 4-hidroxi-piperidinnel kevertük össze, és az elegyet 5 órán keresztül 100 °C-on tartottuk állandó keverés közben.

A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, majd a maradékot vízzel felvettük és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk, nátrium-szulfáton szárítottuk és ismét bepároltuk. A maradék olajat szilikagél oszlopon kromatografáltuk eluensként kloroform:metanol 90:1 térfogatarányú elegyét használva. Az oldószerkelet párlása után a maradék olaj kikristályosodik. Az anyagot acetonitrilből átkristályosítottuk, így 2,6 g cím szerinti terméket nyerünk. O. p.: 138–139 °C.

### 2. példa

#### 3-(4-hidroxi-piperidino)-6-(2-klór-fenil)-piridazin (CM 40907) előállítása

A kiindulási 3-klór-6-(2-klór-fenil)-piridazint (o. p.: 146–147 °C) az irodalomban ismertített módszerek szerint állítottuk elő. A kapott anyag 5 g-ját 120 ml n-butanolban oldottuk és 6,74 g 4-hidroxi-piperidinnel kevertük össze, majd forrásig melegítettük és refluxáltattuk. Az 1. példa szerinti eljárást követve 5 g CM 40907-et állítottunk elő absz. etanolból való átkristályosítás után. O. p.: 154–155 °C.

### 3. példa

#### 3-(4-butirol-oxi-piperidino)-6-(2-klór-fenil)-piridazin (SR 41172) előállítása

2,9 g CM 40907-et 100 ml tetrahydrofuranban oldottunk fel, majd 3,5 ml trietil-amint és 2,6 g butiril-kloridot adtunk hozzá, és az elegyet 3 napon keresztül refluxáltattuk. Ezután 0,7 ml trietil-amint és 0,52 ml butiril-kloridot adtunk hozzá, és a reakcióelegyet további 24 órán keresztül refluxáltattuk. A reakcióközeget szárazra pároltuk, a maradékot 1 N sósavval felvettük és éterrel mostuk.

Ezután nátrium-karbonátot adtunk hozzá, és az elegyet etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradék olajat szilikagél oszlopon kromatogra-

fáltuk etil-acetátot használva eluensként. Bepárlás és izopropil-éterből való átkristályosítás után 2,7 g SR 41172-t nyertünk. O.p.: 89–90 °C.

#### 4. példa

##### 3-(4-(N-metil-karbamoiloxi)-piperidino)-6-(2-klór-fenil)-piridazin (SR 41820) előállítása

2,7 g CM 40907-et 50 ml tetrahydrofuranban oldunk, majd 48 órán keresztül refluxáltatjuk 1,65 ml metil-izocianát jelenlétében, majd 1,65 ml metil-izocianátot adunk hozzá, és a melegítést további 48 órán keresztül folytatjuk.

A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk eluensként etil-acetátot használva. A bepárlás után a terméket etil-acetátból átkristályosítjuk. 1 g SR 41820-at kaptunk. O.p.: 134–136 °C.

#### 5. példa

##### 3-(4-(N,N-dimetil-karbamoil-oxi)-piperidino)-6-(2,4-diklór-fenil)-piridazin (SR 42432) előállítása

###### a) 3-(4-hidroxi-piperidino)-6-(2,4-diklór-fenil)-piridazin (SR 41378) előállítása

3-klór-6-(2,4-diklór-fenil)-piridazint és 4-hidroxi-piperidint reagáltattunk az 1. példában leírt módon. A kapott termék olvadáspontja etanolból való átkristályosítás után 151–153 °C.

###### b) SR 42432

4,7 g a fentiek szerint előállított terméket 60 ml dioxánban oldunk, majd 6,3 ml trietil-amint és 4,1 ml dimetil-karbamoil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 7 napon keresztül refluxáltatjuk, majd az oldószert vákuumban lehajtjuk, és a maradékot szárazra pároljuk. A maradékot 10 %-os nátrium-karbonát oldattal felvesszük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves

fázist elválasztjuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban lehajtjuk. A szárazra párolt maradékot szilikagélen kromatografáljuk eluensként etil-acetátot használva. A kapott termék kristályosodik. Etil-acetátból való átkristályosítás után 2,8 g cím szerinti terméket kapunk. O. p.: 197–198 °C.

#### 6. példa

##### 3-[1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-il]-6-(2-klór-fenil)-piridazin (SR 42 487) előállítása

4,5 g 3-klór-6-(2-klór-fenil)-piridazin és 8,2 g 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dekánt 100 ml butanolban oldunk, majd az elegyet 18 órán keresztül refluxáltatjuk.

A butanolt vákuumban lehajtjuk, és a szárazra párolt maradékot vízzel felvesszük. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk és a szerves oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban lehajtjuk, és a maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk. 5,2 g cím szerinti terméket kapunk. O.p.: 156–158 °C.

#### 7. példa

##### 3-(4-oxo-piperidino)-6-(2-klór-fenil)-piridazin (SR 42 488) előállítása

A 6. példa szerinti termék 4 g-ját 40 ml hangyasavban és 60 ml vízben oldjuk és 4 órán keresztül refluxáltatjuk. A reakcióelegyet jeges, vizes nátrium-hidroxid oldat fölöslegére öntjük. Az elegyet metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist elválasztjuk és nátrium-szulfáton szárítjuk.

