

A találmány tárgya eljárás új heterociklusos vegyületek, pontosabban új amino-metil-fenol-pirazinok előállítására. A találmány szerint előállítható új vegyületek a gyógyászatban eukalémiás diuretikumokként használhatók fel.

A magas vérnyomás kezelésére igen sokféle szer ismert; ezek egyik csoportját alkotják a diuretikumok. A diuretikumokat több gyógyászati célra, például az élő szervezetben lévő folyadékfólség eltávolítására vagy az élő szervezet nátriumszintjének csökkentésére alkalmazzák a magas vérnyomás és az ödéma kezelése céljából. Az ismert diuretikumok közül példaként a 4 029 816 sz. amerikai egyesület államokbeli szabadalmi leírásban és a J. Med. Chem. 23, 1414—1427 (1980) közleményben leírt (I) képletű 2-(amino-metil)-4-(1,1-dimetil-etil)-6-jód-fenol-hidrokloridot, valamint a hidroklorotiazidot és a klortalidont említjük meg.

Egyes ismert diuretikumok kedvezőtlen tulajdonsága, hogy a szérum káliumszintjét is csökkentik, és hatásukra az élő szervezet káliumszintje a normális élettani funkciók fenntartásához szükséges érték alá csökkenhet. Ezért a gyakorlatban egyes diuretikumokat — például a tiazid-típusú diuretikumokat — káliumretenciót fokozó anyagokkal, így a 3 577 418 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett (II) képletű 3,5-diamino-N-(amino-imino-metil)-6-klór-pirazin-karboxamid-mono-hidroklorid-dihidráttal együtt adagolják. Nagy szükség van olyan diuretikumokra, amelyek egyidejűleg káliumkonzerváló (izokalémiás vagy más kifejezéssel eukalémiás) anyagok is, mert így egy és ugyanazon hatóanyag beadásával biztosítható a diuretikus hatás, ugyanakkor a hipokalémia (túlzott káliumszint-csökkenés) és hiperkalémia (túlzott kálium-felhalmozódás) okozta rendellenességek is kiküszöbölhetők.

A 4 085 211 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás nátriuretikus hatással rendelkező, eukalémiás diuretikumokként használható pirazin-karboxiamidokat ismertet.

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

A találmány szerinti eljárással a (III) általános képletű vegyületeket és azok gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóit állítjuk elő — a képletben

R⁴ 1—5 szénatomos alkilcsoportot jelent, R⁶ brómatomot, jódatomot vagy terc-butil-csoportot jelent,

R⁷ klóratomot, hidrogénatomot vagy 1—3 szénatomos alkoxicsoprotot jelent,

R⁸ hidrogénatomot vagy 1—3 szénatomos alkoxicsoprotot jelent,

azzal a feltétellel, hogy ha R⁶ brómatomot vagy jódatomot jelent, R⁷ és R⁸ legalább egyike 1—3 szénatomos alkoxicsoprotot képvisel, míg ha R⁷ klóratomot jelent, R⁶ terc-butil-csoportot és R⁸ hidrogénatomot képvisel, A klóratomot vagy brómatomot jelent, és Z klóratomot, brómatomot, jódatomot, trifluor-metil-csoportot vagy -SO₂CH₃ csoportot jelent.

A (III) általános képletű vegyületekben R⁴ 1—5 szénatomos alkilcsoportként például metil-, etil- vagy propilcsoportot jelenthet.

R⁷ 1—3 szénatomos alkoxicsoprotként például metoxi- vagy etoxicsoprotot képviselhet.

Az R⁸ helyén álló 1—3 szénatomos alkoxicsoprot például metoxi- vagy etoxicsoprot lehet.

A (III) általános képletű vegyületekben R⁴ például hidrogénatomot vagy 1—3 szénatomos alkilcsoport, R⁶ például brómatomot vagy terc-butil-csoport, R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül például hidrogénatomot vagy metoxicsoprot, A például klóratomot vagy brómatomot, míg Z például brómatomot vagy -SO₂CH₃ csoport lehet.

A (III) általános képletű vegyületekben R⁴ előnyösen hidrogénatomot vagy metilcsoportot, R⁶ előnyösen terc-butil-csoportot, A előnyösen klóratomot, míg Z előnyösen brómatomot képviselhet.

A (III) általános képletű vegyületek előnyös képviselője a 3,5-diamino-N-[2-(/2-[(/3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid és a 3,5-diamino-6-klór-N-[2-(/2-[(/5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-3-(metil-szulfonil)-fenil/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-pirazin-karboxamid.

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

A leírásban és az igénypontosorozatban az általános „alkilcsoport” megjelölésen az egyenes és elágazó láncú csoportokat egyaránt értjük; az egyedi alkilcsoportok megjelölésénél külön utalunk a láncleágazásra.

A (III) általános képletű vegyületeket 65 önmagukban ismert és a rokonszerkezetű ve-

gyületek előállítására alkalmazott módszerekkel állíthatjuk elő. A (III) általános képletű vegyületek előállításmódjait az alábbiakban ismertetjük. A felsorolandó képletekben a Pyz jelölés (IV) általános képletű csoportot jelent — a képletben A jelentése a fenti.

(a) A (VIII) általános képletű vegyületeket — a képletben Pyz és R⁴ jelentése a fenti — a redukív alkilezés körülményei között (XI) általános képletű szalicil-aldehid-szármaszékkel reagáltatjuk — a képletben R⁶, R⁷, R⁸ és Z jelentése a fenti. A redukciót oldószer, például etanol vagy metanol jelenlétében végezzük; redukálószerként például nátrium-bórhidridet használunk, vagy a redukálást katalitikus hidrogénezéssel végezzük. A reakció (XII) általános képletű imin képződésén keresztül megy végbe; ezt a közbelső terméket rendszerint nem különítjük el a reakcióelegyből. A (III) általános képletű végtermék elkülönítése során a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd a csapadék formájában kivált terméket kívánt esetben megfelelő oldószerből, például metanolból vagy etanolból végzett kristályosítással tisztítjuk.

(b) A (XVI) általános képletű benzil-triaminokat — a képletben R⁶, R⁷, R⁸, Z és R⁴ jelentése a fenti — (V) általános képletű pirazinoil-imidazolokkal reagáltatjuk — a képletben Pyz jelentése a fenti. A (III) általános képletű végtermék elkülönítése során a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd a kivált csapadékot kívánt esetben megfelelő oldószerből, például metanolból vagy etanolból végzett kristályosítással tisztítjuk.

A (XVI) általános képletű kiindulási anyagokat úgy állíthatjuk elő, hogy a (XIII) általános képletű vegyületeket — a képletben R⁴ jelentése a fenti — oldószer, például etanol vagy metanol jelenlétében (XI) általános képletű szalicil-aldehidekkel reagáltatjuk. A (XIII) általános képletű vegyületek előállítását a 3 201 427 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. A reakció során közbelső termékként képződő (XVII) általános képletű imineket — a képletben R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ és Z jelentése a fenti — nem különítjük el, hanem keverés közben reagáltatjuk a redukálószerrel, például nátrium-bórhidriddel vagy katalizátor jelenlétében hidrogénnel. A kivánt termék elkülönítése során a reakcióelegyet hígítjuk, majd a kivált csapadékot kívánt esetben szénhidrogén oldószerből végzett átkristályosítással tisztítjuk.