Az oldószert vákuumban lehajtjuk, és a szárazra párolt maradékot absz. etanolból átkristályosítjuk. A kapott termék 3,2 g tömegű. O.p.: 158–160 °C.

Hasonló módszerek szerint állítottuk elő az 1. táblázatban felsorolt találmány szerinti vegyületeket is (X<sub>2</sub>: nitrogénatom; R<sub>5</sub>: hidrogénatom).

I. táblázat

A termék száma	-NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Ar	O.p. (°C) az átkristályosításhoz használt oldószert
CM 40857	4-hidroxi-1-piperidil	3-trifluor-metil-fenil	130 °C etil-acetát
CM 41096	3-hidroxi-1-piperidil	2-klór-fenil	134 °C etil-acetát
CM 41127	4-hidroxi-1-piperidil	4-klór-fenil	174–176 °C abszolút etanol

## I. táblázat folytatása

A termék száma	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Ar	O.p. (°C) az átkristályosításhoz használt oldószer
SR 41155	4-hidroxi-1-piperidil	3,4-diklór-fenil	150–152 °C etil-acetát
SR 41171	4-hidroxi-1-piperidil	fenil	150 °C (acetonitril)
SR 41173	4-(p-klórbenzoil-oxi)-1-piperidil	2-klór-fenil	142–144 °C (acetonitril)
SR 41174	4-(ciklopropil-karbonil-oxi)-1-piperidil	2-klór-fenil	88–90 °C metilén-klorid-diizopropil-éter
SR 41175	4-(2,2-dimetil-propanoiloxi)-1-piperidil	2-klór-fenil	145 °C (acetonitril)
SR 41184	4-hidroxi-1-piperidil	4-fluór-fenil	162–164 °C etil-alkohol
SR 41185	4-hidroxi-1-piperidil	4-metoxi-fenil	182–184 °C etil-alkohol
SR 41188	4-hidroxi-1-piperidil	3-klór-fenil	152–154 °C etilacetát
SR 41254	3-hidroxi-1-pirrolidil	2-klór-fenil	170–172 °C etil-alkohol
SR 41259	3-(hidroxi-metil)-1-pirrolidil	2-klór-fenil	136–138 °C etil-alkohol-diizopropil-éter
SR 41261	4-(hidroxi-etil)-1-piperidil	2-klór-fenil	88–90 °C izopropanol-diizopropil-éter
SR 41558	4-hidroxi-1-piperidil	2-fluór-fenil	132–134 °C etanol-diizopropil-éter
SR 41559	4-hidroxi-1-piperidil	2-hidroxi-fenil	141–143 °C acetonitril
SR 41673	4-hidroxi-1-piperidil	2-nitro-fenil	138–139 °C acetonitril
SR 41900	4-(metil-amino-karboniloxi)-1-piperidil	3,4-diklór-fenil	168–170 °C acetonitril
SR 41915	4-(metil-amino-karboniloxi)-1-piperidil	4-klór-fenil	216–218 °C acetonitril
SR 41917	4-(metil-amino-karboniloxi)-1-piperidil	4-fluór-fenil	170–172 °C acetonitril
SR 41950	4-hidroxi-1-piperidil	4-hidroxi-fenil	230 °C etanol
SR 41931	4-hidroxi-1-piperidil	3-nitrofenil	165 °C acetonitril

## I. táblázat folytatása

A termék száma	-NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Ar	O.p. (°C) az átkristályosításhoz használt oldószer
SR 41935	4-(metil-amino-karboniloxi)- 1-piperidil	3-klór-fenil	164–166 °C etilacetát
SR 41965	4-(metil-amino-karboniloxi)- 1-piperidil	2-klór-fenil	166–167 °C etilacetát
SR 41932	4-hidroxi-1-piperidil	2,5-diklór-fenil	172–173 °C etanol
SR 42087	4-(butil-amino-karboniloxi)- piperidil	4-klór-fenil	156–158 °C etilacetát
SR 42093	4-(butil-amino-karboniloxi)- piperidil	2-klór-fenil	154–155 °C etilacetát-diizopropil-éter
SR 42095	4-(dimetil-amino-karbonil- oxi)-1-piperidil	2-klór-fenil	131 °C etilacetát-diizopropil-éter
SR 42159	4-hidroxi-1-piperidil	2-ciano-fenil	136–138 °C etilacetát-diizopropil-éter
SR 42356	4-hidroxi-1-piperidil	2-metil-fenil	187–188 °C metanol
SR 42368	4-hidroxi-1-piperidil	2-klór-4-hidroxi-fenil	176–178 °C etilacetát
SR 42399	4-hidroxi-1-piperidil	1-naftil	148–150 °C etilacetát

Az (Ib) általános képletű vegyületek előállítását a 2. reakcióvázlat mutatja.

A (IIb) általános képletű 6-aril-pirimidin-2-onokat a *Journal of Organic Chemistry*, 1953, 18, 588–593. oldalán leírtak szerint állítottuk elő.

A (IIIb) és (IVb) általános képletű vegyületeket a piridazin vegyületek előállítására szakember számára ismeretes módszerekkel állítottuk elő.

Ha R<sub>5</sub> jelentése hidrogénatom, az (Ib) általános képletű vegyületek előállítására a pirimidin-gyűrű halogénezését a *Tetrahedron Letters*, 1966, 22, 2401. oldalán leírtak szerint hajtottuk végre.

## 8. példa

2-(4-hidroxi-piperidino)-4-(2-klórfenil)-pirimidin  
(CM 40724) előállítása

## a) 4-(2-klórfenil)-pirimidin-2-on előállítása

A 2-klór-benzoil-acetaldehidet a *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1901, 34, 3889–3897. oldalán leírtak szerint állítottuk elő.

40

A termék 53,6 g-ját 2,5 l absz. alkoholban oldottuk, amelyhez 17,63 g karbamidot és 29,35 ml konc. sósavat adtunk. Az elegyet egy éjszakán keresztül refluxáltattuk, majd bepároltuk. A maradékot nátrium-hidroxid oldattal vettük fel, és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk, nátrium-szulfáton szárítottuk, és szárazra pároltuk.

45

A kristályos maradékot kromatográfiásan tisztítottuk, majd 10,1 g-ját 500 ml etanolban oldottuk. 4,54 g kálium-hidroxidot 50 ml vízben oldottunk, majd az előző elegyhez adtuk, és 30 percen keresztül refluxáltattuk a kapott oldatot. A reakcióelegyet vákuumban bepároltuk és a maradékot hígított sósavval semlegesítettük.

50

A szerves fázist metilén-kloriddal extraháltuk, vízzel mostuk, nátrium-szulfáton szárítottuk, majd bepároltuk. A kristályos maradékot 50 ml etil-acetáttal mostuk, így 6 g fehér színű terméket kaptunk. O.p.: 210–212 °C.

55

60

## b) 2-klór-4-(2-klórfenil)-pirimidin

A cím szerinti terméket az I. példában leírtak szerint állítottuk elő foszforoxi-klorid segítségével. O.p.: 100 °C (hexánból való átkristályosítással).

65

## c) CM 40724

Az I. példában leírtak szerint jártunk el 4-hidroxi-piperidint használva. O.p.: 102–104 °C (diizopropil-éterből való átkristályosítással).

## 9. példa

5-klór-4-(2-klór-fenil)-2-(4-hidroxi-piperidino)-  
pirimidin-hidrobromid (SR 40858) előállítása

2,7 g CM 40724-et oldottunk 50 ml kloroformban, majd 1,37 g N-klór-szukcinimidet adtunk hozzá, és a reakcióelegyet egy éjszakán keresztül refluxáltattuk, majd vákuumban bepároltuk. A maradékot 50 ml forró vízzel vettük fel, az enyhén lehűlt oldatot etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist dekantáltuk, nátrium-szulfáton szárítottuk, majd bepároltuk. A maradék olajat szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítottuk ciklohexán/etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét használva eluensként. Az anyag szennyződései az oszlop tetején maradtak, terméként 1,9 g olajat kaptunk, melyet 100 ml éterrel vettünk fel.

Az oldatba addig buborékolattunk hidrogén-bromid gázt, amíg az elegy pH-ja savas nem lett, ekkor a termék hidrogén-bromid só formájában kivált. A terméket acetonitrilből kristályosítottuk át. O.p.: 192–194 °C.

A fenti eljárást követve a II. táblázatban felsorolt vegyületeket állítottuk elő (X<sub>2</sub>: nitrogénatom).

A találmány szerinti vegyületek hipnógén és nyugtató hatását, valamint epilepszia ellenes aktivitását vizsgáltuk.

## 5 I. A hipnógén és a szedatív hatás vizsgálata

## a) A termékek hatása a spontán mozgásképességre

10 A szedatív hatást az állatok spontán mozgáskészségének csökkenéséből állapítottuk meg. Ezt az ún. aktimetriás teszt segítségével mértük, melyet Boissier és Simon fejlesztett ki 1965-ben. A készüléket Apelab-típusú 26 × 21,5 × 10 cm-es aktimetrikus ketrecekkel állítottuk össze, amelyeken keresztül két fénysugár hatol át, mely egy fotoelektromos cellába jut. A kísérleteinkhez 12 db 20-24 g tömegű Charles River CDI nőstény egeret használtunk. Az egereket egyesével a ketrecekbe helyeztük 15 45 perccel a vizsgált anyag 250 vagy 100 mg/kg dózisával való kezelés után. Az egereknek a fénysávon való átfutásának a számát automata számlálóval mértük. Az állatok mozgásának számának megfelelő eredményeket 10 percig mértük, majd összehasonlítottuk 20 a kontroll állatokéval, melyek csak a hordozóanyagként használt 0,1 N sósav-oldatot kapták.

25 100, illetve 250 mg/kg p.o. kezelés után megmutatkozott, hogy a találmány szerinti vegyületek jelentős nyugtató hatással rendelkeznek, amely az állatok mozgásképességének jelentős csökkenésében nyilvánult meg.