A PyzCOOH általános képletű pirazin-karbonsavakat a megfelelő metil-észterek hidrolízisével állítjuk elő. A hidrolízist rendszerint oldószerben, például izopropanolban vagy etanolban, vizes lúgoldat, így vizes nátrium-hidroxid oldat jelenlétében végezzük például úgy, hogy a reakcióelegyet 1—24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A pirazin-karbonsav elkülönítése során a reakcióelegyet lehűtjük, majd savval, például sósavval megsavanyítjuk.

Az (V) általános képletű pirazinoil-imidazolokat úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő Pyz-COOH általános képletű karbonsavakat oldószer, például dimetil-formamid vagy metanol jelenlétében kis fölöslegben vett 1,1-karbonil-diimidazollal reagáltatjuk. A reakcióelegyet rendszerint 10—24 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A kapott pirazinoil-imidazolok elkülönítése során a reakcióelegyet vízzel vagy metanollal hígítjuk.

A (VI) általános képletű pirazin-amidokat — a képletben Pyz és R⁴ jelentése a fenti — úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő pirazinoil-imidazolokat (VII) általános képletű alifás diaminokkal — a képletben R⁴ jelentése a fenti — reagáltatjuk. A reakciót rendszerint szobahőmérsékleten, keverés közben, 5—24 óra reakcióidővel hajtjuk végre. Kívánt esetben a reakcióelegyhez oldószerrel, például tetrahydrofuránt adhatunk, vagy oldószerként a diamin fölöslegét használhatjuk. A termék elkülönítése során az oldószerrel lepároljuk, majd a maradékot kívánt esetben alkoholból, így etanolból végzett kristályosítással tisztítjuk.

A (VI) általános képletű pirazin-amidokat úgy is előállíthatjuk, hogy a megfelelő pirazin-karbonsav-metil-észtereket fölöslegben vett (VII) általános képletű alifás diaminokkal reagáltatjuk. A reakciót rendszerint 100°C-ig terjedő megnövelt hőmérsékleten, 1—24 órán át végezzük. A kivánt terméket a diamin fölöslegének lepárlásával különítjük el.

A (VIII) általános képletű pirazin-amido-aminokat úgy állíthatjuk elő, hogy a (IX) általános képletű alifás halogén-aminokat — a képletben L jódatomot, brómatomot és klóratomot, Q pedig védőcsoportot, például ftálimid- vagy butoxi-karbonil (BOC) csoportot jelent —, például a (IXa) általános képletű vegyületeket bázis jelenlétében (VI) általános képletű pirazin-amidokkal reagáltatjuk. Bázisként például kálium-karbonátot vagy trietil-amint használhatunk. A reakciót oldószer, így metanol vagy dimetil-formamid jelenlétében, rendszerint szobahőmérsékleten, 1—5 napon át végezzük. A képződött (X) általános képletű védett pirazin-amido-amint — a képletben Pyz, Q és R⁴ jelentése a fenti — úgy különítjük el, hogy a reakcióelegyet vízzel hígítjuk. A csapadékként kivált terméket kívánt esetben megfelelő oldószerből, például etanolból végzett átkristályosítással tisztíthatjuk. A (X) általános képletű vegyületekből a védőcsoport lehasításával állítjuk elő a (VIII) általános képletű pirazin-amido-aminokat.

A (VIII) általános képletű pirazin-amido-aminokat úgy is előállíthatjuk, hogy a megfelelő pirazinoil-imidazolokat oldószer, például tetrahydrofurán jelenlétében fölöslegben vett (XIII) általános képletű alifás triaminokkal reagáltatjuk. A terméket az oldószer lepárlásával különítjük el.

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

Miként már közöltük, a (III) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmazható sóik eukalémiás diuretikus hatással rendelkeznek, ennek megfelelően például a magas vérnyomás, az ödéma és hasonló rendellenességek kezelésére használhatók fel. Gyógyászati alkalmazásukon kívül a (III) általános képletű vegyületek farmakológiai célokra is felhasználhatók új farmakológiai modellek kísérletek kifejlesztésére és standardizálására, valamint a magas vérnyomás kezelésére alkalmas új hatóanyagok kutatására.

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

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

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

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

(A) kísérlet:

A vizsgálatokat ismert tenyésztőtelepről származó, ellenőrzött speciális kutyaedellel és egy konzervdoboz „Prescription Diet

P/D” típusú kutyaedellel etetett, 9,0 — 13,0 kg testtömegű nőstény tacskó kutyákon végeztük. A kutyákat 1—2 hetes szoktatási időszak alatt fokozatosan hozzászoktattuk ahhoz, hogy gyengén megkötve egy felfüggeszhető, drótháló-aljzatú hordozható ketrecben álljanak vagy üljenek. A szoktatási időszak alatt az állatokat a hólyagkatéter behelyezéséhez is hozzászoktattuk. Az állatok legfőljebb 9 órát töltöttek egyhuzamban a felfüggeszhető ketrecben. A katéterezéshez 8-as és 10-es méretű, Bardex gyártmányú steril gyermekgyógyászati katétereket használtunk. A szoktatási periódus végén nyugodtan viselkedő nőstény tacskó kutyákat éjszakára kikötöttük, ezalatt az állatok tetszés szerint fogyaszthattak vizet. Ezután az állatokat Alice King Chatham gyártmányú, felfüggeszhető hordozóketrecbe helyeztük, és az állatok hólyagjába katétert illesztettünk. A maradék vizeletet körülbelül 30 perces egyensúlyba jutási idő alatt távolítottuk el a húgyhólyagból. Ezután a spontán ürített vizeletet 50 ml űrtartalmú, előre lemért csövekbe gyűjtöttük. Két, egyenként 1 órás kontroll időszak után az állatoknak orális úton, zselatin kapszulában beadtuk a vizsgálandó (III) általános képletű vegyületet vagy az összehasonlító anyagként használt diuretikumot. Egyes vegyületeket 10 ml-es dózisban, orális úton, szondán keresztül adtunk be az állatoknak. A vizsgálat időszaka alatt az állatoknak nem adtunk vizet. A spontán ürített vizeletet további 6 órán keresztül gyűjtöttük (a vizeletgyűjtés teljes időtartama tehát 8 óra volt), majd az állatokat visszahelyeztük ketreceikbe, és az állatoknak enni és inni adtunk. A vizsgálatokat kéthetenként egyszer ismételtük meg, így két vizsgálat között az állatok szervezete regenerálódhatott. Az összegyűjtött vizeletminták tömegét és térfogatát mértük, és a vizeletgyűjtést követő napon meghatároztuk a vizeletben lévő elektrolitok (nátrium, kálium, klorid) mennyiségét. A vizeletben lévő elektrolitok mennyisége hasonló volt az ismert diuretikumokkal végzett kezeléssel elérthez, azzal az eltéréssel, hogy nem észleltünk túlzott káliumürítést.

(B) kísérlet:

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

A hatóanyagok beadását megelőzően az állatok véréből 6 alkalommal vettünk min-

tát az elektrolitkoncentrációk alapértékeinek meghatározása céljából. A vérmintákban meghatároztuk a plazma káliumkoncentrációját, és vizsgáltuk, hogy ez az érték időben mennyire állandó. A plazma káliumkoncentrációját akkor tekintettük időben állandónak, ha a változás mértéke 0,25 mekv-nál kisebb volt. A vizsgálatok céljaira azokat a kutyákat tartottuk fenn, amelyek vérplazmájának káliumszintje az alapérték meghatározásának időszakában 4,00—4,30 mekv volt.