30 100 mg/kg-os dózis esetén a CM 41378 vegyület a körülfordulási reflex elvesztését okozta a kezelt állatok 50 %-ánál, amely az altató hatás jellemzője.

35

## II. táblázat

A termék száma	-NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	O.p. (°C) a kristályosításhoz használt oldószer
SR 41554	4-hidroxi-piperidil	H	4-klór-fenil	140–142 °C diizopropil-éter
SR 41556	4-hidroxi-piperidil	Cl	4-klór-fenil	144 °C diizopropil-éter
SR 41590	di(hidroxi-etil)-amino	H	4-klór-fenil	114 °C diizopropil-éter
SR 41591	di(hidroxi-etil)-amino	H	2-klór-fenil	106–108 °C diizopropil-éter

## III. táblázat

Termékek	Dózis (p.o.; mg/kg)	Mozgásaktivitás (% kontroll)
CM 40857	100	-87 %**
CM 40907	100	-66 %**
CM 41127	100	-68 %**
SR 41155	100	-82 %**
SR 41171	100	-34 %
SR 41172	100	-32 %**
SR 41184	100	-91 %**
SR 41188	100	-77 %**
SR 41254	100	-34 %*
SR 41259	100	-19 %
SR 41261	100	-27 %*
CM 40858	250	-20 %
SR 41185	250	-78 %**
SR 41554	250	-26 %*
SR 41556	250	-29 %**
SR 41558	250	-93 %**
SR 41559	250	-66 %**
SR 41654	250	-57 %**
SR 41673	250	-61 %**
SR 41174	100	-15 %
SR 41932	150	-59 %**
SR 42095	10	-28 %*
SR 42487	100	-42 %**

\*p 0,05 (Student teszt)

\*\*p 0,01 (Student teszt)

## b) Pentobarbitál okozta narkózis

A hipnogén hatás vizsgálata céljából vizsgáltuk, mennyire képesek a vegyületek potenciózni egerekben pentobarbitál szubnarkotikus dózisékat. A kísérletekhez 10 db 20-24 g-os Charles River CD1 egeret használtunk. A pentobarbitált (20 mg/kg, i.p.) 60 perccel a találmány szerinti termékekkel való kezelés után adtuk az egereknek. Az altató hatás megnyilvánulásának kritériuma a körülfordulási reflex hiánya volt. Azokat az egereket számoltuk meg, amelyek ezt a reflexet nem mutatták.

Termék	ED <sub>50</sub> (mg/kg, p.o.)
CM 40907	96
SR 41155	20
SR 41378	21
SR 41554	66
SR 42095	7,4
SR 42488	67

A találmány szerinti vegyületek képesek a pentobarbitál okozta narkózist potenciózni; ez a tulajdonság a hipnogén hatásra utal.

## II. A találmány szerinti vegyületek anti-epileptikus hatásának vizsgálata

A találmány szerinti vegyületek epilepsziellenes hatását elektromos ütés és egy kémiai anyag, bicucullin által kiváltott görcsök modelljén mértük.

## a) Elektromos ütés okozta görcsök feloldása

A Swinyard és munkatársai (1952) és Asami és munkatársai (1974) által kidolgozott tesztet kissé módosítottuk. A készülék egy Racia generátorból állt, melyet két okuláris elektróddal szereltünk fel, hogy 12,5 V feszültségű áramot mérhessünk 0,3 másodpercen keresztül az állatokra. A kísérlethez 10 Charles River CD1, 20-24 gramm súlyú egeret használtunk. A találmány szerinti vegyületeket orálisan adagoltuk 60 perccel az elektromos ütés előtt. Azokat az állatokat tekintettük védettnek a görcs ellen, amelyek hátsó végtagjainak tónikus megnyúlását nem tapasztaltuk.

## b) Bicucullin okozta görcsök ellensúlyozása

10 Charles River CD1 egeret (20-22 g tömegű) használtunk vizsgálatainkhoz. A találmány szerinti vegyületeket orálisan adagoltuk 60 perccel a bicucullinnal (80 mg/kg, i.v.) való kezelés előtt. A bicucullinnal való kezelés után a tónikus görcsök megjelenését figyeltük 60 percen keresztül.

A találmány szerinti termékeket orálisan adagolva, azok az elektromos ütés és bicucullin által okozott görcs esetén antiepileptikus tulajdonságokat mutatnak.

## IV. táblázat

Termékek	ED <sub>50</sub> (mg/kg, p.o.)	
	Elektromos ütés okozta gátlás	Bicucullin okozta gátlás
CM 40857	63	
CM 40858	49	
CM 40907	16	38
CM 41127	28	98
SR 41171	86	83
SR 41172	28	39
SR 41184	48	
SR 41188	45	
SR 41378	30	5,7
SR 41554	145	147
SR 41558	115	30
SR 41673	27	81
SR 41820	10	13
SR 41174	92	
SR 41932	30	131
SR 42095	2	1,6
SR 42399	38	
SR 42487	57	
SR 42488	40	35



### III. A találmány szerinti vegyületeket akut módon adagolva a letális dózis meghatározása egereken

A termékeket orálisan adagoltuk 5 nőtény Charles River CDI egérnek (súly: 20-24 g). A vegyületeket 0,1 N sósavban oldottuk.

A toxicitást a kezelést követő 72 órán keresztül figyeltük meg. Az LD<sub>50</sub> értéket két termék esetén számítottuk ki.

V. táblázat

Termékek	%os toxicitás vagy LD <sub>50</sub>		
	250 mg/kg p.o.	500 mg/kg. p.o.	1000 mg/kg p.o.
CM 40585	0	0	0
CM 40907		LD <sub>50</sub> = 807	
CM 41127	0	0	
SR 41155	0	100	100
SR 41171	0	0	100
SR 41172	0	0	100
SR 41184	0	60	100
SR 41185	0	0	0
SR 41188	0	0	60
SR 41254	0	0	20
SR 41378		LD <sub>50</sub> = 423	
SR 41554	0	0	0
SR 41556	0	0	0
SR 41558	0	0	80
SR 41559	0	0	0
SR 41590	0	0	40
SR 41591	0	0	0
SR 41654	0	0	60
SR 41673	0	0	20
SR 41932	0	0	100
SR 42094	0	0	0
SR 42399	0	0	
SR 42487	0	0	0
SR 42488	0	0	0

Az eredmények azt fejezik ki, hogy az előző táblázatban felsorolt vegyületek orális adagolása után 71 órán belül a kezelt állatok hány százaléka hulla el.

Az így végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal és alacsony toxicitással rendelkeznek. Felhasználhatók humán terápiában, különösen pszichikai, neurológiai vagy neuromuskuláris zavarok esetén.

A találmány szerinti vegyületek hangulati és viselkedési zavarok (például ideggyengeség, ingerlékenység, álmatlanság, epilepszia) kezelésére használhatók különösen előnyösen.

A vegyületeket orálisan vagy injekció formájában adagolhatjuk. A gyógyászati készítmények szilárdak vagy folyékonyak lehetnek, például tabletták, kapszula, szemcse, kúp vagy injektálható készítmény formájúak.

Az alkalmazott adag nagysága széles határok között mozoghat a kezelendő betegség típusától és súlyosságától, valamint a kezelés módjától függően. Felnőtt orális kezelése esetén általában 1-500 mg/nap az alkalmazott dózis, melyet több adagra oszthatunk szét.

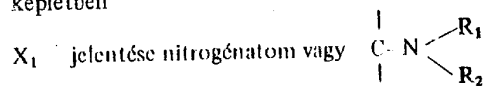
Gyógyászati készítményként a következő összetételű galenikus készítményt említhetjük példaként:

#### Kapszula

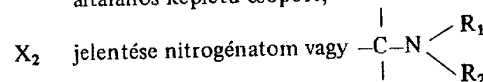
CM 40907	100 mg
Aerosil	0,5 mg
Magnézium-sztearát	1,5 mg
Keményítő STA RX 1500	48 mg
	150,0 mg

#### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (1) általános képletű, két nitrogénatomot tartalmazó heterociklikus vegyületek, mely képletben



általános képletű csoport,



általános képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy X<sub>1</sub> és X<sub>2</sub> jelentése egymástól különböző, R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH általános képletű csoport, ahol n értéke 1, 2, 3 vagy 4, vagy (a) jelentése egy nitrogénatomot tartalmazó, 5 vagy 6 tagú telített heterociklikus csoport, mely a 3. vagy 4. helyzetben az alábbi szubsztituensek egyikét tartalmazza:

i) egy -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>6</sub> általános képletű csoport, ahol m értéke 0, 1 vagy 2, R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom vagy -C(O)-R<sub>7</sub> vagy

-C(O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> általános képletű csoport, ahol R<sub>7</sub> jelentése 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy adott esetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport, és R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

ii) oxo-csoport,

iii) spiro-1,3-dioxolán-2-il-csoport,

Ar jelentése (b) általános képletű csoport, ahol R<sub>3</sub> jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-5 szénatomos alkoxi-csoport, trifluorometil-, hidroxil-, nitro- vagy ciano-csoport, R<sub>4</sub> jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy

Ar<sub>5</sub> jelentése naftil-csoport,

R<sub>5</sub> jelentése hidrogén- vagy halogénatom, azzal

a megkötéssel, hogy  $R_5$  jelentése csak akkor lehet halogénatom, ha  $X_2$  jelentése nitrogénatom,

és gyógyászatiilag alkalmas savadékiós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, mely képletben

$X_1'$  jelentése nitrogénatom vagy  $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$  csoport,

$X_2'$  jelentése nitrogénatom vagy  $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$  csoport,

azzal a feltétellel, hogy  $X_1'$  és  $X_2'$  jelentése egymástól különböző,

Ar jelentése a tárgyi körben megadott, foszforoxi-kloriddal reagáltatunk a reakcióelegy forráshőmérsékletén, és az így kapott (III) általános képletű vegyületet, mely képletben

$X_1''$  jelentése nitrogénatom vagy C-Cl csoport,

$X_2''$  jelentése nitrogénatom vagy C-Cl csoport,

azzal a feltétellel, hogy  $X_1''$  és  $X_2''$  jelentése egymástól különböző, és