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

A kontroll vérminták elemzése után a kutyákat véletlenszerűen csoportokba osztottuk; egy-egy csoport legalább 4 állatból állt. A hatóanyagokat 2/00 vagy 3/00 méretű zselatin kapszulába töltve vagy szondán keresztül orális úton adtuk be az állatoknak. A hatóanyagokat ultrahang-kezeléssel 10 ml fiziológiás sóoldatban szuszpendáltuk. Az állatok testtömegét mértük (az állatok testtömegét a kontrollvizsgálatok 3 napja alatt mért értékek átlagából számítottuk ki, és a hatóanyagot az állatok testtömegéhez viszonyított mennyiségben (mg/kg) adtuk be. Minden egyes vizsgálatban a vizsgálati időszak azonos napjain, a délelőtti órákban (10 és 11 óra között) adtuk be a hatóanyagot az állatoknak. Ha a hatóanyagot kapszulában adtuk be, az állatok szájába fecskendőn keresztül 5—10 ml vizet is juttatunk. Az állatok véréből a vizsgálati időszak 4., 11., 7., 14., 21. és 28. napján vettünk mintát. A vérmintákat Micro-hematocrit kapilláris csövekbe gyűjtöttük, és a plazmaminták összegyűjtése után azonnal leolvastuk a hematokrit értékeket. Ezután meghatároztuk a plazmaminták káliumkoncentrációját. Az alapértékekhez viszonyítva lényeges eltérést egyetlen esetben sem észleltünk.

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

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

(i) a műveleteket szobahőmérsékleten (18—25°C) végeztük;

(ii) az oldószerek lepárlásához forgó bepárlókészüléket használtunk, a lepárlást legfőképpen 60°C fűrdőhőmérséklet fenntartásával csökkentett nyomáson (600—4000 Pa, 4,5—30 Hgmm) végeztük;

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

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

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

(vi) valamennyi végtermék vékonyrétegekromatográfias vizsgálat és mikroelemzési adatok alapján lényegében tiszta volt;

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

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

(ix) a közölt oldószerek-arányok térfogat-arányok;

(x) a vékonyrétegekromatográfias vizsgálatokhoz felhasznált „A” oldószerelegyet metanol, trietil-amin és metilén-klorid 25:5:70 térfogatarányú elegyet;

(xi) a szerves fázisokat nátrium-szulfát fölött szárítottuk.

1. példa

3,5-Diamino-N-[2-(/2-[(/3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid előállítás [(III) általános képletű vegyület, A=Cl, R⁷=R⁸=H, R⁴=metil-, Z=Br, R⁶=terc-butil]

(a) 1,52 g (3,74 mmól) 3,5-diamino-N-[2-(/2-amino-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid-trihidroklorid („A” vegyület) 100 ml 95%-os vizes etanollal készített oldatát 1,7 g (20,0 mmól) nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük. A kapott szuszpenzióhoz 1,15 g (4,5 mmól) 2-hidroxi-3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-benzaldehydet [a Science 105, 409 (1947) közleményben leírtak szerint előállított vegyület] adunk. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 0,23 g (5,0 mmól) nátrium-bórhidridet adunk hozzá. 2 óra elteltével az oldószert lepároljuk, és a maradékot víz és metilén-klorid között megoszlaltjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A mara-

déket 50 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 4:96 arányú metanol : metilén-klorid elegyet használunk. 1,18 g (2,23 mól, 59%) halványsárga, szilárd, 131,5–132°C-on olvadó cím szerinti vegyületet kapunk.

Elemzés a $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2$ képlet alapján:

számított: C: 47,69%, H: 5,91%, N: 18,54%;
talált: C: 47,72%, H: 6,03%, N: 18,52%.

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

(1) 20 g (99,0 mmól) 3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karbonsav-metil-észter (a 4 029 816 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közölt eljárással előállított vegyület) és 17 g (230,0 mmól) N-metil-etilén-diamin elegyét közömbös atmoszférában 30 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a szilárd anyagot 100 ml tetrahidrofuránban oldjuk. Az oldatot szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 2-propanolból kristályosítjuk. 15,0 g (61,2 mmól, 61%) 3,5-diamino-6-klór-N-(2-metil-amino-etil)-pirazin-2-karboxamidot kapunk; op.: 142,5–143°C. Elemzés a $C_8H_{13}ClN_5O$ képlet alapján:
számított: C: 39,27%, H: 5,35%, N: 34,35%;
talált: C: 39,28%, H: 5,26%, N: 34,55%.

(2) 3,6 g (14,7 mmól) 3,5-diamino-6-klór-N-(2-metil-amino-etil)-pirazin-2-karboxamid 3,3 g (14,7 mmól) 2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-etil-bromid (az Organic Preparations and Procedures International 19, 78 (1978) közleményben leírt eljárással előállított vegyület), 2,1 g (14,8 mmól) kálium-karbonát és 25 ml dimetil-formamid elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 300 ml vízzel hígítjuk, a kivált szilárd anyagot leszűrjük és levegőn szárítjuk. A szilárd anyagot 50 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 3:97 arányú metanol : metilén-klorid elegyet használunk. 3,3 g (8,5 mmól, 58%) [2-(/[3,5-diamino-6-klór-pirazinil]-karbonil/-amino)-etil]-karbaminsav-1,1-dimetil-etil-észtert kapunk. A fehér, szilárd anyag 2-propanolos átkristályosítás után 160–160,5°C-on olvad.

Elemzés a $C_{15}H_{26}ClN_7O_3$ képlet alapján:
számított: C: 46,45%, H: 6,76%, N: 25,28%;
talált: C: 46,36%, H: 6,76%, N: 25,28%.

(3) 2,0 g (5,15 mmól) [2-(/[3,5-diamino-6-klór-pirazinil/-karbonil)-amino]-etil]-metil-amino-etil-karbaminsav-1,1-dimetil-etil-észter 50 ml etanollal készített oldatát 10 percre hidrogén-kloriddal telítjük. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot éterrel eldörzsöljük. 1,52 g (4,21 mmól, 73%) 3,5-diamino-N-[2-(/2-amino-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid-trihidrokloridot kapunk halványsárga szilárd anyag formájában. $R_f=0,45$ („A” oldószereleggyel futtatva).

Elemzés a $C_{10}H_{18}ClN_7O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O \cdot C_2H_5OH$ képlet alapján:

6

számított: C: 30,09%, H: 5,49%, N: 24,08%;
talált: C: 30,07%, H: 5,36%, N: 23,91%.

(c) 17,0 g (32,14 mmól), az 1. példa (a) pontja szerint előállított 3,5-diamino-N-[2-(/2-[(/3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid 50 ml etanollal készített oldatához 32,14 ml (64,28 mmól) 2N vizes sósavoldatot adunk. Az oldatot bepároljuk, és a maradékot etanoltól kristályosítjuk. 16,7 g (27,31 mmól, 85%) dihidroklorid-sót kapunk; op.: 167–168°C.

Elemzés a $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 41,29%, H: 5,60%, N: 16,05%;
talált: C: 41,44%, H: 5,40%, N: 16,14%.

(d) 10,0 g, az 1. példa (a) pontja szerint előállított 3,5-diamino-N-[2-(/2-[(/3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid 200 ml forrásban lévő etanollal készített oldatához 3,65 g (19,0 mmól) citromsavat adunk. Az elegyet 150 ml végterfogatra bepároljuk, és a koncentrátumot lehűtjük. 12,1 g (16,6 mmól, 88%) citrát-sót kapunk; op.: 172–173°C.