Ar jelentése a tárgyi körben megadott,

egy  $\text{HN} \begin{array}{l} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{array}$  általános képletű aminnal reagáltatjuk, mely képletben

$R'_1$  és  $R'_2$  jelentése  $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  általános képletű csoport, ahol n jelentése 1, 2, 3 vagy 4, vagy (a') jelentése egy nitrogénatomot tartalmazó, öt- vagy hattagú, telített heterociklikus csoport, mely 3. vagy 4. helyzetében vagy egy  $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$  általános képletű csoportot ( $R_6$  jelentése hidrogénatom), ahol m jelentése 0, 1 vagy 2, vagy egy spiro-1,3-dioxolán-2-il-csoportot tartalmaz,

egy alkoholban a reakcióelegy forráshőmérsékletén, és így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, mely képletben

$X_1$  jelentése nitrogénatom vagy  $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{C}-\text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{array}$

általános képletű csoport, mely képletben  $R'_1$  és  $R'_2$  vagy (a') jelentése a fentiekben megadott,

$X_2$  jelentése nitrogénatom vagy  $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{C}-\text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{array}$

általános képletű csoport, mely képletben  $R'_1$  és  $R'_2$  vagy (a') jelentése a fentiekben megadott, azzal a feltétellel, hogy  $X_1$  és  $X_2$  jelentése egymástól különböző,

Ar jelentése a tárgyi körben megadott,

$R_5$  jelentése hidrogénatom,

kívánt esetben a kapott

–  $R_6$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyület észterezve az  $R_6$  helyén  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő,

mely képletben  $R_7$  jelentése a tárgyi körben megadott, vagy

–  $R_6$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyület 1-5 szénatomos alkil-izocianáttal reagáltatva  $R_6$  helyén  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_9$  (mely képletben  $R_9$  jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, vagy

–  $R_6$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyület di(1-5 szénatomos alkil)-karbamoil-halogeniddal reagáltatva  $R_6$  helyén  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$  általános képletű csoportot (mely képletben  $R_8$  és  $R_9$  jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport) tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, vagy

– savas közegben hidrolizálva az (a) általános képletű csoport szubsztituenseként jelenlevő spiro-1,3-dioxolán-2-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet az (a) csoport szubsztituenseként oxo-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk át,

és/vagy az így kapott (I) általános képletű vegyületet, mely képletben  $X_1$ ,  $X_2$ , Ar jelentése a tárgyi körben megadott,  $R_5$  jelentése hidrogénatom, halogénnel az  $R_5$  helyén halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk át,

és kívánt esetben az így kapott terméket szerves vagy ásványi savval gyógyászatiilag alkalmas sóvá alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1984. 01. 20.)

2. Eljárás az (I) általános képletű, két nitrogénatomot tartalmazó heterociklikus vegyületek, mely képletben

$X_1$  jelentése nitrogénatom vagy  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{C}-\text{N} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$  általános képletű csoport,

$X_2$  jelentése nitrogénatom vagy  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{C}-\text{N} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$

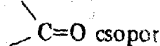
általános képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy  $X_1$  és  $X_2$  jelentése egymástól különböző,  $R_1$  és  $R_2$  jelentése  $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  általános képletű csoport, ahol n értéke 1, 2, 3 vagy 4, vagy (a) jelentése egy nitrogénatomot tartalmazó, 5 vagy 6 tagú telített heterociklikus csoport, mely a 3. vagy 4. helyzetben szubsztituensként egy  $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}_6$  általános képletű csoportot tartalmaz, ahol m értéke 0, 1 vagy 2,  $R_6$  jelentése hidrogénatom vagy  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$  vagy  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$  általános képletű csoport, ahol  $R_7$  jelentése 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport vagy adott esetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport,  $R_8$  jelentése hidrogénatom, és  $R_9$  jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport,

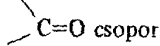
Ar jelentése (b) általános képletű csoport, ahol  $R_3$  jelentése hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, hidroxil-, nitro- vagy ciano-csoport,  $R_4$  jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy

Ar jelentése naftil-csoport,

$R_5$  jelentése hidrogén- vagy halogénatom, azzal a megkötéssel, hogy  $R_5$  jelentése csak akkor

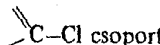
lehet halogénatom, ha  $X_2$  jelentése nitrogénatom,  
és gyógyászatiilag alkalmas savaddeciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, mely képletben

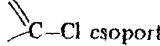
$X_1'$  jelentése nitrogénatom vagy  csoport,

$X_2'$  jelentése nitrogénatom vagy  csoport,

azzal a feltétellel, hogy  $X_1'$  és  $X_2'$  jelentése egymástól különböző,

Ar jelentése a tárgyi körben megadott, foszforoxi-kloriddal reagáltatunk a reakcióelegy forráshőmérsékletén, és az így kapott (III) általános képletű vegyületet, mely képletben

$X_1''$  jelentése nitrogénatom vagy  csoport,

$X_2''$  jelentése nitrogénatom vagy  csoport,

azzal a feltétellel, hogy  $X_1''$  és  $X_2''$  jelentése egymástól különböző, és

Ar jelentése a tárgyi körben megadott,

egy  $\text{HN} \begin{matrix} \diagup R_1' \\ \diagdown R_2' \end{matrix}$  általános képletű aminnal reagáltatjuk,