Elemzés a $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot C_6H_8O_7$ képlet alapján:

számított: C: 44,98%, H: 5,45%, N: 13,60%;
talált: C: 44,65%, H: 5,41%, N: 13,51%.

(e) 9,62 g (18,18 mmól), az 1. példa (a) pontja szerint előállított 3,5-diamino-N-[2-(/2-[(/3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid 225 ml forrásban lévő etanollal készített oldatához 3,60 g (40,0 mmól) oxálsavat adunk, és az oldatot lehűtjük. 10,53 g (14,85 mmól, 82%) oxalát-sót kapunk; op.: 192–194°C.

Elemzés a $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot 2C_2H_2O_4$ képlet alapján:

számított: C: 42,35%, H: 4,98%, N: 13,83%;
talált: C: 42,44%, H: 4,95%, N: 14,08%.

(f) 0,53 g (1,0 mmól), az 1. példa (a) pontja szerint előállított 3,5-diamino-N-[2-(/2-[(/3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid és 2 ml 1 N vizes kénsavoldat 30 ml etanollal készített oldatát felforraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A szilárd anyagot kiszűrjük és szárítjuk. 0,605 g (0,95 mmól, 95%) szulfát-sót kapunk; op.: 210–212°C.

Elemzés a $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 39,66%, H: 5,38%, N: 15,42%;
talált: C: 39,53%, H: 5,18%, N: 15,04%.

2. példa

3,5-Diamino-N-[2-(/2-[(/3,5-dibróm-4,6-dimetoxi-2-hidroxi-fenil/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid előállítása [(III) általános képletű vegyület, A=Cl, Z=R⁶=Br, R⁴=metil-, R⁷=R⁸=metoxi-]

65

(a) 1,74 g (6,00 mmól) 3,5-diamino-N-[2-(/2-amino-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid („B” vegyület) és 2,05 g (6,02 mmól) 2-hidroxi-3,5-dibróm-4,6-dimetoxi-benzaldehid („C” vegyület, az Eur. J. Med. Chem. 12, 455 (1977) közleményben leírtak szerint előállítható anyag) 50 ml metanollal készített oldatát 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 0,38 g (10,0 mmól) nátrium-bórhidridet adunk, és a reakcióelegyet 1 órán át keverjük. Az oldatot bepároljuk, és a maradékot víz és metilén-klorid között megoszlatjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 150 g szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 2:98 arányú metanol : metilén-klorid elegyet használunk. A maradékot éter és hexán elegyével eldörzsöljük. 2,25 g (3,68 mmól, 61%) cím szerinti terméket kapunk 113–114°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában.

Elemzés a $C_{19}H_{26}Br_2ClN_7O_4 \cdot 2C_2H_2O_4$ képlet alapján:
számított: C: 34,89%, H: 3,82%, N: 12,38%;
talált: C: 34,83%, H: 3,85%, N: 12,59%.

A fenti elemzési adatokkal rendelkező oxalát-sót úgy állítjuk elő, hogy a terméket metanolban oxálsavval reagáltatjuk. Az oxalát-só 180–181°C-on olvad.

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

84,0 g (0,744 mól) N-(2-amino-etil)-N-metil-1,2-etán-diamin 700 ml tetrahydrofuranal készített oldatához keverés közben 88,6 g (0,372 mól) 1-(3,5-diamino-6-klór-pirazinoil)-imidazol adunk 10 részletben, 1,5 óra alatt. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd szűrjük, és a szűrletet 300 ml végtérfigatra bepároljuk. Ezt az oldatot erélyes

keverés közben 1,4 liter éterbe csepegtetjük. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk. 74,3 g (0,258 mól, 70%) 3,5-diamino-N-[2-(/2-amino-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamidot kapunk. A termék mintáját szilikagélre viszszük fel, és 5:95 arányú metanol : metilén-klorid eleggyel eluáljuk (az eluálószer ammóniagázzal telítjük). Az így tisztított anyag 138–139,5°C-on olvad.

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

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

1,0 g (3,83 mmól) 2-hidroxi-3-brom-4,6-dimetoxi-benzaldehid 50 ml jégeccel készített, 60°C-os oldatához egy részletben 0,68 g (3,83 mmól) N-brom-szukcinimidet adunk, és az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegyet 200 ml vízzel hígítjuk, és a kivált szilárd anyagot kiszűrjük és levegőn szárítjuk. A szilárd anyagot etanolból kristályosítjuk. 1,1 g (3,24 mmól) 84% fehér, szilárd, 103–104°C-on olvadó 2-hidroxi-3,5-dibróm-4,6-dimetoxi-benzaldehidet kapunk.

Elemzés a $C_9H_8Br_2O_4$ képlet alapján:
számított: C: 31,80%, H: 2,37%;
talált: C: 31,87%, H: 2,42%.

3–8. példa

(a) A 2. példában leírt eljárással állítjuk elő a megfelelő (XI) általános képletű benzaldehid-származékokból az I. táblázatban felsorolt (III) általános képletű vegyületeket. Az I. táblázatban felsorolt (III) általános képletű vegyületekben A klóratomot és R^4 metilcsoportot jelent, míg a további szubsztituensek jelentése a táblázatban megadott.

I. táblázat

A példa sorszám	R^7	R^6	R^8	Z	Op. °C (bázis)	Hozam %	Só	Op. °C (só)
3.	H	$-C(CH_3)_3$	H	CF_3	156,5–157	69	di-HCl	212–214
4.	H	$-C(CH_3)_3$	H	SO_2CH_3	174–174,5	67	di-HCl	180–181
5.	Cl	$-C(CH_3)_3$	H	Br	123–125	48	di-HCl	168–170
6.	H	$-C(CH_3)_3$	$-OCH_3$	Br	130–132	97	di-HCl	158–160

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

3,41 g (15,5 mmól) 2-(trifluor-metil)-4-(1,1-dimetil-etil)-fenol (a J. Med. Chem. 23, 1414 (1980) közleményben leírt eljárással előállított termék), 2,24 g (16,0 mmól) he-

xametilén-tetrammin és 30 ml trifluor-ecet-sav elegyét 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és 200 ml vízzel hígítjuk. A vizes elegyet hexánnal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A

maradékot 100 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexánt használunk. 1,54 g (6,25 mmól, 40%) 2-hidroxi-3-(trifluor-metil)-5-(1,1-dimetil-etil)-benzaldehyd kapunk 56—57,5°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában.

Elemzés a $C_{12}H_{13}F_3O_2$ képlet alapján:
számított: C: 58,54%, H: 5,32%;
talált: C: 58,80%, H: 5,47%.

(c) A 4. példában kiindulási anyagként felhasznált benzaldehyd-származékot a (b) pontban leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő. 7,40 g (32,4 mmól) 2-(metil-szulfonil)-4-(1,1-dimetil-etil)-fenolból (a 32 08 190 Al sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebecsátási iratban leírtak szerint előállítható vegyület) 4,41 g (17,2 mmól, 53%) 2-hidroxi-3-(metil-szulfonil)-5-(1,1-dimetil-etil)-benzaldehyd kapunk; op.: 133—135°C.

Elemzés a $C_{12}H_{16}O_4S$ képlet alapján:
számított: C: 56,23%, H: 6,29%;
talált: C: 56,11%, H: 6,17%.

(d) Az 5. példában kiindulási anyagként felhasznált benzaldehyd-származékot a (b) pontban leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő a következők szerint:

(1) 50 g (0,39 mól) 3-klór-fenol, 250 ml hexán és 125 ml 85%-os foszforsav elegyét felforraljuk, és az elegyhez 1,5 óra alatt 43,2 g (0,584 mól) 2-metil-2-propanol 25 ml hexánnal készített oldatát adjuk. A reagens beadagolása után az elegyet 4 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A szerves fázist elválasztjuk, és négyszer 30 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal extraháljuk. A vizes fázisokat egyesítjük, megsavanyítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és 90°C-on, 25 Hgmm nyomáson bepároljuk. A maradékot hexánból kristályosítjuk. 0,46 g (2,49 mmól, 0,6%) 3-klór-4-(1,1-dimetil-etil)-fenolt kapunk, a fehér, szilárd anyag 65—67°C-on olvad.

Elemzés a $C_{10}H_{13}ClO$ képlet alapján:
számított: C: 65,04%, H: 7,10%;
talált: C: 64,90%, H: 6,89%.

(2) 14,2 g (76,9 mmól) 3-klór-4-(1,1-dimetil-etil)-fenolból 1,90 g (8,9 mmól, 12%) 2-hidroxi-5-(1,1-dimetil-etil)-6-klór-benzaldehyd állítunk elő; op.: 69—71°C.

Elemzés a $C_{11}H_{13}ClO_2$ képlet alapján:
számított: C: 62,12%, H: 6,16%;
talált: C: 62,13%, H: 6,16%.

(3) 1,97 g (9,26 mmól) 2-hidroxi-5-(1,1-dimetil-etil)-6-klór-benzaldehyd és 1,98 g (11,1 mmól) N-bróm-szukcinimid 30 ml metilén-kloriddal készített oldatát 2 órán át keverjük. Az elegyhez 50 ml vizet adunk, a szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot 150 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 1:99 arányú éter : hexán elegyet használunk. 2,69 g (9,22 mmól, 99%) 2-hidroxi-3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-6-klór-benzaldehyd kapunk; a fehér szilárd anyag hexános átkristályosítás után 103—105°C-on olvad.

8

Elemzés a $C_{11}H_{12}BrClO_2$ képlet alapján:
számított: C: 45,31%, H: 4,15%;
talált: C: 45,06%, H: 4,15%.

(e) A 6. példában kiindulási anyagként felhasznált benzaldehyd-származékot a következőképpen állítjuk elő:

(1) 2,91 g (16,14 mmól) 3-metoxi-4-(1,1-dimetil-etil)-fenol (a J. Chem. Soc. 1438 (1968) közleményben leírtak szerint előállítható vegyület) 65 ml metilén-kloriddal készített oldatához jégűtés és keverés közben 6,12 g (3,54 ml, 32,30 mmól) titán(IV)-kloridot, majd 3,06 g (2,41 ml, 26,64 mmól) 1,1-diklór-dimetil-étert adunk. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, majd 16 ml 1 N vizes sósavoldatba öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 146 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 1,5:98,5 arányú éter : hexán elegyet használunk. 2,92 g (14,01 mmól, 87%) 2-hidroxi-4-metoxi-5-(1,1-dimetil-etil)-benzaldehyd kapunk. A fehér, szilárd termék pentános átkristályosítás után 75—78°C-on olvad.

Elemzés a $C_{12}H_{16}O_3$ képlet alapján:
számított: C: 69,21%, H: 7,74%;
talált: C: 69,22%, H: 7,56%.

(2) 2,56 g (12,3 mmól) 2-hidroxi-4-metoxi-5-(1,1-dimetil-etil)-benzaldehyd és 2,19 g (12,3 mmól) N-bróm-szukcinimid 20 ml metilén-kloriddal készített oldatát 6 órán át keverjük, majd az elegyhez 50 ml vizet adunk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 36 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 2:98 arányú éter : hexán elegyet használunk. 2,45 g (8,53 mmól, 69%) 2-hidroxi-3-bróm-4-metoxi-5-(1,1-dimetil-etil)-benzaldehyd kapunk. A fehér, kristályos anyag hexános kristályosítás után 123—124°C-on olvad.

Elemzés a $C_{12}H_{15}BrO_3$ képlet alapján:
számított: C: 50,19%, H: 5,27%;
talált: C: 50,10%, H: 5,23%.

45

7. példa

3,5-Diamino-N-[2-(/2-[(/3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/-metil)-amino]-etil/-propil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid előállítás [III] általános képletű vegyület, A=Cl, R⁷=R⁸=H, R⁴=propil-, Z=Br, R⁶=terc-butyl-]

50

(a) 47,31 g (149,8 mmól) 3,5-diamino-N-[2-(/2-amino-etil/-propil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid („D” vegyület) és 38,52 g (149,8 mmól) 2-hidroxi-3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-benzaldehyd 400 ml metanollal készített oldatát éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 2,84 g (76,1 mmól) nátrium-bórhidridet adunk, majd 1 óra elteltével az oldószert lepároljuk. A maradékot víz és metilén-klorid között megosztatjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 470 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 1:99 és 5:95 között változó arányú metanol : metilén-klorid elegye-

55

60

65

ket használunk. 51,36 g (92,2 mmól, 62%) cím szerinti vegyületet kapunk. A fehér szilárd termék 2-propanolos kristályosítás után 148—149°C-on olvad.

Elemzés a $C_{23}H_{35}BrClN_7O_2$ képlet alapján:

számított: C: 49,60%, H: 6,33%, N: 17,60%;
talált: C: 49,73%, H: 6,25%, N: 17,58%.

(b) A 7(a) példa szerint kapott terméket hidrokloridjává alakítjuk. A só 2-propanolból végzett kristályosítás után 183—185°C-on olvad.

Elemzés a $C_{23}H_{35}BrClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 43,24%, H: 5,99%, N: 15,35%;
talált: C: 43,31%, H: 5,75%, N: 15,30%.

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

(1) 118,6 g (1,67 mól) akril-amid, 49,3 g (0,83 mól) 1-amino-propán és 250 ml metanol elegyét 1 órán át 80°C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, és a szilárd anyagot etanolból kristályosítjuk. 162,3 g (0,81 mól, 97%) fehér, szilárd 3,3'-(propil-imino)-bisz-propán-amidot kapunk; op.: 101—101,5°C.

Elemzés a $C_9H_{19}N_3O_2$ képlet alapján:
számított: C: 53,71%, H: 9,51%, N: 20,88%;
talált: C: 53,94%, H: 9,18%, N: 20,77%.

(2) 2,3 liter 5,25%-os vizes nátrium-hioklorit-oldat és 580 ml 1N N vizes nátrium-hidroxid oldat elegyéhez jégűtés közben 162,3 g (0,81 mól) 3,3'-(propil-imino)-bisz-propán-amid 75 ml vízzel készített oldatát adjuk. A reagens beadagolása közben az elegy első hőmérsékletét 5°C-on tartjuk, ezután a reakcióelegyet 3 órán át 60°C-on tartjuk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és 1,084 kg nátrium-hidroxidot adunk hozzá. A vizes oldatot 2-propanollal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, és a maradékot igen kis nyomáson frakcionáltan desztilláljuk. 72,5 g (0,49 mól, 60%) színtelen, folyékony N-(2-amino-etil)-N-propil-1,2-etán-diamint kapunk; fp.: 53—73°C/266 Pa. A termék mintáját metanolos közegben oxalátjává alakítjuk. A só 171—172°C-on olvad.

Elemzés a $C_7H_{19}N_3 \cdot 3 C_2H_2O_4$ képlet alapján:

számított: C: 37,59%, H: 6,07%, N: 10,12%;
talált: C: 37,44%, H: 6,11%, N: 10,28%.

(3) 23,87 g (100,0 mmól) 1-(3,5-diamino-6-klór-pirazinoil)-imidazol, 58,51 g (300,0 mmól) N-(2-amino-etil)-N-propil-1,2-etán-diamin és 250 ml tetrahydrofuran elegyét éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert és a triamin fölöslegét lepároljuk, és a maradékot 150 g szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként ammóniagázzal telített 1,5:98,5 arányú metanol : tetrahydrofuran elegyét használunk. 24,64 g (78,0 mmól, 78%) sárga, szilárd, 91—94°C-on olvadó 3,5-diamino-N-[2-(/2-amino-etil)-pro-

pil-amino-etil]-6-klór-pirazin-karboxamido kapunk.

Elemzés a $C_{12}H_{22}ClN_7O \cdot 0,25 CH_3OH$ képlet alapján:

számított: C: 45,44%, H: 7,16%, N: 30,29%;
talált: C: 45,57%, H: 6,91%, N: 30,33%.

8. példa

3,5-Diamino-N-[2-(/2-[(/3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/-metil-amino)-etil]-6-bróm-pirazin-karboxamid előállítás

[(III) általános képletű vegyület; A=Z=
=Br, R⁷=R⁸=H, R⁴=metil-, R⁶=terc-butil-]

(a) 2,00 g (6,02 mmól) 3,5-diamino-N-[2-(/2-amino-etil/-metil-amino)-etil]-6-bróm-pirazin-karboxamid („N” vegyület) és 1,86 g (7,23 mmól) 2-hidroxi-3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-benzaldehyd 100 ml etanolal készített oldatát 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 0,28 g (7,27 mmól) nátrium-bórhidridet adunk, és még 1 órán át keverjük. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot víz és metilén-klorid között megoszlatjuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot 150 g szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként 0,2:3:96,8 és 0,3:5:94,7 között változó arányú ammónium-hidroxid : metanol : metilén-klorid elegyeket használunk. 1,98 g (3,45 mmól, 57%) cím szerinti terméket kapunk. A fehér, szilárd anyag éteres eldörzsölés után 136—137°C-on olvad.

Elemzés a $C_{21}H_{31}Br_2N_7O_2$ képlet alapján:
számított: C: 43,99%, H: 5,45%, N: 17,10%;
talált: C: 43,97%, H: 5,14%, N: 17,02%.

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

8,20 g (72,0 mmól) N-(2-amino-etil)-N-metil-1,2-etán-diamin és 6,80 g (24,0 mmól) 1-(3,5-diamino-6-bróm-pirazinoil)-imidazol 48 ml tetrahydrofuranal készített elegyét 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot bepároljuk, és a maradékot éterrel eldörzsöljük. 5,85 g (17,6 mmól, 73%) 3,5-diamino-N-[2-(/2-amino-etil/-metil-amino)-etil]-6-bróm-piperazin-karboxamidot kapunk; op.: 148—150°C.

Elemzés a $C_{10}H_{18}BrN_7O \cdot 0,25 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 35,67%, H: 5,54%, N: 29,12%;
talált: C: 35,78%, H: 5,36%, N: 28,80%.

9. és 10. példa

A 2. példában leírt eljárással állítjuk elő a megfelelő (XI) általános képletű benzaldehyd-származékokból a II. táblázatban felsorolt (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben A klóratomot, R⁷ és R⁸ hidrogénatomot, R⁴ metilcsoportot és R⁶ terc-butil-csoportot jelent, és Z jelentése a II. táblázatban megadott.

II. táblázat

A példa sorszám	Z	Hozam %	Só	Op. °C (só)
9.	Cl	25	di-HCl	160-162
10.	I	28	di-HCl	164-166

11. példa

3,5-Diamino-N-[2-(/2-[(/3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid előállítás [(III) általános képletű vegyület; A=Cl, R¹=R²=H, R³=metil-, Z=Br, R⁶=terc-butil-]

(a) 0,24 g (1,01 mmól) 1-(3,5-diamino-6-klór-pirazinil)-imidazol, 0,36 g (1,00 mmól) 2-[(/2-[2-amino-etil)-metil-amino]-etil/-amino)-metil]-6-bróm-4-(1,1-dimetil-etil)-fenol és 2 ml tetrahidrofuran elegyét éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot víz és metilén-klorid között megoszlatjuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot 11 g szilikagélén kromatografáljuk. Eluálószerként 3:97 arányú metanol : metilén-klorid elegyet használunk. 0,46 g (0,87 mmól, 87%) cím szerinti vegyületet kapunk; a termék azonos az 1. példa szerint előállított vegyülettel.

(b) A kiindulási anyagként felhasznált 2-[(/2-[2-amino-etil)-metil-amino]-etil/-amino)-metil]-6-bróm-4-(1,1-dimetil-etil)-fenolt a következőképpen állítjuk elő:

13,67 g (116,6 mmól) N-(2-amino-etil)-N-metil-1,2-etán-diamin és 10,0 g (38,9 mmól) 2-hidroxi-3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-benzaldehyd 100 ml etanollal készített oldatát éjszakán át keverjük. Az elegyhez 1,03 g (26,5 mmól) nátrium-bórhidridet adunk, és a keverést még 1 órán át folytatjuk. Az oldatot bepároljuk, és a maradékot víz és metilén-klorid között megoszlatjuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot hexánból kristályosítjuk. 8,05 g (22,5 mmól, 58%) 2-[(/2-[2-amino-etil)-metil-amino]-etil/-amino)-metil]-6-bróm-4-(1,1-dimetil-etil)-fenolt kapunk; op.: 99-100,5°C.

Elemzés a C₁₆H₂₈BrN₃O képlet alapján: számított: C: 53,65%, H: 7,88%, N: 11,73%; talált: C: 53,60%, H: 7,83%, N: 11,71%.

12. példa

Kapszulák előállítása

Egy, 350 mg töltőanyagú kapszula összetétele:

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

15 Előzselatinált keményítő (NF minőségű) 35,0 mg
Magnézium-sztearát (NF minőségű) 2,0 mg
A felsorolt anyagokat — a magnézium-sztearát kivételével — 0,84 mm száltávolságú szítán átszítáljuk, majd keverőberendezésben körülbelül 5 percig keverjük. A magnézium-sztearátot 0,4 mm száltávolságú szítán átszítáljuk, majd hozzáadjuk a keverékhez, és a keverést még 2 percig folytatjuk. A porkeveréket kétrészes, 0-ás méretű keményzselatin-kapszulákba töltjük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

30 1. Eljárás a (III) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására — a képletben R⁴ 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent, R⁶ brómatomot, jódatomot vagy terc-butil-csoportot jelent,
35 R⁷ klóratomot, hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoprotot jelent,
R⁸ hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoprotot jelent,
40 azzal jellemezve, hogy ha R⁶ brómatomot vagy jódatomot jelent, R⁷ és R⁸ legalább egyike 1-3 szénatomos alkoxicsoprotot képvisel, míg ha R⁷ klóratomot jelent, R⁶ terc-butil-csoportot és R⁸ hidrogénatomot képvisel,
45 A klóratomot vagy brómatomot jelent, és Z klóratomot, brómatomot, jódatomot, trifluor-metil-csoportot vagy -SO₂CH₃ csoportot jelent —,
50 azzal jellemezve, hogy egy (VIII) általános képletű pirazin-amido-amint — a képletben R⁴ jelentése a tárgyi kör szerinti és Pyz (IV) általános képletű csoportot jelent, amelyben A jelentése a tárgyi kör szerinti — egy (XI) általános képletű szalicil-aldehyddel — a képletben R⁶, R⁷, R⁸ és Z jelentése a tárgyi kör szerinti — redukíven alkilezünk, és kívánt esetben a kapott (III) általános képletű vegyületeket gyógyászatilag alkalmazható aniont szolgáltató savakkal képezett sóikká alakítjuk. (Elsőbbsége: 1987. május 26.)

60 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3,5-diamino-N-[2-(/2-[(/3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)etil]-6-klór-pirazin-karboxamid és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy 3,5-diamino-N-[2-(/2-amino-etil/-metil-amino)-

-etil]-6-klór-pirazin-karboxamidot redukáló-szer jelenlétében 2-hidroxi-3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-benzaldehyddel reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott terméket gyógyászati-lag alkalmazható savaddíciós sójává alakítjuk. (Elsőbbsége: 1987. május 26.)

3. Eljárás a (III) általános képletű vegyületek és gyógyászati-lag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására — a képletben R^4 1—3 szénatomos alkilcsoportot jelent, R^6 brómatomot, jódatomot vagy terc-butil-csoportot jelent,

R^7 klóratomot, hidrogénatomot vagy 1—3 szénatomos alkoxicsoprotot jelent,

R^8 hidrogénatomot vagy 1—3 szénatomos alkoxicsoprotot jelent,

azzal a feltétellel, hogy ha R^6 brómatomot vagy jódatomot jelent, R^7 és R^8 legalább egyike 1—3 szénatomos alkoxicsoprotot képvisel, míg ha R^7 klóratomot jelent, R^6 terc-butil-csoportot és R^8 hidrogénatomot képvisel, A klóratomot vagy brómatomot jelent, és Z klóratomot, brómatomot, jódatomot, trifluor-metil-csoportot vagy $-SO_2CH_3$ csoportot jelent —,

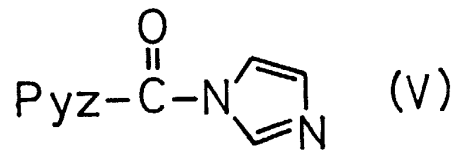
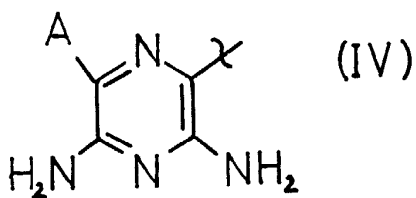
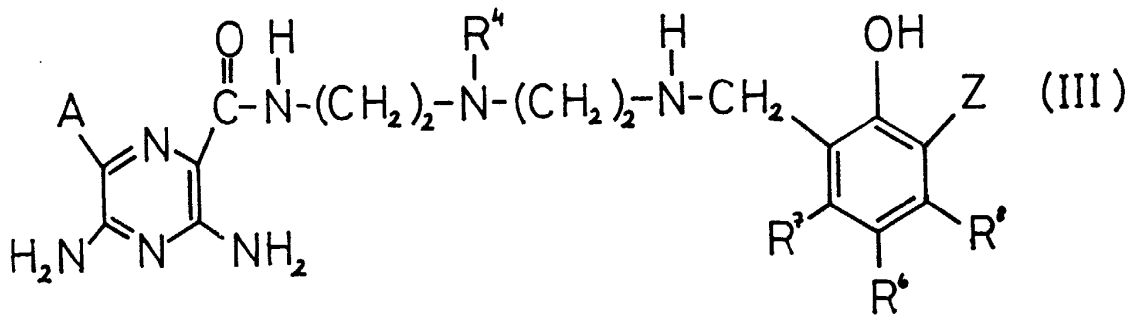
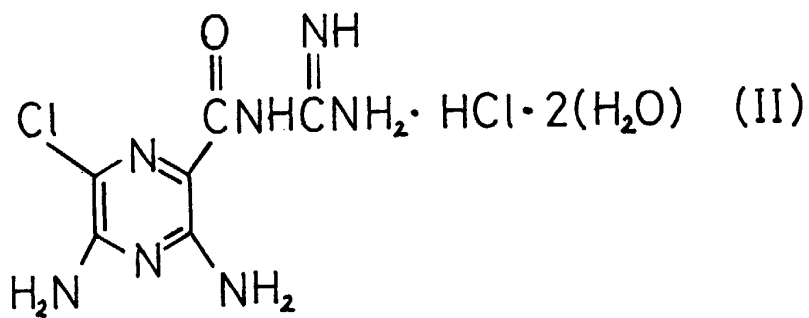
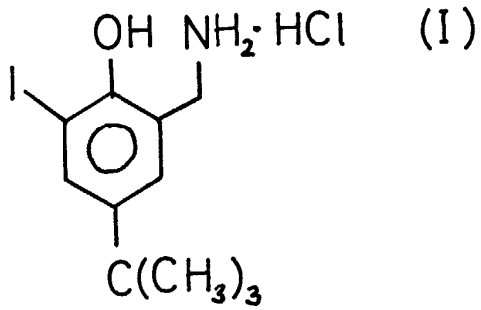
azzal jellemezve, hogy egy (XVI) általános képletű triamint — a képletben R^4 , R^6 , R^7 , R^8 és Z jelentése a tárgyi kör szerinti — egy (V) általános képletű pirazinoil-imidazollal reagáltatunk — a képletben P_{yz} (IV) általános képletű csoportot jelent és ebben A jelentése a tárgyi kör szerinti —, és kívánt esetben a kapott (III) általános képletű vegyületeket gyógyászati-lag alkalmazható aniont szolgáltató savakkal képezett sóikká alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988. május 25.)

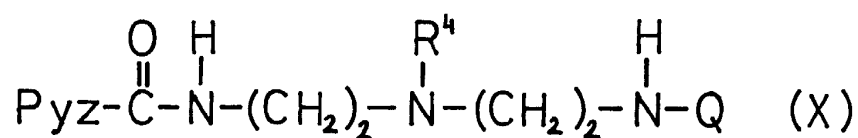
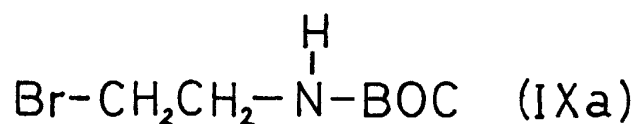
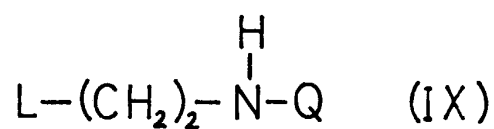
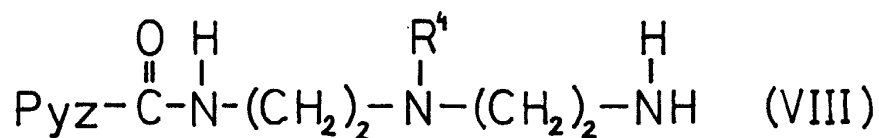
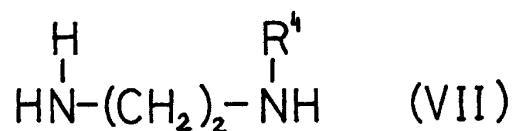
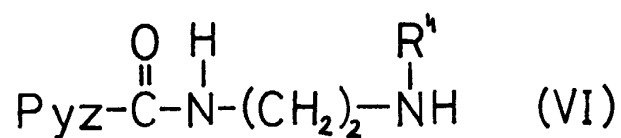
4. A 3. igénypont szerinti eljárás 3,5-diamino-N-[2-(/2-[(/3-bróm-5-(1,1-dimetil-etil)-2-hidroxi-fenil/-metil)-amino]-etil/-metil-amino)-etil]-6-klór-pirazin-karboxamid és 5 gyógyászati-lag alkalmazható savaddíciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy 1-(3,5-diamino-6-klór-pirazinoil)-imidazolt 2-[(/2- (/2-amino-etil/-metil)-amino/-etil)-amino-metil]-6-bróm-4-(1,1-dimetil-etil)-fenollal 10 reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott terméket gyógyászati-lag alkalmazható savaddíciós sójává alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988. május 25.)

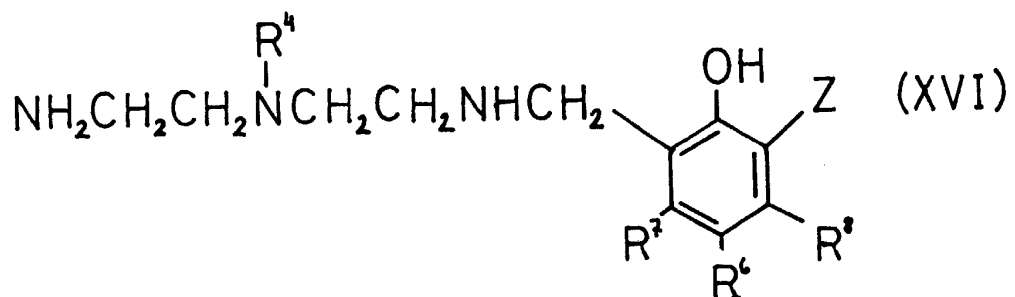
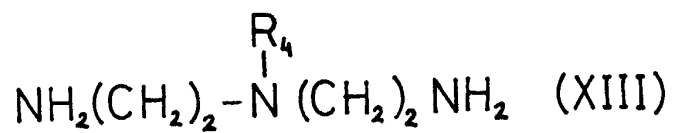
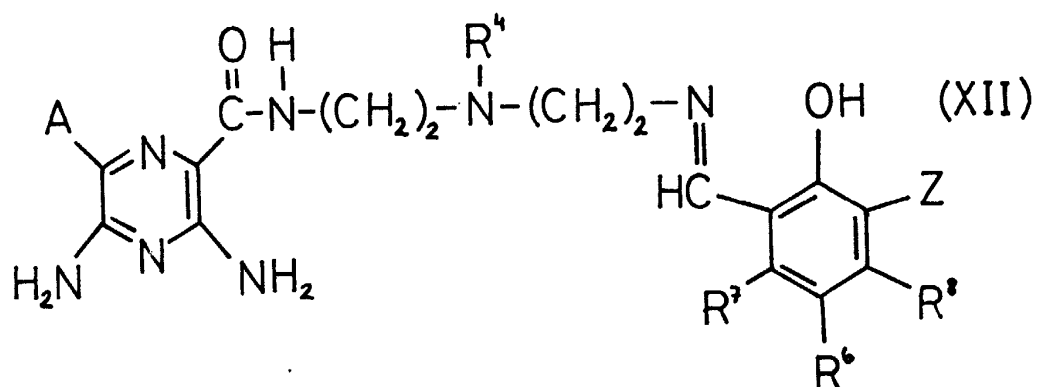
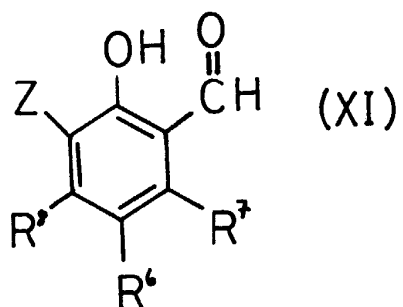
5. Eljárás eukalémiás diuretikus hatású 15 gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított (III) általános képletű vegyületeket vagy azok gyógyászati-lag alkalmazható savaddíciós sóit — a képletben R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , A 20 és Z jelentése az 1. igénypontban megadott — gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszerészeti műveletekkel gyógyászati készítményekké alakítjuk. (Elsőbbsége: 1987. május 26.)

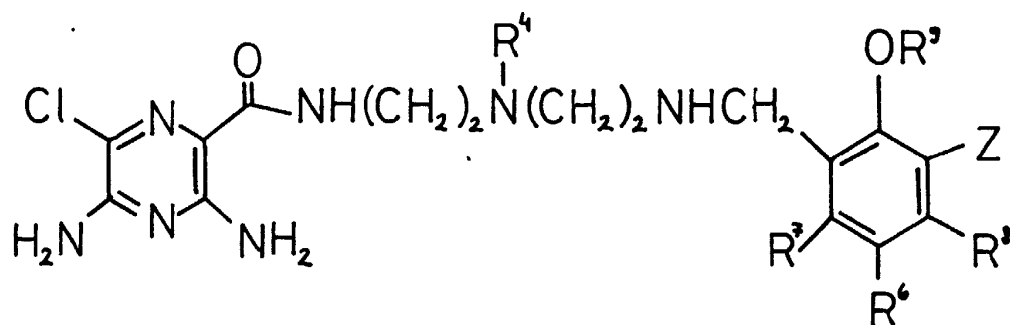
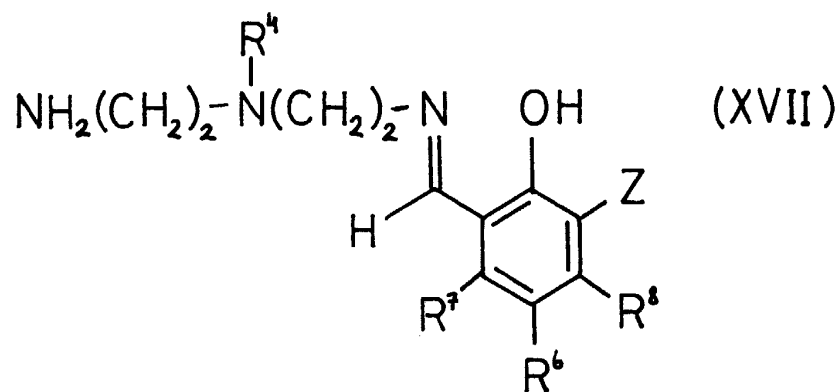
6. Eljárás eukalémiás diuretikus hatású 30 gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a 3. igénypont szerint előállított (III) általános képletű vegyületeket vagy azok gyógyászati-lag alkalmazható savaddíciós sóit — a képletben R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , A 35 és Z jelentése a 3. igénypontban megadott — gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszerészeti műveletekkel gyógyászati készítményekké alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988. május 25.)

4 lap rajz képletekkel

Int.Cl₅ C 07 D 241/14, A 61 K 31/495



Int.Cl₅ C 07 D 241/14, A 61 K 31/495

Int.Cl₅ C 07 D 241/14, A 61 K 31/495

(XVIII)

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

№ 707. Nyomdaipari vállalat, Ungvár