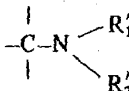
mely képletben

$R_1'$  és  $R_2'$  jelentése  $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  általános képletű csoport, ahol n jelentése 1, 2, 3 vagy 4, vagy

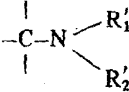
(a') jelentése egy nitrogénatomot tartalmazó, öt- vagy hattagú, telített heterociklikus csoport, mely 3. vagy 4. helyzetében vagy egy

$-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$  általános képletű csoportot, ( $R_6$  jelentése hidrogénatom), ahol m jelentése 0, 1 vagy 2, tartalmaz,

egy alkoholban a reakcióelegy forráshőmérsékletén, és így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, mely képletben

$X_1$  jelentése nitrogénatom vagy  csoport,

általános képletű csoport, mely képletben  $R_1'$  és  $R_2'$  vagy (a') jelentése a fentiekben megadott,

$X_2$  jelentése nitrogénatom vagy  csoport,

általános képletű csoport, mely képletben  $R_1'$  és  $R_2'$  vagy (a') jelentése a fentiekben megadott, azzal a feltétellel, hogy  $X_1$  és  $X_2$  jelentése egymástól különböző,

Ar jelentése a tárgyi körben megadott,

$R_5$  jelentése hidrogénatom, kívánt esetben a kapott

$R_6$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet észterezve az  $R_6$  helyén  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, mely képletben  $R_7$  jelentése a tárgyi körben megadott, vagy

$R_6$  helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet 1-5 szénatomos alkil-izocianáttal reagáltatva  $R_6$  helyén  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_9$  (mely képletben  $R_9$  jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő,

és/vagy az így kapott (I) általános képletű vegyületet, mely képletben  $X_1$ ,  $X_2$ , Ar jelentése a tárgyi körben megadott,  $R_5$  jelentése hidrogénatom, halogénnel az  $R_5$  helyén halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk át,

és kívánt esetben az így kapott terméket szerves vagy ásványi savval gyógyászatiilag alkalmas sóvá alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1983. 01. 21.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás  $X_1$  helyén nitrogénatomot és  $X_2$ -ben  $-\text{NR}_1\text{R}_2$  jelentésében (a) csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként egy 3-piridazint alkalmazunk, melyet a megfelelő 6-aryl-3-klór-piridazinná alakítunk át, melyre az (a) amin-csoportot, melynek jelentése az 1. igénypontban megadott, visszük fel.

(Elsőbbsége: 1984. 01. 20.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás  $X_2$  helyén nitrogénatomot és  $X_1$ -ben  $-\text{NR}_1\text{R}_2$  jelentésében (a) csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként egy 6-aryl-pirimidin-2-ont alkalmazunk, ezt a megfelelő 2-klór-6-aryl-pirimidinné alakítjuk át, majd erre egy (a) általános képletű amin-csoportot – melynek jelentése az 1. igénypontban megadott, visszük fel.

(Elsőbbsége: 1984. 01. 20.)

5. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet gyógyászati felhasználásra alkalmas inert, szilárd vagy folyékony hordozóanyag(ok)kal és kívánt esetben adalékanyag(ok)kal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

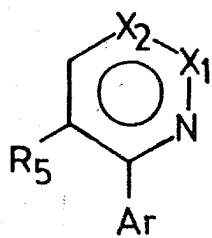
(Elsőbbsége: 1984. 01. 20.)

6. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet gyógyászati felhasználásra alkalmas inert, szilárd vagy folyékony hordozóanyag(ok)kal és kívánt esetben adalékanyag(ok)kal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

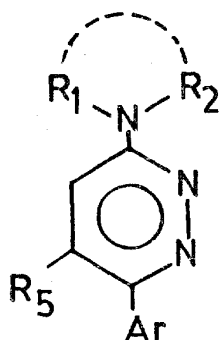
(Elsőbbsége: 1983. 01. 21.)

2 db ábra

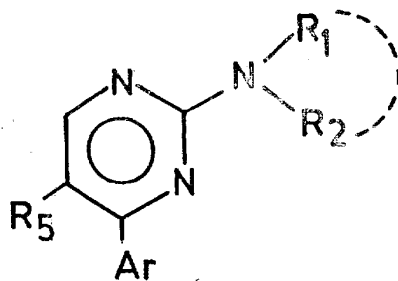
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 401/04  
 C 07 D 403/04; C 07 D 491/113  
 C 07 D 237/20; C 07 D 239/42  
 A 61 K 31/495



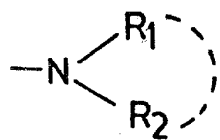
(I)



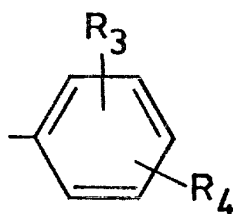
(Ia)



(Ib)



(a)



(b)

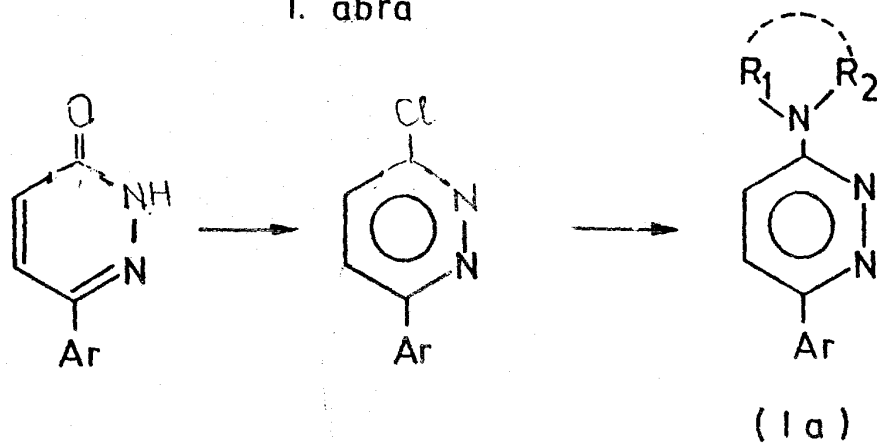
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 401/04

C 07 D 403/04; C 07 D 491/113

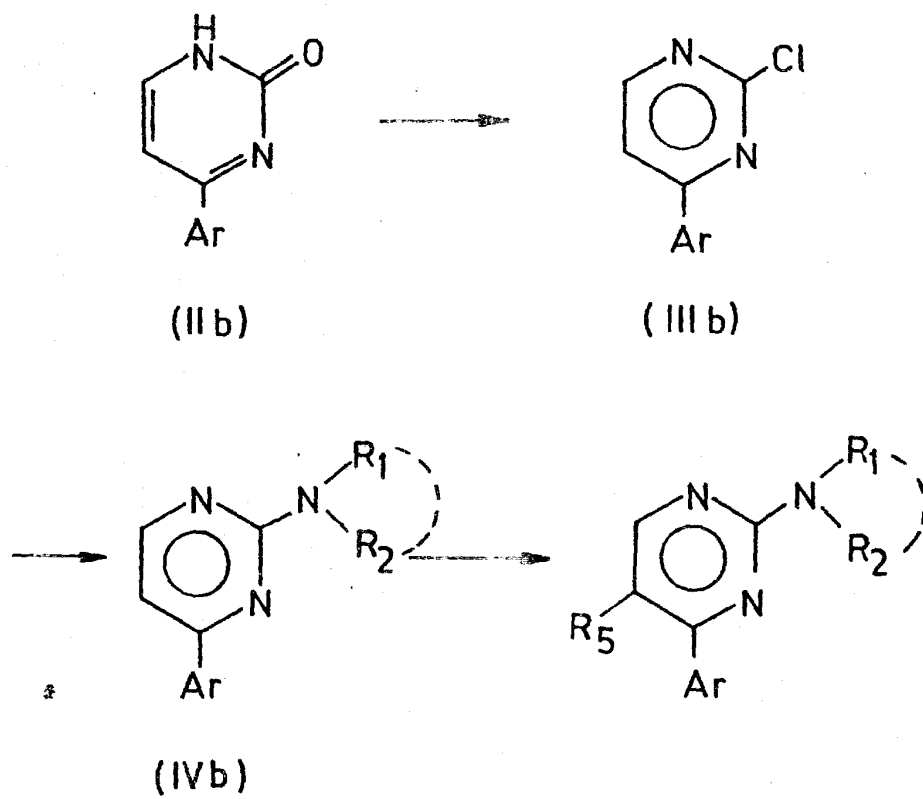
C 07 D 237/20; C 07 D 239/42

A 61 K 31/495

1. ábra

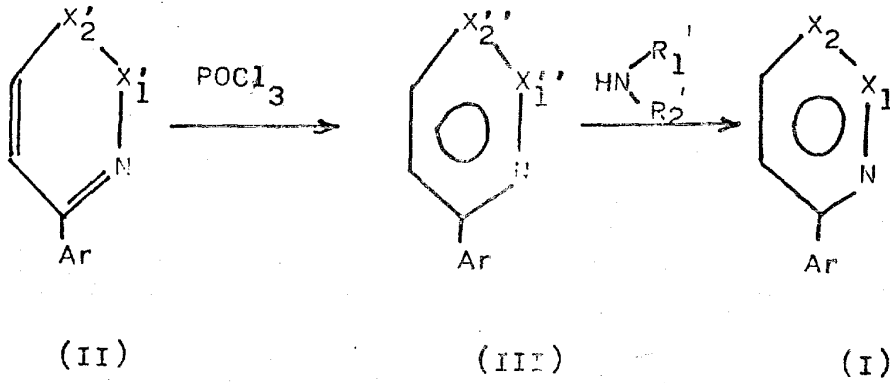
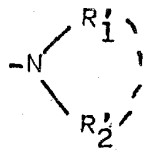


2. ábra



Nemzetközi osztályozás: C 07 D 401/04  
 C 07 D 403/04; C 07 D 491/113  
 C 07 D 237/20; C 07 D 239/42  
 A 61 K 31/495

## 1. reakcióvázlat


 $R_5 = H$ 


(a')

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal  
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető  
 Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet