

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

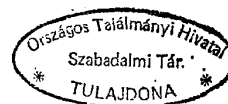
(11) (13)
193274 B

(22) A bejelentés napja: 83.12.01. (21) 4128/83
(33) GB:
(32) 82.12.02., 83.07.12.
(31) 8234398, 8318832

(51) Int.Cl.
C 07 D 279/28
C 07 D 417/06
A 61 K 31/54

(41) (42) A közzététel napja: 1984.08.28.

(45) Megjelent: 1988.10.26.



(72) Feltalálók:
COKER Geoffrey George, Bormley Kent, GB,
FINDLAY John William, Addison, Chepel Hill,
LEIGHTON Harry Jefferson, Durham, US.

(73) Szabadalmaz:
The Wellcome Foundation Limited, London,
GB

(54) ELJÁRÁS FENTIAZINOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

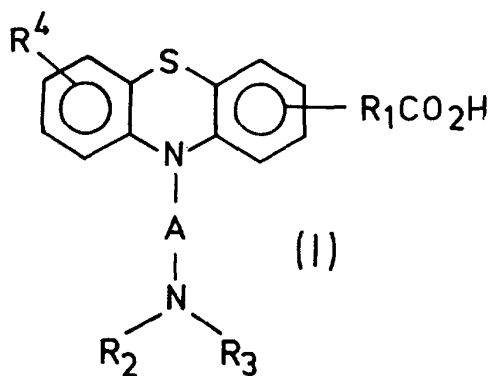
A találmány tárgya eljárás az új, anti-hisztamin- és anti-allergiás hatású, (I) általános képletű fentiazin-származékok — ebben a képletben

R₁ jelentése kétvegyértékű, legfeljebb 5 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely adott esetben kettőskötést tartalmaz a fentiazin-gyűrűvel szomszédos helyzetben, vagy vegyérték-kötés;

R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R₂ és R₃ a szomszédos nitrogénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú, egy nitrogénatomot tartalmazó telített heterociklusos gyűrűt képez;

R₄ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport — továbbá 1-4 szénatomos alkilcsoporttal képezett észterek és sóik előállítására, néhány, az (I) általános képlet alá eső, ismert vegyület előállításának a kivételével.



A találmány tárgya eljárás új aromás vegyületek és ilyen hatóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Az új vegyületek antihisztamin és antiallergiás hatással rendelkeznek.

A 2 530 451 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás antihisztamin hatású 10- (dialkilamino-alkil)-fentiazin-származékokat ismerteti. Az ismert vegyületek közül a legkiemelkedőbb hatású a prometazin [10- (2-dimetilamino-propil)-fentiazin]. A prometazint jelentős mértékben alkalmazzák a gyógyászatban mint nyugtatót és mint antihisztamint.

A jelenleg használt antihisztaminok—így a difenilhidramin, a feniraminok, a pirilamin, a prometazin és a triprolidin—közös hátránya, hogy egyes betegeknél nyugtató-hatást is kifejtenek vagy álomosságot okoznak. A prometazin esetében további hátrány a vegyület jelentős antikolinergias hatása.

Azt találtuk, hogy az új (I) általános képletű vegyületek in vivo antiallergiás hatással rendelkeznek, amint azt az anafilaktoid hatás teljes gátlása mutatja. Emellett a vegyületek egy részénél kedvező antihisztamin hatás is tapasztalható, lényegében a központi idegrendszert befolyásoló mellékhatások nélkül, és lényegesen kisebb az új vegyületek antikolinergias hatása, mint a prometazinnál.

A találmány tárgyát így az (I) általános képletű fentiazin-származékok, továbbá 1-4 szénatomos alkilcsoporttal képezett észterek és a megfelelő sók előállítása képezi, ahol

R_1 jelentése kétvegyértékű, 1-5 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, adott esetben egy kettőskötéssel a fentiazin-gyűrűvel szomszédos helyzetben, vagy vegyérték-kötés; R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R_2 és R_3 a szomszédos nitrogénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú, egy nitrogénatomot tartalmazó telített heterociklusos gyűrűt képez;

R_4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

A jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; kivéve az R_1 helyén a fentiazin-gyűrű 2-helyzetéhez kapcsolódó vegyérték-kötést és R_4 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek észtereit, az R_1 helyén 2-helyzetű vegyérték-kötést, R_4 helyén hidrogénatomot és -A-NR₂R₃ helyén 3-dimetilamino-propil-csoportot tartalmazó, valamint az R_1 helyén -CH₂- csoportot, R_4 helyén hidrogénatomot és -A-NR₂R₃ helyén egy dietilamino-etil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket.

Az (I) általános képletű fentiazin-származékok közül előnyösek a (II) általános képletű vegyületek—ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és A a fenti jelentésűek, valamint ezek és a megfelelő sók észtereit.

2

2

Az R_1 helyettesítő előnyös jelentése 1-3 szénatomos, adott esetben egy kettőskötést tartalmazó szénhidrogéncsoport vagy kémiai kötés, ezenbelül R_1 előnyös jelentése egy $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport, ahol n értéke 1-3, valamint a -CH=CH- csoport vagy -CH(CH₃)-(CH₂)_m- általános képletű csoport, ahol m értéke 0 vagy 1, vagy pedig -C(CH₃)₂- csoport. Különösen előnyösen az -R₁COOH általános képletű szubsztituens jelentése -CH₂COOH csoport.

Előnyösen R_2 és R_3 jelentése, egymástól függetlenül, metil- vagy etilcsoport, vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-6-tagú telített heterociklusos csoportot, például pirrolidino- vagy piperidino-gyűrűt képeznek. Különösen előnyösen az -NR₂R₃ szubsztituens jelentése dimetil-amino-csoport vagy dietil-amino-csoport, célszerűen dimetil-amino-csoport.

R_4 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport. Különösen előnyösen R_4 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, klóratom vagy fluoratom, célszerűen hidrogénatom. Abban az esetben, ha R_4 jelentése hidrogénatomtól eltérő, ez a helyettesítő a fentiazin-gyűrű 7-es vagy 8-as helyzetű szénatomjához, előnyösen a 7-es helyzetű szénatomjához kapcsolódik.

Az A jelentése előnyösen etilencsoport vagy n-propilén- vagy izopropilencsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek szolvatált származékainak előállítása is a találmány körébe tartozik. Előnyös szolvatált származékok a hidrátok és az 1-4 szénatomos alkanolokkal képzett alkanolátok.

Jóllehet az (I) általános képletű karbonsavak észtereit maguk is rendelkeznek bizonyos antihisztamin hatással, emellett értékes közbenső termékek lehetnek az (I) általános képletű karbonsavak előállításánál. Alkalmos észterek az 1-4 szénatomos alkilészterek, ahol az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú.

Az (I) általános képletű vegyületek sói lehetnek savaddíciós sók vagy a karboxilcsoporttal képezett sók. Előnyösek a savaddíciós sók, különösen hasznosak lehetnek azonban a karboxilcsoporttal képezett sók a megfelelő karbonsav előállításánál. Előnyösek a gyógyászatilag elfogadható sók.

Gyógyítási célokra az (I) általános képletű vegyület sóinak farmakológiai és gyógyászatilag elfogadhatónak kell lenniük. A gyógyászatilag nem elfogadható sók is megfelelően felhasználhatók a szabad (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, ezért nincsenek kizárva a találmány szerint előállított vegyületek köréből. A farmakológiai és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók közül például az alábbiakat említjük meg: sósavval, kénsavval, salétromsavval, foszforsavval, maleinsavval, szalicilsavval, p-toluol-szulfonsavval, borkósavval, citromsavval, me-

65

3

tán-szulfonsavval, hangyasavval, malonsavval, izotionsavval, borostyánkősavval, naftalin-2-szulfonsavval és benzol-szulfonsavval képzett savaddíciós sókat. A karboxilcsoport gyógyászatiilag elfogadható sóit is előállíthatjuk, például az alkálifém- vagy alkáliföldfém-sókat, így a nátrium-, kálium- vagy kalcium-sókat.

Abban az esetben, ha az (I) általános képletű vegyület a karboxilcsoportban végződő oldalláncában kettőskötést tartalmaz, a vegyület cisz- vagy transz-izomer alakban van jelen, az aromás gyűrűhöz viszonyítva. A találmány mind az egyes izomerek, mind pedig az izomerek elegyeinek előállítására kiterjed. Ha az $-R_1COOH$ általános képletű szubsztituens kettőskötést tartalmaz, előnyös az az izomer, amelynél a karboxilcsoport transz-helyzetű az aromás gyűrűhöz képest.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek a következők:

transz-béta-[10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-akrilsav;
 2-[10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-ecetsav;
 2-[10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-propionsav;
 10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-3-karbonsav;
 E-3-(2-karboxi-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin;
 3-(2-karboxi-etil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin;
 10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-4-(vagy -1)-karbonsav;
 (E)-4-(vagy -1)-(2-karboxi-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin;
 4-(vagy -1)-(2-karboxi-etil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin;
 [7-klór-10-(2-dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-ecetsav;
 [10-(2-dimetilamino-etil)-7-metil-2-fentiazinil]-ecetsav;
 [10-(2-dimetilamino-etil)-7-fluor-2-fentiazinil]-ecetsav;
 2-[10-(2-dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-2-metil-propionsav;
 2-[10-(3-dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-2-metil-propionsav;
 2-metil-2-[10-(3-pirrolidino-propil)-2-fentiazinil]-propionsav;
 10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-2-karbonsav;
 vagy e vegyületek sói vagy észterei.

Farmakokínéfikai vizsgálatokat végeztünk rágszálókon, összehasonlítva két (I) általános képletű vegyület és a prometazin viszonylagos eloszlását az agyban és a plazmában. Azt tapasztaltuk, hogy az A. és B. jelű vegyület (lásd a példákat) — a prometazintól eltérően — nem hatol be könnyen az állatok agyába.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a) valamely (III) általános képletű vegyületet — ahol L valamely kilépő csoportot,

4

előnyösen halogénatomot képvisel, R_1 , R_4 és A jelentése egyezik a fent megadottal — vagy ennek valamely 1-4 szénatomos alkil-észterét egy HNR_2R_3 általános képletű aminnal — ahol R_2 és R_3 jelentése egyezik a fent megadottal — reagáltatjuk; vagy

b) az R_1 helyén vegyérték-kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a tárgyi körben megadott — előállítására valamely (IV) általános képletű vegyületet — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a fenti, R_5 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom — egy 1-6 szénatomos alkil-lítium-vegyülettel reagáltatunk, majd a reakcióterméket széndioxid-dal kezeljük; vagy

c) az R_1 helyén vegyérték-kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a tárgyi körben megadott — előállítására valamely (V) általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a fenti, B jelentése hidrogénatom — oxidálószerrel reagáltatunk; vagy

d) az R_1 helyén egy $-CH=CH-(CH_2)_b-$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol b értéke 0-3, R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a tárgyi körben megadott — előállítására egy (V) általános képletű vegyületet — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a fenti, R_1 jelentése vegyérték-kötés, B jelentése hidrogénatom — egy, a $=CH-(CH_2)_bCOR_6$ általános képletű oldalláncot — ahol b jelentése a fenti, $-COR_6$ jelentése 1-5 szénatomos karbalkoxi-csoport — bevívó Wittig-reagenssel reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott észterből a szabad karbonsavat felszabadítjuk; vagy

e) az R_1 helyén $-CH=CH-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a tárgyi körben megadott — előállítására valamely (V) általános képletű vegyületet — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a fenti, R_1 jelentése vegyérték-kötés, B jelentése hidrogénatom — malonsavval vagy malonsav-észterrel reagáltatunk; vagy

f) az R_1 helyén egy fentiekben definiált szénhidrogén-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására valamely (VI) általános képletű vegyületet — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a tárgyi körben megadott, $-R_1Z$ jelentése egy $-R_1CN$ általános képletű csoport, ahol R_1 jelentése egy, a fentiekben definiált 1-5 szénatomos kétértékű szénhidrogén-csoport, vagy egy $-R_7-CH=C(Y)XH$ általános képletű, vagy ezzel izomer csoport, ahol R_7 jelentése egy, a fentiekben definiált 1-4 szénatomos kétértékű szénhidrogén-csoport vagy vegyérték-kötés, X jelentése oxigénatom vagy kénatom, és Y jelentése szekunder aminocsoport — hidrolízisnek vetünk alá; vagy

3

g) valamely (VII) általános képletű vegyület — ahol R_1 és R_4 jelentése a tárgyi körben megadott, $-COR_6$ jelentése karbonsavészter-csoport — egy $L-A-NR_2R_3$ általános képletű alkilezőszerrel — ahol L, A, R_2 és R_3 jelentése egyezik az (I), illetőleg (III) általános képletnél megadottal — reagáltatunk;

és kívánt esetben az a), d), e), f) vagy g) eljárással kapott (I) általános képletű vegyület R_1 csoportjában adott esetben jelenlevő kettőskötést redukáljuk, vagy kívánt esetben az (I) általános képletű vegyület észterét hidrolizáljuk, vagy a savat észterezzük, és/vagy sót képezünk.

A találmány szerinti a) eljárásnál alkalmazott (III) általános képletű kiindulási vegyületeknél alkalmas L kilépőcsoportok azok, amelyeket az alábbi kiadványban ismertetnek: J. March, *Advances Organic Chemistry*, 2. kiadás, 683. és 895. oldal, McGraw Hill, New York, 1977, például brómatom, klóratom, toluol-szulfoniloxi-, metán-szulfoniloxi-, aciloxi-csoport, így acetiloxi-csoport stb.

Az a) eljárásnál általában az ilyen típusú reakciónál szokásosan használt oldószert alkalmazunk, például poláros oldószert, mint 1-4 szénatomos alkanolt, vagy poláros aprotikus oldószert, mint dimetilszulfoxidot. A reagáltatást előnyösen 0 és 180°C közötti hőmérsékleten végezzük.

A (III) általános képletű kiindulási vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy az L helyén hidroxilcsoportot tartalmazó megfelelő vegyületet savval vagy alkalmas reakcióképes savszármazékkal reagáltatjuk. Alkalmas reakciókomponensek például a következők: hidrogénhalogenidek, halogénezett foszforvegyületek, így a foszfor-pentaklorid vagy foszfor-oxiklorid, alkalmas szulfonil-kloridok, mint a metán-szulfonil-klorid vagy *p*-toluol-szulfonil-klorid, vagy savanhidridek, így az ecetsavanhidrid.

A (III) általános képletű vegyület előállítását célszerűen oldószert jelenlétében végezzük, önmagukban ismert reakciókörülmények között, például aprotikus oldószertben, így éterben vagy halogénezett szénhidrogénben, bázis, például terciér-amin, így trietilamin jelenlétében, nem túlságosan szélsőséges hőmérsékleteken, például 0°C és 100°C között, előnyösen szobahőmérsékleten. Abban az esetben, ha bázisként terciér-amint használunk, ennek feleslege lehet az oldószert.

A hidroxil-vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy valamely, a 10-es helyzetben szubsztituálatlan (azaz $-A-L$ csoportot nem tartalmazó) fentiazint vagy alkilénoxid, például etilénoxid, esetleg magasabb szénatomszámú alkilénoxid, vagy pedig egy olyan alkanollal reagáltatunk, amely kilépő csoportot is tartalmaz. A reagáltatást erős bázis, például alkálifémalkoholát jelenlétében végezzük, nem túlságosan szélsőséges hőmérsékleten, például 0°C és 100°C között.

4

A találmány szerinti b) eljárásnál előnyösen úgy járunk el, hogy a (IV) általános képletű vegyület és alkil-lítium reakcióját, majd a széndioxidos kezelést az alkalmazott reakciókörülmények között közömbös oldószertben, például benzolban, toluolban vagy egy éterben, így tetrahidrofuránban végezzük, közömbös atmoszférában, például nitrogén alatt, és alacsony hőmérsékleten, például -80 és -20°C között.

A (IV) általános képletben R_5 jelentése előnyösen brómatom vagy jódatom. Az alkalmazott alkil-lítium-vegyület előnyösen butil-lítium. A reagáltatást célszerűen toluolban vagy tetrahidrofuránban vitelezzük ki, -80 és -50°C közötti hőmérsékleten, nitrogén alatt.

A (IV) általános képletű vegyületet például úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (VIII) általános képletű vegyületet, ahol R_4 jelentése az (I) általános képletnél megadott, egy $LANR_2R_3$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol A, R_2, R_3 és L jelentése a fenti. Ezt a reakciót célszerűen bázis, például alkálifém-alkoholát, így kálium-butilát jelenlétében végezzük, közömbös oldószertben, például xilolban, emelt hőmérsékleten, így 20 150°C-on, célszerűen 50-80°C között.

A találmány szerinti c) eljárásnál kiindulási anyagként alkalmazott (V) általános képletű vegyületet célszerűen a megfelelő alkohol oxidációjával állítjuk elő. Az oxidációt olyan körülmények között végezzük, amikor nem következik be a fentiazin-gyűrű egyes részeinek az oxidációja. Így oxidálhatunk ezüst-karbonáttal diatomaföldön, közömbös szénhidrogénoldószertben, például benzolban, nem túlságosan szélsőséges hőmérsékleten, így 0 és 100°C között, célszerűen visszafolytatás alatt. Az alkoholt redukcióval is előállíthatjuk a megfelelő karbonsavból vagy észterből, azaz olyan (I) általános képletű vegyületből, ahol R_1 jelentése $-(CH_2)_n$ képletű csoport. Ezt a redukciót előnyösen fémhidriddel, például lítium-alumínium-hidriddel végezzük, közömbös oldószertben, így egy éterben, például dietiléterben, 0 és 75°C közötti hőmérsékleten, és célszerűen visszafolytatás közben.

A találmány szerinti d) eljárásnál alkalmazott reakció egy hagyományos Wittig-reakció, és ennek folytán analóg a következő szakirodalmi helyeken leírtakkal: *Organic Reactions*, 14, 270-490 (1965); *Pure and Applied Chemistry*, 9, 245-254 (1964). A reagáltatást célszerűen vízmentes oldószertben végezzük, amely közömbös az alkalmazott reakciókörülmények között, például toluolban, benzolban, tetrahidrofuránban, dioxánban, glikoléterekben és 1-6 szénatomos alkiléterekben, így etiléterben, -80°C és 100°C közötti hőmérsékleten. A Wittig-reagenst általában úgy állítjuk elő, hogy valamely foszfóniumsót erős bázissal, például 1-4 szénatomos alkil- vagy aril-lítium-vegyülettel,

7
 így butil-lítiummal, vagy fémhidriddel, így nátriumhidriddel reagáltatunk, alkalmas közömbös oldószerben, például a fentebb felsorolt oldószerekben.

A találmány szerinti d) eljárásnál használt Wittig-reagenst célszerűen úgy nyerjük, hogy valamely $(R_8)_2PO(CH_2)_dCOOR_6$ általános képletű vegyületet, ahol R_6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkoxycsoport és d értéke 1-4, vagy valamely $(R_9)_3P(CH_2)_dCOOR_6$ általános képletű vegyületet, ahol R_6 és d jelentése a fenti, R_9 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, erős bázissal, például nátriumhidriddel reagáltatunk, alkalmas közömbös oldószerben, például tetrahydrofuranban vagy dimetoxi-etánban, 0°C és 50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten.

A Wittig-reagens és az (V) általános képletű vegyület reakcióját célszerűen úgy vitelezzük ki, hogy az (V) általános képletű vegyületet 0-50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten hozzáadjuk a Wittig-reagenshez.

A találmány szerinti e) eljárásnál az (V) általános képletű vegyület és malonészter vagy malonsav reakcióját általában bázis, előnyösen piridin jelenlétében végezzük, amely az oldószer szerepét is betöltheti. A reagáltatást emelt hőmérsékleten, azaz 20-150°C-on, célszerűen 80-120°C-on végezzük.

A találmány szerinti f) eljárás során a (VI) általános képletű vegyület hidrolízisét célszerűen hig ásványi sav, például sósav hozzáadásával és emelt hőmérsékleten, például 50-100°C-on, célszerűen 100°C-on történő melegítéssel végezzük. A nitril-, savamid- és tioamid-csoportok ilyen típusú hidrolízise a szakember számára ismert.

Azokat a (VI) általános képletű vegyületeket, ahol $-R_1Z$ jelentése egy $-R_1CN$ általános képletű csoport, például úgy állíthatjuk elő, hogy egy olyan (V) általános képletű vegyületet, ahol B jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_1 jelentése vegyérték-kötés vagy 1-3, illetve 1-2 szénatomos kétértékű szénhidrogéncsoport, valamely L_1CH_2NC általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol L_1 jelentése alkil- vagy aril-szulfonilcsoport, például tozilcsoport. Ezt a reakciót bázis, például alkáli-fém-alkoholát, így kálium-butilát jelenlétében végezzük, aprotikus oldószerben, például dimetilszulfoxidban, nem túlságosan szélsőséges hőmérsékleten, így -20°C és 100°C között, célszerűen 20°C-on.

Azokat a (VI) általános képletű vegyületeket, ahol $-R_1Z$ jelentése egy $-R_7-CH=C(Y)XH$ általános képletű, vagy ezzel izomer csoport, ahol X jelentése kénatom, és Y jelentése szekunder-amino-csoport, úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet, ahol R_1 jelentése vegyérték-kötés, B jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, kénnel és egy szekunder-aminnal, például morfolinnal rea-

8
 gáltatunk emelt hőmérsékleten, azaz 50-150°C-on, előnyösen közömbös atmoszférában. A megfelelő amidokat, azaz azokat a vegyületeket, ahol X jelentése oxigénatom, a megfelelő tioamid vagy nitril hidrolízisével állíthatjuk elő.

A találmány szerinti g) eljárásnál a (VII) általános képletű vegyület alkilezését az ilyen típusú reakciónál szokásos körülmények között vitelezzük ki. Az $LANR_2R_3$ általános képletű alkilezőszert, ahol L, A, R_2 és R_3 jelentése a fenti, bázis jelenlétében reagáltatjuk a (VII) általános képletű vegyülettel, nem túlságosan szélsőséges reakcióhőmérsékleten, például 0-150°C-on, közömbös oldószerben.

Célszerűen erős bázist használunk, például valamely alkoxidot, így tercier-butoxidot, valamely hidridet, mint nátriumhidridet, vagy nátriumamidot. A reakcióhőmérsékletet előnyösen 20-90°C közötti értékre állítjuk be, és oldószerként célszerűen egy szénhidrogént, például toluolt, egy étert, például tetrahydrofuránt vagy valamely dipoláros aprotikus oldószert, így dimetilformamidot vagy dimeilszulfoxidot alkalmazunk.

A (VII) általános képletű vegyületet az I. reakcióvázlalon bemutatott szintézissel állíthatjuk elő. Ennél a (IX) általános képletű vegyületet, ahol R_1 és R_6 jelentése a fenti, Hal jelentése halogénatom, 0-100°C-on, előnyösen 60°C-on nitrálószerral, például salétromsav és kénsav elegyével reagáltatjuk, az első lépésben. A kapott (X) általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_6 és Hal jelentése a fenti, a (c) általános képletű tiollal, ahol R_4 jelentése a fenti reagáltatjuk. A reagáltatást bázis, például nátriumkarbonát jelenlétében, poláros oldószerben, például egy alkoholban, így metanolban vagy etanolban végezzük, emelt hőmérsékleten, például 50-100°C-on, célszerűen visszafolyató hűtő alatt történő forralás közben. A kapott (XI) általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_4 és R_6 jelentése a fenti, a harmadik reakciólépésben trietilfoszfittal reagáltatjuk. A trietilfoszfitot két mólekvalens mennyiségben alkalmazzuk, és a reagáltatást magas forráspontú szénhidrogénben, például n-propil-benzolban végezzük, emelt hőmérsékleten, így 125-200°C-on, előnyösen visszafolyató hűtő alatti forralás közben.

A karboxilcsoportot tartalmazó oldalláncban adott esetben jelenlevő kettőskötést redukálhatjuk, előnyösen katalitikus hidrogénezéssel, ahol katalizátorként egy átmeneti fémkatalizátort, például szénre felvitt platínát használunk.

Önmagukban ismert módszerekkel alakíthatjuk a karbonsavat a megfelelő észterre, illetve szabadíthatjuk fel a karbonsavat a megfelelő észterből.

A találmány szerinti eljárásnál használt új közbenső termékek előállítására szintén a találmány tárgyát képezi.

Az (I) általános képletű vegyületeknek allergiaellenes hatásuk van, és ezért ugyanolyan célokra használhatók fel, mint az asztmaellenes vegyületek: az allergiás eredetű asztmával összefüggő bronchuszgörcs és hörgőszűkület, valamint a heveny vagy krónikus bronchitistól származó hörgőszűkület és hörgőgörcs tüneteinek kezelésére. A vegyületek valószínűleg gátolják a hisztamin, szertonin stb. felszabadulását, és közvetlenül gátolják a hisztaminnak antigén hatására bekövetkező termelését. Ezért a vegyületek antihisztamin hatással rendelkező hízósejt-stabilizátoroknak nevezhetők.

Az antihisztamin hatással rendelkező (I) általános képletű vegyületek a gyógyításban ugyanolyan célokra használhatók fel, mint az antihisztaminok: a meghűlés és szénanátha következtében jelentkező orrdugulás hisztamin-felszabadulás folytán fellépő hátrányos tünetei kezelésére, továbbá allergiás állapotok, például nazális allergia, évekig tartó nátha, csalánkiütés, angioneurotikus ödéma, allergiás eredetű kötőhártyagyulladás, ételallergia, gyógyszer- és szérumallergia, rovarcsípéseknél fellépő allergiás reakciók stb. tüneti kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületet a viszketésmegszüntető hatása alapján allergiás eredetű dermatózis, neurodermatitisz, nem-specifikus eredetű viszketések, például ekcéma, valamint specifikus eredetű viszketések, például bányahimlő, továbbá fényérzékenység és leégés esetén is alkalmazhatjuk.

Némelyik (I) általános képletű vegyületnél azt tapasztaltuk, hogy gyakorlatilag nincs szedatív hatásuk, és csekély az antikolinergias hatásuk, vagy ilyen hatásuk egyáltalán nincs.

A kezeléshez használt (I) általános képletű hatóanyag mennyisége függ az illető vegyülettől, a beadás módjától, a kezelt személy állapotától és az orvos megítélésétől. A szokásos orális dózis a hatóanyagból emlődök és emberek kezelésénél napi 0,003-1,0 mg / testsúly kg, előnyösen 0,04-0,24 mg/kg.

Ha például embert kezelünk a „B” jelű vegyülettel (lásd a 2. példát és az 1. táblázatot), akkor a szokásos dózis napi 0,03—0,1 mg/kg testsúly.

A szükséges napi dózist előnyösen egy-hat részletben adjuk be megfelelő időközökben. Abban az esetben, ha az (I) általános képletű vegyületet naponta három alkalommal adjuk be, az egy-egy alkalommal alkalmazott dózis 0,014-0,08 mg/kg lehet előnyösen. Ilyenkor az embernek beadott dózis általában 1-20 mg, például 4 vagy 8 mg.

Jóllehet az (I) általános képletű vegyületet önmagában is beadhatjuk, előnyösen gyógyászati készítmény formájában adagoljuk a vegyületet. Ezért az (I) általános képletű vegyületet vagy észtereit tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is a találmány tárgyát képezi. Az így előállított gyógyszer-

készítmények mind állatgyógyászati, mind pedig humán gyógyászati célokra felhasználhatók, s esetleg további gyógyhatású anyagokat, valamint egy vagy több gyógyászati el-fogadható vivőanyagot is tartalmazhatnak.

Például az (I) általános képletű hatóanyagor kívül a gyógyászati készítmény tartalmazhat még egy szimpatomimetikus szert, így a pangáscsökkentő hatású pseudoefedrint, egy köhögéselleni szert, így kodeint, egy fájdalomcsillapítót, gyulladásgátlót, lázcsillapítót vagy egy köptetőt.

A vivőanyagoknak olyan értelemben kell gyógyászati el-fogadhatóknak lenniük, hogy összeférjenek a készítmény többi alkotórészeivel és ne ártsanak a kezelt személynek.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítmények például orális, rektális vagy parenterális (mint szubkután, intramuszkuláris és intravénás) beadásra vagy helyi, nazális vagy szemészeti kezelésre alkalmasak lehetnek.

A gyógyászati készítményeket célszerűen egységnyi dózist tartalmazó alakban állítjuk elő, a gyógyszerkészítésnél szokásosan alkalmazott módszerekkel. Valamennyi ismert módszerrel a hatóanyagot összekeverjük a vivőanyaggal, amely egy vagy több segédanyaggal áll. A gyógyászati készítményeket általában úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot folyékony vivőanyaggal vagy finomra aprított szilárd vivőanyaggal keverjük össze, majd kívánt esetben a terméket a kívánt készítménnyé alakítjuk.

A találmány szerint előállított, orálisan beadható gyógyászati készítmény egymástól elkülönülő egységekből állhat, például kapszulákból, tablettákból vagy pasztillákból, amelyek mindegyike előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot (azaz (I) általános képletű vegyületet) tartalmaz. Az orálisan beadható gyógyászati készítmény lehet továbbá por vagy granulátum, vizes vagy nem-vizes közeggel készült szuszpenzió, például szirup, valamint elixír vagy emulzió.

A tablettát úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot egy vagy több segédanyaggal együtt összesajtoljuk vagy öntjük. A sajtolással készült tablettákat alkalmas géppel állítjuk elő a szabadon folyó alakban lévő hatóanyagból — például porból vagy granulátumból —, amelyet adott esetben összekeverünk kötőanyaggal, szétesést elősegítő anyaggal, kenőanyaggal, közömbös hígítószerrel, felületaktív anyaggal vagy diszpergálószerrel. Az öntéssel készült tablettákat a porított hatóanyag és alkalmas vivőanyag keverékének öntésével állíthatjuk elő megfelelő gépen.

Szirupot úgy készíthetünk, hogy a hatóanyagot tömény vizes cukoroldathoz, például szacharóz-oldathoz adjuk, esetleges segédanyagokkal együtt. A segédanyagok például

a következők lehetnek: izesítő anyagok, a cukor kristályosodását késleltető anyag vagy bármelyik másik alkotórész oldhatóságát növelő anyag, így többértékű alkohol, mint glicerin vagy szorbit, valamint alkalmas tartósítószer.

A rektálisan beadható gyógyászati készítmények kúpok lehetnek, amelyek egy szokásos vivőanyagot, például kakaóvaját vagy hidrogénezett zsírokat vagy hidrogénezett zsírsavakat tartalmazhatnak.

A parenterálisan beadható gyógyszerkészítmények célszerűen steril vizes közegben tartalmazzák az (I) általános képletű vegyületet, és a készítmény előnyösen izotóniás a kezelt személy vérével.

Az orr kezelésére alkalmas aeroszolok a hatóanyag tisztított vizes oldatából állnak, s tartósítószerrel és izotóniás szereket is tartalmaznak. Ezeket a készítményeket úgy állítjuk be, hogy pH-értékük és izotóniás állapotuk összeférhető legyen az orrnyálkahártyákkal.

A szemészeti készítményeket hasonlóan állítjuk elő, mint az orr kezelésére alkalmas aeroszolokat, azzal az eltéréssel, hogy a szemnek megfelelő pH-értéket és izotóniás állapotot állítunk be.

A helyi kezelésre alkalmas gyógyászati készítmények egy vagy több közegben, például ásványolajban, többértékű alkoholokban vagy más, ilyen típusú készítményekben szokásos alapokban oldott vagy szuszpendált állapotban tartalmazzák a hatóanyagot. A készítmények kívánt esetben más segédanyagokat is tartalmazhatnak, lásd alább.

A találmány szerint előállított gyógyszerkészítmények a fentebb felsorolt komponenseken kívül egy vagy több további segédanyagot is tartalmazhatnak. Ezek például a következők: hígítószer, pufferanyagok, izesítő szerek, kötőanyagok, szétesést elősegítő anyagok, felületaktív anyagok, sűrítőszer, kenőanyagok, tartósítószer (ideértve az antioxidánsokat is) stb.

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

1. példa

transz-béta-[10-(2-Dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-akrilsav

a) 2-Bróm-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin

5,0 g 2-bróm-fentiazin, 2,4 g kálium-tercier-butilát és 25 ml vízmentes xilol elegyét nitrogén-atmoszférában kevertük, és 10 percig 65°C-on tartottuk. A kapott elegyhez 10 perc alatt hozzácepegettük 2,8 g 2-(dimetil-amino)-propil-klorid 2 ml xilollal készült oldatát, és a reakcióelegyet további 3 órán át kevertük 60-70°C-on nitrogén alatt. Az elegyet ezután 100 ml etilacetátba öntöttük, és híg sósavval extraháltuk. A savas extraktumot feleslegben vett vizes ammóniumhidroxiddal meglúgosítottuk, diklórmetánnal extraháltuk, a szerves oldatot vízmentes magné-

ziumsulfáton szárítottuk és bepároltuk. 6,35g viszkózus olaj maradt vissza, amely a cím szerinti vegyület és izomerje, a 2-bróm-10-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-fentiazin keveréke. A cím szerinti vegyületet szilíciumdioxiddal töltött oszlopon végzett preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel különítettük el viszkózus, szintelen olaj alakjában. Az elúciót etilacetát és diklórmetán 4:1 arányú elegyével végeztük.

A 2-bróm-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin nem kristályosodott, és nem próbáltunk meg kristályos só előállításával. A vegyületet az MMR-spektruma alapján jellemeztük, s ez utóbbi megfelelt a feltételezett szerkezetnek, és eltért az izomer vegyület MMR-spektrumától.

b) 10-(2-Dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il-karboxaldehid

2,8 g mennyiségű, az 1. példa a) részében leírtak szerint előállított vegyülethez lombikban, nitrogén alatt, pipetta segítségével hozzáadtunk 20 ml tetrahydrofuránt. Az oldatot kevertük, száraz jeget tartalmazó acetons fűrdővel lehűtöttük, és 5 perc alatt hozzácepegettünk 5,2 ml 1,5 M hexános n-butyl-lítium-oldatot. A reakcióelegyet 30 percig kevertük -78°C-on, hozzáadtunk 0,8 ml desztillált dimetilformamidot, és hagytuk, hogy a reakcióelegy lassan (25 perc alatt) környezeti hőmérsékletre melegedjen. Az elegyet ekkor hideg, híg sósavba öntöttük, benzollal mostuk, majd ammóniumhidroxiddal meglúgosítottuk. A terméket diklórmetánnal extraháltuk, vízmentes magnéziumsulfáton szárítottuk a szerves oldatot, és bepároltuk. 2,5 g nagyon viszkózus, sárga olaj maradt vissza.

A termék nem kristályosodott, és nem próbáltuk meg kristályos sóvá alakítani. Az MMR- és infravörös spektruma alapján azonosítottuk, és e spektrumok megfelelték a feltételezett szerkezetnek. A szilíciumdioxid-rétegen végzett vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat (tuttatószer kloroform és metanol 9:1 arányú elegye) egyetlen komponens jelenlétét mutatta, amely kevésbé volt mozgékony, mint a kiindulási anyag (az 1. példa a) részében előállított vegyület).

c) transz-béta-[10-(2-Dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-akrilsav („A” jelű vegyület)

2,4 g az 1. példa b) pontja szerint előállított vegyületet, 1,1 g malonsavat és 0,120 g morfolint 8 ml piridinben oldottunk, és a reakcióelegyet vízfűdön hevítettük. Először széndioxidgáz fejlődött. 2 óra elteltével a piridint csökkentett nyomáson lepároltuk, a maradékot 25 ml forrásban lévő etanollal trituráltuk. Lehűtéskor, keverés közben, sárga szilárd anyagot kaptunk, amelyet etanolból átkristályosítva a sárga, kristályos, „A” jelű vegyülethez jutottunk, op. 214-218°C. A termék MMR-spektruma és elemanalízise megfelelt a megadott szerkezetnek. Hozam: 74%.

2. példa**2-[10-(2-Dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-ecetsav****a) 2-Acetil-fentiazin-etilén-ketál**

100 g 2-acetil-fentiazin, 50 g etilén-glikol, 2,0 g p-toluol-szulfonsav-hidrát és 900 ml benzol elegyét 18 órán át forraltuk vízleválasztóval (Dean-Stark csapdával) felszerelt visszafolyató hűtő alatt. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat azt mutatta, hogy a kiindulási vegyületnek gyakorlatilag a teljes mennyisége átalakult, és a reakcióelegy egy nagyobb R_f -értékű vegyületet tartalmaz. (A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatnál a futtatást hexán és etilacetát 4:1 arányú elegyével végeztük, a réteg szilikagélből állt.) Lehűtés után a benzolos oldatot 1%-os nátriumhidroxid-oldattal mostuk, szilárd káliumkarbonáton szárítottuk, és bepároltuk. 115 g sötét olaj maradt vissza, amely az állás során sötétzöld kristályos anyaggá dermed meg, környezeti hőmérsékleten. A termék MMR-spektruma megfelelt a feltételezett szerkezetnek. Nem tisztítottuk tovább, hanem felhasználtuk a következő reakciólépéshez.

b) 2-Acetil-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin

47,5 g mennyiségű, a 2. példa a) része szerint előállított nyers terméket és 20,9 g kálium-tercier-butilatot 250 ml benzollal elegyítettünk, és 15 percig kevertük nitrogén alatt. Az elegyhez hozzáadtunk 23 g 2-dimetilamino-izopropil-kloridot, és a kapott oldatot 75 percig forraltuk visszafolyató hűtő alatt. Lehűtés után az aminokat híg vizes sósavval extraháltuk, és a savas oldatot 20 percig hevítettük vízfürdőn a ketál hidrolízise érdekében. Lehűtés után a vizes oldatot éterrel mostuk, majd feleslegben vett nátriumhidroxiddal meglúgosítottuk. A szabad aminokat diklórmétánnal extraháltuk, a szerves oldatot vízmentes magnéziumsulfáton szárítottuk, és bepároltuk. Vörös, viszkózus olaj maradt vissza, amely a cím szerinti vegyületből és izomerjéből, a 2-acetil-10-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-fentiazinból állt. Az olaj azonban túlnyomó részt a cím szerinti vegyületet tartalmazta, amelyet a hidrogén-maleátja alakjában tisztítottunk. Analitikailag tiszta mintát úgy kaptunk, hogy a sötét etilacetát és metanol elegyéből kristályosítottuk, majd ugyanebből az oldószerkeleget kétszer átkristályosítottuk, op. 187-191°C. Az MMR-spektrum és az elemvizsgálat megfelelt a jelzett szerkezetnek.

Az izomert tiszta állapotban az anyalugokból különítettük el oszlop-kromatográfián szilikagélen, eluálószerként etilacetát és etanol 20:1 arányú elegyét használva.

c) 2-[10-(2-Dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-ecetsav („B” jelű vegyület)

15,4 g mennyiségű, a 2. példa b) része szerint előállított vegyület, 3,2 g kén és 10 ml morfolin elegyét 5 órán át forraltuk vissza-

8

folyató hűtő alatt, nitrogén-atmoszférában. A meleg reakcióelegyet 300 ml etilacetát és 100 ml éter elegyébe öntöttük, az elegyet kevertük, majd szűrtük. A kismennyiségű oldhatatlan anyagot eldobtuk. Az aminokat 400 ml víz és 16 ml tömény sósav elegyével extraháltuk, a vizes oldatot éterrel mostuk, majd feleslegben vett nátriumhidroxiddal meglúgosítottuk. A terméket 400 ml kloroformmal extraháltuk, a kloroformos oldatot 3 x 600 ml vízzel mostuk, és bepároltuk. 16,4 g viszkózus, vörös olajat kaptunk, amelynek a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata számos komponens jelenlétét mutatta. (A vizsgálatot szilikagélen, diklórmétán és metanol 25:1 arányú elegyének alkalmazásával végeztük.)

A mintát preparatív nagynyomású folyadék-kromatográfiás módszerrel frakcionáltuk, egymás után kapcsolt két, szilíciumdioxiddal töltött oszlopon, az elúciót először diklórmétán és metanol 98:2 arányú elegyével, majd 97:3 arányú elegyével végezve. A fő frakciók bepárlásával összesen 9,2 g viszkózus, narancsszínű olajat kaptunk, amelynek az MMR-spektruma és a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata azt mutatta, hogy a várt tiomorfolidot és valószínűleg annak részleges hidrolízis termékét, az oximorfolidot tartalmazza. Mivel mindkét vegyület felhasználható a kívánt célvegyület előállítására, a tisztítást nem folytattuk tovább, hanem 225 ml 4n sósav-oldatban oldottuk az olajat, és a reakcióelegyet 6 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. Ekkor a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat a kiindulási anyagoknak a nyomait sem mutatta ki.

A reakcióelegyet bepároltuk, a visszamaradó sűrű, zöld anyagot 70 ml vízben oldottuk és etilacetáttal mostuk. Az oldatot csekély feleslegben vett szilárd nátriumhidroxiddal meglúgosítottuk, a lúgosság jelzésére lakmuszpapírt használva, és diklórmétánnal mostuk. A vizes oldat részleges bepárlásakor kivált a „B” jelű vegyület nátriumsója. A kiválás elősegítésére a szuszpenziót azonos térfogatú telített vizes nátriumklorid-oldattal hígítottuk. A kapott szilárd anyagot szűrtük, víz és telített vizes nátriumklorid-oldat 4:1 arányú elegyéből átkristályosítottuk. Szűrés és vákuumban 70°C-on egy éjszakán át végzett kristályosítás után 4,3 g száraz port kaptunk, amelynek az elemvizsgálata és a Karl-Fischer-szerint meghatározott víztartalma megfelelt a „B” jelű vegyület nátriumsójának, amelynek minden mólja 5,5 mól vizet tartalmazott.

A termékből a hidrogén-maleátot is előállítottuk, amelynek az MMR-spektruma és az elemvizsgálata alátámasztotta a feltételezett szerkezetet, op. 115-120°C. Hozam: 16%.

3. példa**2-[10-(2-Dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-propionsav****a) 2-[10-(2-Dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-propionitril**

65

4,0 g tozilmetil-izocianid, 15 ml dimetil-szulfoxid és 4 ml tetrahydrofuran elegyét nitrogén alatt jeges fürdőn kevertük, és hozzáadtunk 5,3 g kálium-tercier-butilatot. 5 perc elteltével 0,68 g metanolt adtunk hozzá, majd 3 perc alatt hozzácepegettük a 2. példa b) része szerint előállított 3,4 g vegyület 3 ml dimetilszulfoxiddal és 1 ml tetrahydrofuranal készült oldatát. Hagytuk, hogy a reakcióelegy környezeti hőmérsékletre melegedjen fel, és 20 órán át kevertük, majd éterbe öntöttük és vízzel mostuk. Az aminokat híg sósav-oldattal extraháltuk, a sósavas oldatot éterrel mostuk, és feleslegben vett nátriumhidroxiddal meglúgosítottuk. A szabad aminokat ezután éterrel extraháltuk, az éteres oldatot vízmentes magnéziumsulfáton szárítottuk, bepároltuk. 2,5 g nyers termék maradt vissza olaj alakjában, amelynek a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata több komponens jelenlétét mutatta. (A vizsgálatot szilíciumdioxidon végeztük, a futtatáshoz diklórmetán és metanol 24:1 arányú elegyét használva.)

A kívánt cím szerinti vegyületet preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel különítettük el, szilíciumdioxidon, az elúciót diklórmetán és metanol 97:3 arányú elegyével végezve. A cím szerinti vegyületet olaj alakjában kaptuk, s az infravörös és MMR-spektruma alapján azonosítottuk. E spektrumok megfeleltek a feltételezett szerkezetnek.

b) **2-[10-(2-Dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-propionsav** („C” jelű vegyület)

1,7 g mennyiségű, a 3. példa a) pontja szerint előállított vegyületet 50 ml 4 n sósav-oldatban oldottunk, és az oldatot 20 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A visszamaradó viszkózus olajat 30 ml vízben oldottuk, a vizes oldatot éterrel mostuk, és nátriumhidroxid óvatos hozzáadásával meglúgosítottuk. A kapott oldatot éterrel mostuk, majd az eredeti térfogatának mintegy felére pároltuk be. A „C” jelű vegyület hidrokloridja olaj alakjában vált ki feleslegben vett tömény sósav-oldat hozzáadásakor. Ezt az olajat vízben oldottuk, feleslegben vett sósavval ismét kicsaptuk, s az újból olajként kivált anyagot éterrel dörzsöltük. Ekkor az olaj megszilárdult. A söt metanol és etilacetát elegyből átkristályosítva színtelen kristályok alakjában kaptuk a „C” jelű vegyület hidrokloridjának monohidrátját, op. 156–162°C (bomlik). A termék elemanalízise megfelelt a feltételezett szerkezetnek. Hozam: 35%.

4. példa

10-(2-Dimetilamino-propil)-fentiazin-3-karbonsav

2,5 g 3-bróm-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin (amelyet hasonló módon állítottuk elő, mint a 2-bróm-vegyületet az 1. példában) vízmentes éterrel készült, 0°C-ra lehű-

tött oldatához hozzácepegettünk 6,7 ml 1,55 M hexános butil-lítium-oldatot. Az oldatot 1 órán át kevertük 0°C-on, majd -40°C-ra hűtöttük, és nagy feleslegben vett szilárd széndioxidot adtunk hozzá. Hagytuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletre melegedjen fel, és vizet adtunk hozzá. Alapos összekeverés után az éteres fázist elválasztottuk és előntöttük, a vizes oldatot 2 n sósav-oldat óvatos hozzáadásával pH=6 értékre állítottuk be, majd szárazra pároltuk. A maradékot etanollal forraltuk, szűrtük, és a szűrletet szárazra pároltuk. Félíg szilárd anyag maradt vissza, amelyet szilíciumdioxiddal töltött oszlopon kromatografáltunk, eluálószerként kloroform és metanol elegyeit használva. Ilyen módon 1 g szennyezett karbonsavat kaptunk szürke szilárd anyag alakjában, amelyet a metilészterén keresztül tisztítottunk az alábbiak szerint.

670 mg nyers karbonsav, 20 ml metanol és 0,65 ml tömény kénsav elegyét 3 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. A metanol legnagyobb részét lepároltuk, és a maradékhoz vizet adtunk. Az oldatot éterrel mostuk, 2 n nátriumhidroxid-oldattal meglúgosítottuk, és a kivált olajat éterrel extraháltuk. Az éteres oldatot vízzel mostuk, vízmentes magnéziumsulfáton szárítottuk, és bepároltuk. 570 mg viszkózus, sárga olajat kaptunk. Ezt az észtert híg sósav kis feleslegében oldottuk, az oldatot szárazra pároltuk, és a maradékot etanol és éter elegyből átkristályosítottuk. Halványsárga, finom tűkristályokat kaptunk, amely 10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-3-karbonsav-metilészter-hidroklorid volt, op. 218°C (bomlik).

584 mg fenti észter-hidroklorid, 4 ml etanol és 2 n nátriumhidroxid-oldat elegyét 20 órán át kevertük szobahőmérsékleten. Az oldatot 1 ml 2 n sósav-oldat hozzáadásával semlegesítettük, és szárazra pároltuk. A maradékot forró etanollal extraháltuk, az extraktumot szűrtük és szárazra pároltuk. A visszamaradó szilárd anyagot metanol és etilacetát elegyből kétszer átkristályosítottuk. Ilyen módon színtelen, prizmaalakú kristályok formájában kaptuk a 10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-3-karbonsavat („D” jelű vegyület), op. 185-188°C. Hozam: 63%.

5. példa

(E)-3-(2-Karboxi-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin

a) **(E)-3-(2-Metoxikarbonil-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin**

4,0 g 3-bróm-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin vízmentes éterrel készült oldatához keverés közben 0°C-on hozzácepegettünk 8,5 ml 1,55 M hexános butil-lítium-oldatot. A képződött sárga oldatot 1 órán át kevertük 0°C-on, majd 1 óra alatt hozzácepegettük 1,7 ml dimetilformamid 20 ml vízmentes éterrel készült oldatát. A reakcióelegyet 3 órán át kevertük szobahőmérsékleten, utána vízzel és éterrel ráztuk. A mosott és szá-

rított éteres oldatot bepárolva sárga olaj alakjában maradt vissza a nyers aldehid.

4,0 g nyers aldehid 20 ml vízmentes 1,2-dimetoxi-etánnal készült oldatát hozzáadtuk foszfonát-karbanion oldatához keverés közben. Ez utóbbit 2,69 g dietil-(metoxi-karbonil-metil)-foszfonátból és 385 mg 80%-os olajos nátriumhidrid-diszperzióból állítottuk elő 30 ml 1,2-dimetoxi-etánban szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 4 órán át kevertük, majd vákuumban bepároltuk, a maradékhoz pedig vizet és étert adtunk. Az éteres fázist elválasztottuk, mostuk, szárítottuk és bepároltuk. Nyers (E)-3-(2-metoxikarbonil-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin maradt vissza fluoreszkáló sárga olaj alakjában.

b) (E)-3-(2-Karboxi-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin

4 g mennyiségű, az 5. példa a) pontja szerint előállított észtert 22 ml etanol és 8,8 ml 2 n nátriumhidroxid-oldat elegyében hidrolizáltunk szobahőmérsékleten, 4 órán át. A terméket az 1. példában ismertetett módon különítettük el, s ilyen módon 3,0 g narancsszínű ragacsos anyagot kaptunk, amely a nyers karbonsav volt. Ezt meleg 0,4 n sósav-oldatban oldottuk, és az oldathoz tömény sósavat adtunk, hogy kiválassuk a narancsszínű lemezes kristályok kiválását. Etanol és éter elegyből átkristályosítva kis, sárga tűkristályokat kaptunk, amelyek (E)-3-(2-karboxi-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-hidroklorid-hemihidrát kristályai, op. 170°C körül. 150°C-on végzett szárítás után a vízmentes hidroklorid 220-225°C-on olvadt, bomlás közben („E” jelű vegyület).

6. példa

3-(2-Karboxi-etil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin

1 g (E)-3-(2-karboxi-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-hidroklorid (amelyet a 4. példa szerint állítottunk elő), 20 ml metanol és 100 mg 10%-os palládium/szén katalizátor elegyet a hidrogénfelvétel befejeződéséig kevertük hidrogén-atmoszférában (ehhez mintegy 9 órára volt szükség). A katalizátort szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot, amely a telített karbonsav hidrokloridjából állt, a kismennyiségű szennyező anyagtól úgy szabadítottuk meg, hogy a 3. példában leírt módon észtereztük, az észtert szilíciumdioxiddal töltött oszlopon kromatografáltuk, az elúciót kloroform és metanol 50:1 arányú elegyével végezve, majd a tiszta észtert a 4. példában leírtak szerint hidrolizáltuk. Az így kapott 3-(2-karboxi-etil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazint etanol és éter elegyből kristályosítottuk, a krémszínű termék 170-173°C-on olvadt („F” jelű vegyület). Hozam: 57%.

7. példa

10-(2-Dimetilamino-propil)-fentiazin -4-(vagy -1)-karbonsav

5,7 g 10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin 150 ml vízmentes éterrel készült oldatához keverés közben 20°C-on hozzácepegettünk

10

20 ml 1,55 M hexános butil-lítium-oldatot. Az oldatot 30 órán át kevertük ezen a hőmérsékleten, majd -15°C-ra hűtöttük, és mintegy 25 g szilárd széndioxidot adtunk hozzá.

- 5 Hagytuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletre melegedjen fel, és 16 órán át állni hagytuk. Vizet adtunk hozzá, az elegyet jól összeráztuk, és az éteres fázist elválasztottuk. A szerves extraktumot mostuk, szárítottuk és bepároltuk. Ilyen módon 4,5 g átalakulatlann kiindulási anyagot kaptunk. A vizes oldatot 2 n sósav-oldat hozzáadásával semlegesítettük, és szárazra pároltuk. A maradékot etanollal extraháltuk, és az extraktumot szűrés után szárazra pároltuk. A visszamaradó 2,5 g anyagot szilíciumdioxiddal töltött oszlopon kromatografáltuk, eluálószerként kloroform és metanol különféle arányú elegyeit használva. Ilyen módon 10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-4- (vagy -1)-karbonsavat kaptunk szintelen tűkristályok alakjában, op. 220-222°C (bomlik). Az olvadáspontot metanolból átkristályosított mintából határoztuk meg („G” jelű vegyület). Hozam (a visszanyert kiindulási anyag beszámításával): 24%.

8. példa

(E)-4-(vagy -1)-(2-karboxi-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin

- 30 a) **(E)-4-(vagy -1)-(2-metoxikarbonil-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin**

5,7 g 10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazint a 7. példában ismertetett reakciókörülmények között butil-lítiummal kezeltünk. A kapott oldathoz fokozatosan hozzáadtunk 3,1 ml dimetilformamidot, és hagytuk, hogy a reakcióelegy 18 órán át álljon szobahőmérsékleten. A nyers aldehidet éteres extrakcióval különítettük el, és további tisztítás nélkül használtuk fel.

A nyers aldehidet dietil-(metoxi-karbonil-metil)-foszfonátból előállított foszfonát-karbanionnal kezeltük az 5. példában leírt módon. Ilyen módon 4-(vagy -1)-(2-metoxikarbonil-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazint kaptunk, amelyet etanolból átkristályosítottunk, op. 129-130°C.

- 50 b) **(E)-4-(vagy -1)-(2-karboxi-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin**

A fenti a) pont szerint előállított észtert hig nátriumhidroxid-oldattal hidrolizáltuk az 5. példában megadott módon. Így (E)-4-(vagy -1)-(2-karboxi-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazint kaptunk, amely izopropanol és könnyűbenzin (fp. 60-80°C) elegyből kis, sárga tűkristályok alakjában vált ki, op. 120-125°C. („H” jelű vegyület)

9. példa

- 60 **4-(vagy -1)-(2-karboxi-etil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin („I” jelű vegyület)**

500 mg (E)-4-(vagy -1)-(2-metoxikarbonil-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin 20 ml etilacetáttal készült oldatát addig kevertük hidrogén-atmoszférában Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, amíg a hidrogénfel-

65

vétel be nem fejeződött. A szűrt oldatot bepárolva 4- (vagy -1)-(2-metoxi-karbonil-etil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazint kaptunk, amelyet vizes etanolos nátriumhidroxid-oldatban hidrolizáltunk az 5. példában ismertetett módon. Az így kapott 4- (vagy -1)-(2-karboxi-etil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazint izopropanolból kristályosítottuk szintelen tükrisztályok formájában, op. 155-157°C. Hozam: 74%.

10. példa

[7-Klór-10-(2-dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-ecetsav („K” jelű vegyület)

a) 4'-Bróm-3'-nitro-fenil-ecetsav

20 ml tömény salétromsavat és 20 ml kénsavat elegyítettünk, és az oldathoz keverés közben 20 perc alatt részletekben hozzáadtunk 21,5 g 4'-bróm-fenil-ecetsavat, miközben vizes hűtéssel a belső hőmérsékletet 50-55°C-on tartottuk. Az elegyet ezután 10 percig 85°C-on tartottuk, majd jégre öntöttük, és vízzel hígítottuk. A kapott sárga, szilárd anyagot szűrtük, vízzel mostuk, kis feleslegben vett 2 n nátriumhidroxid-oldatban oldottuk, és feleslegben vett tömény sósav-oldat hozzáadásával ismét kicsaptuk. A szilárd anyagot szárítottuk, és benzolból háromszor át-kristályosítottuk. Ilyen módon 10,2 g terméket kaptunk, op. 108-113°C. Az MMR-spektrum megfelelt a fentebb jelzett kémiai szerkezetű egyetlen izomernek.

b) 4'-Bróm-3'-nitro-fenil-ecetsav-etilészter

A fenti a) pont szerint előállított vegyületet 400 ml etanol, 25 ml ortohangyasav-tri-etilészter és 2 ml tömény kénsav elegyében szuszpendáltuk, és a reakcióelegyet 3 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot éterben oldottuk. Az éteres oldatot egymást követően vízzel, 5%-os nátriumhidroxid-oldattal és telített vizes nátriumklorid-oldattal mostuk, szárítottuk és bepároltuk. 35,1 g cím szerinti vegyület maradt vissza mozgékony, sárgás-narancs olaj alakjában, amelynek az MMR-spektruma megfelelt a jelzett szerkezetnek.

c) 4'-(4-Klór-feniltio)-3'-nitro-fenil-ecetsav-etilészter

8,6 g mennyiségű, a fenti b) szerint előállított vegyület, 5,5 g 4-klór-tiofenol, 6,3 g nátriumkarbonát és 75 ml etanol elegyét 5,5 órán át kevertük nitrogén-atmoszférában forrásponton. A reakcióelegyet 900 ml jégheg 5%-os nátriumhidroxid-oldatba öntöttük, és 3 x 100 ml éterrel extraháltuk. Az éteres oldatot 5%-os nátriumhidroxid-oldattal mostuk, vízmentes magnéziumszulfáttal szárítottuk és bepároltuk. 10,3 g cím szerinti vegyület maradt vissza sárga olaj alakjában, amely megszilárdult, op. 71-82°C. A termék MMR-spektruma megfelelt a jelzett kémiai szerkezetnek. Az anyagot nem tisztítottuk tovább.

d) (7-Klór-2-fentiazinil)-ecetsav-etilészter

24,3 g mennyiségű, a fenti c) pont szerint előállított vegyület, 46,0 g trietil-foszfát és vízmentes, oxigénmentesített, 200 ml mennyiségű n-propil-benzol elegyét 4 órán át for-

raltuk visszafolyató hűtő alatt nitrogén-atmoszférában. Az illékony komponenseket 80°C-on eltávolítottuk, a visszamaradó sötét olajat szilíciumdioxiddal töltött oszlopon kromatografáltuk, az elúciót hexán és etilacetát 6:1 arányú elegyével végezve. 6,1 g sárga, szilárd anyagot kaptunk, amelyet etanol és etilacetát 1:1 arányú elegyből kristályosítottuk át. A cím szerinti vegyület szintelen anyag, op. 193-194°C, amelynek az MMR-spektruma megfelelt a javasolt szerkezetnek. Ezt a gyűrű-zárási/átrendeződési reakciót Cadogan és munkatársai írták le a J. Chem. Soc., 1970, 2437 szakcikkben.

e) [7-Klór-10-(2-dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-ecetsav-etilészter

4,1 g mennyiségű, a fenti d) pont szerint előállított vegyület, 1,52 g kálium-tercier-butilát és 30 ml vízmentes, oxigénmentesített toluol elegyét 10 percig kevertük nitrogén-atmoszférában. 1,7 g 2-klór-1-(dimetil-amino)-propánt adtunk hozzá, és a reakcióelegyet 1 órán át tartottuk 80°C-on. További 1,5 g kálium-tercier-butilátot és 1,7 g 2-klór-1-(dimetil-amino)-propánt adtunk hozzá, és a reakcióelegyet további 2 órán át kevertük ezen a hőmérsékleten. Az elegyet 50 ml toluollal hígítottuk, vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal mostuk. Az aminokat híg sósavval extraháltuk, a sósavas oldatot toluollal egyszer mostuk, ammóniumhidroxiddal meglúgosítottuk (a lúgosítást lakmusz-pírral ellenőriztük), és kloroformmal extraháltuk. A kloroform lepárlásával 5,85 g olaj maradt vissza, amely a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint számos komponenszt tartalmazott (a vizsgálatot szilíciumdioxid rétegen végeztük, futtatószerként etanol és etilacetát 6:1 arányú elegyét használva).

Az olajat szilíciumdioxiddal töltött oszlopon kromatografáltuk, az elúciót etilacetát és etanol 12:1, 8:1, majd 5:1 arányú elegyével végezve. 1,0 g cím szerinti vegyületet kaptunk olaj alakjában. Ebből hidrogénmaleátsót készítettünk, és etilacetáttól kristályosítottuk, op. 158-160°C (bomlik). A kapott só MMR-spektruma és elemvizsgálata megfelelt a feltételezett szerkezetnek.

f) [7-Klór-10-(2-dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-ecetsav

0,4 g mennyiségű, a fenti e) pont szerint előállított vegyületet 16 órán át tartottuk vízfürdőn 10 ml tömény sósav és 10 ml víz elegyében. Bepárlás után üvegszerű anyag maradt vissza, amelyet 2-propanolban oldottunk, és az oldatot aktív szénrel kezeltük. Lehűtéskor kivált a hidroklorid közel szintelen szilárd anyag alakjában, op. 140°C (bomlik). Az olvadáspont (bomlás) nehezen reprodukálható, mivel jelentős mértékben függ a melegítési sebességtől. Hozam: 17%.

A termék a cím szerinti vegyület hidrokloridjának monohidrátja volt, amelynek az

elemanalízise, MMR- és tömegspektruma megfelelt a feltételezett szerkezetnek.

11. példa

[10-(2-Dimetilamino-etil)-7-metil-2-fentiazinil]-ecetsav („M” jelű vegyület)

a) 4'-(4-Metil-feniltio)-3'-nitro-fenil-ecetsav-etilészter

A 10. példa c) pontjában ismertetett módon jártunk el, azzal az eltéréssel, hogy a 4-klór-tiofenol helyett 4-metil-tiofenolt használtunk. A nyers termék sárga, szilárd anyag volt, op. 78-82°C, amelynek az MMR-spektruma megfelelt a feltételezett szerkezetnek. A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciólépéshez.

b) (7-Metil-2-fentiazinil)-ecetsav-etilészter

A fenti a) pont szerint előállított termékből kiindulva a 10. példa d) pontjában leírtak szerint jártunk el. Hasonló módon végeztünk oszlopkromatográfiás tisztítást és átkristályosítást. A kapott termék kristályos szilárd anyag volt, op. 189-192°C, amelynek az MMR-spektruma megfelelt a feltételezett szerkezetnek.

c) [10-(2-Dimetilamino-etil)-7-metil-2-fentiazinil]-ecetsav-etilészter („L” jelű vegyület)

A 10. példa e) pontjában ismertetett módon jártunk el, 2-dimetilamino-etil-klorid alkalmazásával. A szabad bázist oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, eluálószerként etanol és etilacetát 1:10 arányú elegyét használva. Az olajat hidrogénmaleáttá alakítottuk, és a sötét etilacetátból kristályosítottuk. A cím szerinti vegyület hidrogénmaleájtát kaptuk szilárd anyag alakjában, op. 146-148°C. Az MMR-spektrum és az elemanalízis megfelelt a feltételezett szerkezetnek.

d) [10-(2-Dimetilamino-etil)-7-metil-2-fentiazinil]-ecetsav („M” jelű vegyület)

0,5 g mennyiségű, a fenti c) pont szerint előállított vegyületet 14 ml 3,5 n sósavban oldottuk, és 10 órán át forraltuk vízfürdőn. Szárazra párlás után a maradékot felvettük 2-propanolban, aktív szénrel de-ritettük, majd ismét bepároltuk az oldatot. A maradékot addig dörzsöltük éterrel, amíg szilárd anyagot nem kaptunk, amelyet úgy tisztítottunk, hogy metanolban oldottuk, etilacetátot és étert adtunk hozzá. Ekkor sárga, porszerű anyag vált ki, amelynek a nagy nyomású folyadékkromatográfiás vizsgálata jelentős mértékű szennyezettséget mutatott. Ezért felpreparatív nagy nyomású folyadékkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, 10 mm átmérőjű és 50 cm magasságú, Spherisorb G.P. C₁₈ töltettel ellátott oszlop és Brownlee C₁₈ ellenőrző oszlop alkalmazásával, az elúciót először 0,1% trietilamint tartalmazó 40%-os metanollal, majd 0,1% trietilamint tartalmazó 100%-os metanollal végezve. A cím szerinti vegyületet semleges szilárd anyag alakjában kaptunk, op. 127-132°C (bomlik), amelynek az MMR-spektruma, elemanalízise és tömegspektruma megfelelő volt, jóllehet legalább egy azonosítatlan szennyező anya-

got tartalmazott, amint az a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat, az MMR- és a tömegspektrum mutatta. Hozam: 17%.

12. példa

[10-(2-Dimetilamino-etil)-7-fluor-2-fentiazinil]-ecetsav („N” jelű vegyület)

a) 4'-(4-Fluor-feniltio)-3'-nitro-fenil-ecetsav-etilészter

A 10. példa c) pontjában leírtak szerint jártunk el, azzal az eltéréssel, hogy 4-fluor-tiofenolból indultunk ki. A nyers cím szerinti vegyület sárga, szilárd anyag volt, op. 41-48°C, amelynek az MMR-spektruma megfelelt a jelzett szerkezetnek. A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciólépéshez.

b) (7-Fluor-2-fentiazinil)-ecetsav-etilészter

A 10. példa d) pontjában ismertetett módon jártunk el, a fenti a) pont szerint előállított vegyületből kiindulva. A cím szerinti vegyület, átkristályosítás után, 167-169°C-on olvadt, és az MMR-spektruma megfelelt a feltételezett szerkezetnek.

c) [10-(2-Dietilamino-etil)-7-fluor-2-fentiazinil]-ecetsav-etilészter

A fenti b) pont szerint előállított vegyületet 2-dietilamino-etil-kloriddal reagáltattuk a 10. példa e) pontjában ismertetett módon, majd a reakcióterméket szilíciumdioxiddal töltött oszlopon kromatografáltuk, eluálószerként étert használva. A cím szerinti vegyület MMR- és tömegspektruma megfelelt a feltételezett szerkezetnek.

d) [10-(2-Dietilamino-etil)-7-fluor-2-fentiazinil]-ecetsav („N” jelű vegyület)

0,6 g mennyiségű, a fenti c) pont szerint előállított vegyületet 3 ml dioxán és 1n nátriumhidroxid (6 ml) elegyében szuszpendáltunk, és a reakcióelegyet 24 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. Az elegyet bepároltuk, 8 ml 1 n sósav-oldattal megsavanyítottuk és szárazra pároltuk. A maradékot 30 ml forró 2-propanollal kezeltük, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját kaptunk gyanúszerű anyag alakjában, amely nem kristályosodott. Ezért nagy nyomású folyadékkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, 10 mm átmérőjű, 50 cm magasságú, Spherisorb G.P. C₁₈ adszorbenssel töltött, fordított fázisú oszlopot, Brownlee C₁₈ ellenőrző oszlopot használva, és az elúciót 0,1% trietilamint tartalmazó 50%-os metanollal végezve. Így szilárd anyag alakjában kaptuk a cím szerinti vegyületet (semleges vegyület), amely etilacetátból történő átkristályosítás után 141-143°C-on olvadt. Az elemanalízise, MMR- és tömegspektruma megfelelt a megadott szerkezetnek. Hozam: 19%.

13. példa

2-[10-(2-Dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-2-metil-propionsav („P” jelű vegyület)

a) **2-(4-Bróm-fenil)-2-metil-propionsav**

A cím szerinti vegyület etilészterét a J. Am. Chem. Soc., 93, 6877-87 (1971) szakcikkben leírt módszerrel állítottuk elő. 54,1 g mennyiségű, így kapott észtert 5 órán át forraltunk 50 ml etanol, 40 g nátriumhidroxid és 400 ml víz elegyében, visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet környezeti hőmérsékletre hűtöttük, pentánnal mostuk és 100 ml tömény sósavval megsavanyítottuk. A cím szerinti vegyület fehér por alakjában vált ki, op. 121-124°C. Az MMR-spektruma megfelelt a feltételezett szerkezetnek.

b) **2-(4-Bróm-3-nitro-fenil)-2-metil-propionsav**

A fenti a) pont szerint előállított vegyületet a 10. példa a) pontjában ismertetett módszerrel nitráltuk. A cím szerinti vegyületet szilárd anyag alakjában kaptuk, op. 167-171°C, amelynek az MMR-spektruma megfelelt a jelzett szerkezetnek.

c) **2-(4-Bróm-3-nitro-fenil)-2-metil-propionsav-etilészter**

A 10. példa b) pontjában leírtak szerint jártunk el a fenti b) pont szerint előállított vegyületből kiindulva. A cím szerinti vegyületet szilárd anyag alakjában kaptuk, amely közvetlenül szobahőmérséklet felett olvadt. Az MMR-spektruma megfelelt a jelzett szerkezetnek. A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciólépéshez.

d) **2-Metil-2-(3-nitro-4-feniltio-fenil)-propionsav-etilészter**

A 10. példa c) pontjában megadott módon jártunk el, tiofenolból és a fenti c) pont szerint előállított vegyületből kiindulva. A cím szerinti vegyületet kvantitatív termeléssel kaptuk igen viszkózus, sárga olaj alakjában, amely nem szilárdult meg. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján gyakorlatilag homogén volt, és az MMR-spektruma megfelelt a feltételezett szerkezetnek. Így a terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciólépéshez.

e) **2-Metil-2-(2-fentiazinil)-propionsav-etilészter**

A fenti d) pont szerint előállított vegyületet a 10. példa d) pontjában megadott módon ciklizáltuk, és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, hogy homogén anyagot kapjunk. A homogenitást vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal ellenőriztük szilíciumdioxid-rétegen, hexán és etilacetát 10:1 arányú elegyének alkalmazásával. A cím szerinti vegyület nem kristályosodott, azonban az MMR-spektruma megfelelt a jelzett szerkezetnek, ezért további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciólépéshez.

f) **2-[10-(2-Dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-2-metil-propionsav-etilészter („O” jelű vegyület)**

A fenti e) pont szerint előállított vegyületet a 10. példa e) pontjában leírt módon alkileztük. A cím szerinti szabad bázis olaj volt, amelyből a kristályos hidrogénmaleát-

-monohidrátot állítottuk elő. Ez etilacetát és hexán elegyből kristályosítva 107-110°C-on olvadt. Az elemvizsgálata, MMR- és tömegspektruma megfelelt a jelzett szerkezetnek.

5 g) **2-[10-(2-Dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-2-metil-propionsav („P” jelű vegyület)**

A fenti f) pont szerint előállított vegyületet a 12. példa d) pontjában ismertetett módon hidrolizáljuk bázissal (nátriumhidroxiddal). A megsavanyítás, bepárlás és 2-propanollal végzett kezelés után kapott nyers hidroklorid éterrel való dörzsölésre megszilárdult. Metanol és etilacetát elegyből átkristályosítva, a cím szerinti vegyület hidrokloridja 192-196°C-on olvadt, bomlás közben. Az elemvizsgálata, MMR- és tömegspektrum megfelelt a feltételezett szerkezetnek. Hozam: 83%.

14. példa

2-[10-(3-Dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-2-metil-propionsav („Q” jelű vegyület)

25 a) **2-[10-(3-Dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-2-metil-propionsav-etilészter**

A 13. példa e) pontja szerint előállított, 2,9 g mennyiségű vegyületet 30 ml vízmentes dimetilformamidban oldottunk, majd 1,13 g kálium-butilátot és 0,2 g lítiumjodidot adtunk hozzá. Az elegyet 80°C-ra melegítettük nitrogén alatt, és hozzáadtunk 1,2 g mennyiségű, a hidrokloridjából frissen felszabadított 3-dimetilamino-propil-kloridot. A reakcióelegyet 30 percig tartottuk 80°C-on, további 0,24 g kálium-butilátot és 0,7 g 3-dimetilamino-propil-kloridot adtunk hozzá, majd 30 perc elteltével 0,34 g kálium-butilátot adtunk a reakcióelegyhez, amelyet további 30 perc reagáltatás után vízbe öntöttünk, és diklórmetánnal extraháltuk. A szerves oldat bepárlásával 4,3 g viszkózus olajat kaptunk, amelyet szilíciumdioxid töltött oszlopon kromatografáltunk, eluálószerként diklórmetán és metanol 96:4 arányú elegyét használva. Így 2,8 g cím szerinti vegyületet kaptunk olaj alakjában, amely a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján homogén anyagnak bizonyult. A termék MMR-spektruma megfelelt a jelzett szerkezetnek.

50 b) **2-[10-(3-Dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-2-metil-propionsav („Q” jelű vegyület)**

A fenti a) pont szerint előállított észtert a 12. példa d) pontjában megadott módon hidrolizáltuk 1 n nátriumhidroxid-oldattal. A cím szerinti vegyület hidrokloridjának hidrátja vált ki vizes sósavból, op. 128°C (bomlik, értéke erősen függ a felmelegítés sebességétől). A termék elemvizsgálata, MMR- és tömegspektruma megfelelt a feltételezett szerkezetnek. Hozam: 19%.

15. példa

65 **2-Metil-2-[10-(3-pirrolidino-propil)-2-fentiazinil]-propionsav-etilészter („R” jelű vegyület)**

a) **2-Metil-2-[10-(3-bróm-propil)-2-fentiazinil]-propionsav-etilészter**

4,7 g mennyiségű, a 13. példa e) pontja szerint előállított vegyületet 25 ml 1,3-dibróm-propánban oldottunk, és 1,6 g kálium-butilátot adtunk az oldathoz. A reakcióelegyet 30 percig kevertük környezeti hőmérsékleten nitrogén alatt, majd 80°C-ra melegítettük. Miután 30 percig tartottuk ezen a hőmérsékleten, további 1,0 g kálium-butilátot adtunk hozzá, újból 30 percig melegítettük 80°C-on, az adagolást megismételtük, majd további 1 órán át hevítettük, végül extrakciót végeztünk éterrel víz hozzáadása után. Az éteres fázist bepároltuk, és a maradékot részleges tisztításnak vetettük alá szilikagéllal töltött oszlopon végzett kromatografálással, az elúciót hexán és etilacetát 20:1 arányú eleggyel végezve. A cím szerinti vegyületet olaj alakjában kaptuk, amelyet jelentős mennyiségű gyorsabban kioldódott vegyület szennyezett. Az MMR- és a tömegspektrum alapján a szennyező anyag a cím szerinti vegyületből hidrogénbromid kilépésével képződött olefin.

A cím szerinti vegyület és a szennyező anyag keverékét az MMR- és a tömegspektrum segítségével azonosítottuk, és e spektrumok megfeleltek a jelzett szerkezetnek. Mivel feltételeztük, hogy a szennyező anyag nem zavar a következő reakciólépésnél, a keveréket további tisztítás nélkül használtuk fel.

b) **2-Metil-2-[10-(3-pirrolidino-propil)-2-fentiazinil]-propionsav-etilészter („R” jelű vegyület)**

0,8 g mennyiségű, a fenti a) pont szerint előállított vegyületet és 1,7 g pirrolidint 5 ml etanolban oldottunk, és az oldatot 5 napig állni hagytuk környezeti hőmérsékleten. Az elegyet éterrel extraháltuk híg sósav hozzáadása után, az étert további sósavval mostuk, az egyesített sósavas oldatokat feleslegben vett nátriumhidroxiddal kezeltük, majd diklórmetánnal extraháltuk. A szerves oldatot szárítottuk, bepároltuk, és a maradékot szilíciumdioxiddal töltött rövid oszlopon kromatografáltuk, az elúciót diklórmetán és metanol 94:6 arányú eleggyel végezve. Ilyen módon tiszta, viszkózus olaj alakjában kaptuk a cím szerinti vegyületet, amely a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján homogén volt. R_f (szilikagélen, diklórmetán és metanol 94:6 arányú eleggyel): 0,37.

Nem járt eredménnyel kristályos savadékos só előállítása, a cím szerinti vegyületet azonban az MMR- és a tömegspektrumával jellemeztük. A spektrumok megfeleltek a feltételezett szerkezetnek. Hozam: 42%.

16. példa

10-(2-Dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il-karbonsav („S” jelű vegyület)

357 mg ezüstnitrátot 1,0 ml vízben oldottunk, és a kapott oldatot hozzáadtuk 1,0 g

4,2 moláris nátriumhidroxid-oldathoz. A kapott ezüstoxid-szuszpenzióhoz 2 ml etanol és 300 mg 10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il-karboxaldehydet adtunk, a szuszpenziót 10 percig kevertük környezeti hőmérsékleten, majd 10 percig 60°C-on. A meleg szuszpenziót szűrtük, és a szűrletet részlegesen bepároltuk. Ekkor kivált a kívánt karbonsav nátriumsója. Ezt elkülönítettük, és feleslegben vett tömény sósavval hidrokloriddá alakítottuk. A hidrokloridot etanolban oldottuk, és az oldatból kristályosítottuk a cím szerinti vegyület hidrokloridját, op. 257-261°C (bomlik). A termék tömegspektruma és elemánlízise megfelelt a feltételezett szerkezetnek. Hozam: 42%.

17. példa

Antihisztamin aktivitás

A. Az antihisztamin aktivitás vizsgálata in vitro

250-400 g testsúlyú hím Hartley tengerrimalacok érintetlen ileumából elkülönítettük a hosszirányú izmot, és szervfürdőbe helyeztük 300 mg feszítés mellett. Miután 1 óra alatt egyensúly alakult ki, regisztráltuk a hisztamin koncentrációja függvényében a reagálást leíró görbéket [Van Rossum, J.M., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 143, 299-330 (1963)]. Mosás után a szöveteket 1 órán át inkubáltuk a vizsgált vegyülettel, majd ismét regisztráltuk a hisztamin-koncentráció függvényében a reagálást leíró görbéket. Az antagonisták hatására a görbék jobbfelé bekövetkező eltolódásokból Schild-függvényeket állítottunk fel [Arunlakshana, O. és Schild, H.O., Br. J. Pharmacol., 14, 48-58 (1959)]. A $\log(dr-1) \log[B]$ szerinti regressziójával meghatározhattuk a pA_2 értékeket, ahol dr azonos aktivitású reagálás antagonisták jelenlétében és távollétében, [B] az antagonisták moláris koncentrációja, pA_2 pedig azon antagonisták koncentráció negatív logaritmusát, amelynek hatására kétszer jobbra tolódik el a hisztamin-koncentráció függvényében a reagálást leíró görbe. Az egyes vizsgált vegyületekkel kapott pA_2 értékeket az I. táblázat tartalmazza.

I. táblázat

Vegyület neve, illetve jele	pA_2
prometazin	8,9*
A	8,2
B	9,4
C	8,1
D	6,2
E	6,2
F	5,2
G	6,8
H	7,8
I	7,2
J	9,0
K	8,8
L	9,1
M	8,9
N	8,6

I. táblázat folytatása

Vegyület neve, illetve jele	pA ₂
O	8,5
P	8,8
Q	8,7
S	9,0

* R.B. Barlow, Introduction to Chemical Pharmacology, 2. kiadás, 363. oldal, Wiley, New York, 1964.

B. Az antihisztamin aktivitás vizsgálata in vivo

300-350 g testsúlyú, hím Hartley tengerimalacokat 20 órán át koplaltattunk, majd perorálisan vagy intraperitoneálisan beadtuk nekik a vizsgált vegyületet. Egy órával a beadás után az állatokat külön-külön egy-egy világos műanyagkamrába tettük, amelyet porlasztó berendezés segítségével telítettünk hisztaminnal, és 0,25% hisztamin-koncentrációt tartottunk fenn folyamatosan. Figyeltük, hogy mutatkoznak-e a tengerimalacokon a hisztamin-anafilaxis jelei: például köhögés, tüszentés, erős hasi mozgások, cyanózis vagy egyensúlyvesztés. Ilyen vizsgálati körülmények között a kontroll csoport állatai átlagosan 33 másodpercen belül összeestek. Probitos analízissel számítottuk ki a vizsgált vegyületek hisztaminnal szembeni védőhatásának ED₅₀ értékét. Ennél a tesztnél az ED₅₀ érték azt jelzi, hogy az illető dózisonál az állatok 50%-a teljesen védett volt a hisztamin hatásától a vizsgálat idején (a beadás után 1 órával). Teljes védelemnek azt tekintettük, hogy 6 percig nem jelentkeztek hisztamintünetek az aeroszolos kamrában (ez az idő mintegy tízszerese annak az időnek, amely alatt a kontrollként alkalmazott állatok összeestek).

A vizsgált vegyületekkel kapott ED₅₀ értékeket a II. táblázat tartalmazza.

II. táblázat

Az antihisztamin-vizsgálatok eredményei

Vegyület neve, illetve jele	ED ₅₀ mg/kg, p.o.
triprolidín	5,77
A	1,7
B	0,3 (a beadás után 4 órával)

A fenti eredményeken túlmenően azt tapasztaltuk, hogy az „A” jelű vegyület igen hosszú időtartamú antihisztamin hatást képes biztosítani (például 11 mg/kg p.o. dózis a 24 órás védelemre vonatkozó ED₅₀ érték).

Az anafilaxis vizsgálata

180-300 g testsúlyú Wister patkányoknak, amelyeket előzetesen nem koplaltattunk, intraperitoneálisan vagy perorálisan beadtuk a vizsgált vegyületet, 2 órával a 48/80 jelű vegyülettel végzett kezelés előtt. Egy órával a 48/80 jelű vegyülettel végzett kezelés előtt propanololt adtunk be 5 mg/kg i.p. dózisban. Az anafilaxist kiváltó, 48/80 jelű vegyületet intravénásan adtuk be 2 mg/kg dózisban, és megfigyeltük az állatokon a fulladás tüneteit.

A kapott adatokat probitos meghatározásokkal analizáltuk. Meghatároztuk a vizsgált vegyületnek azt a dózist, amely az állatok 50%-át megvédte az elpusztulástól egy adott időpontban.

A fenti kísérleti módszer nem ad pozitív eredményeket a szelektív antihisztaminokra vonatkozólag. Emellett a patkányok nem reagálnak az intravénásan beadott hisztaminra anafilaktikus tünetekkel. Azok az anyagok, amelyek megakadályozzák a 48/80 jelű vegyület hatásainak kialakulását, az anafilaxis-közvetítők inhibitorai vagy az anafilaxis-közvetítők felszabadulásának inhibitorai.

A kapott ED₅₀ értékeket a III. táblázat tartalmazza.

III. táblázat

A 48/80 jelű vegyülettel kiváltott anafilaktikus reakció gátlása

Vegyület neve, illetve jele	ED ₅₀ *
ketotifen	0,87
A	2,64
B	0,89 (1,2)**
C	1,43
E	3,11
asztemizol	1,08

* A vizsgált vegyületnek az az i.p. beadott dózisa, amely 50%-os védelmet biztosít a 48/80 jelű vegyülettel kiváltott elpusztulással szemben. A vegyületet 2 órával a vizsgálat előtt adtuk be.

** Az ED₅₀ értéke perorális beadás esetén. A 2. példában leírt „B” jelű vegyület LD₅₀ értéke 210 mg/kg i.p. beadás esetén patkányon; perorális beadásnál pedig több mint 500 mg/kg.

18. példa

Gyógyászati készítmények
A) Injekció

Komponens	Mennyiség ampullánként
(I) általános képletű vegyület	1,0 mg
víz (injekciókészítésre alkalmas)	1,0 mg térfogatig

A finomra őrölt hatóanyagot feloldottuk az injekciókészítésre alkalmas vízben. Az oldatot szűrtük és autoklávban történő kezeléssel sterilizáltuk.

B) Kúp

Komponens	Mennyiség kúponként
(I) általános képletű vegyület	1,0 mg
kakaóvaj vagy Wecobee™ alap	2,0 g súlyig

A Wecobee védjegyzett megjelölés, a termék hidrogénezett zsírsav.

A finomra őrölt hatóanyagot összekevertük a megolvasztott kúpkelesztési alapanyaggal (amely vagy kakaóvaj, vagy Wecobee™ alap), formákba öntöttük, és hagytuk, hogy lehűljön. Ilyen módon a kívánt kúpokot kaptuk.

C) Szirup

Komponens	Mennyiség milliliterenként
(I) általános képletű vegyület	1,0 mg
etanol	0,3 mg
szacharóz	2,0 mg
metilparabén	0,5 mg
nátrium-benzoát	0,5 mg
cseresznyearoma	szükség szerint
színező anyag	szükség szerint
víz	5,0 ml térfogatig

Az összes felhasználásra kerülő víz 70%-ához hozzáadtuk az etanolt, szacharózt, nátrium-benzoátot, metilparabént és az ízesítő anyagot. A fennmaradó vízmennyiségben feloldottuk a színező anyagot és a hatóanyagot, a két oldatot összekevertük, majd szűrtük.

D) Tabletta

Komponens	Mennyiség tablettánként
(I) általános képletű vegyület	1,0 mg
laktóz	110,0 mg
búzakeményítő, előgésztett	2,5 mg
burgonyakeményítő	12,0 mg
magnéziumsztearát	0,5 mg

A hatóanyagot finomra őröltük, és alaposan összekevertük a többi elporított alkotórészrel: a laktózzal, búzakeményítővel, burgonyakeményítővel és a magnéziumsztearáttal. A keveréket ezután sajtolással tablettáztuk 126 mg súlyú tablettákká.

E) Kapszula

Komponens	Mennyiség kapszulánként
(I) általános képletű vegyület	1,0 mg
laktóz	440,0 mg
magnézium-sztearát	5,0 mg

A finomra őrölt hatóanyagot összekevertük a többi porított alkotórészrel: a laktózzal, búzakeményítővel és a sztearinsavval, majd a keveréket zselatin kapszulákba töltöttük.

F) Tabletta

Komponens	Mennyiség tablettánként
(I) általános képletű vegyület	1,0 mg
pszeudoefedrin-hidroklorid	60,0 mg
laktóz	62,5 mg
burgonyakeményítő	14,0 mg

16

magnézium-sztearát	1,0 mg
zselatin	2,8 mg

A fenti összetételű tablettát a 18. példa D) pontjában ismertetett módon készítettük el.

G) Szirup

Komponens	Mennyiség 5 ml-ben
(I) általános képletű vegyület	1,0 mg
pszeudoefedrin-hidroklorid	30,0 mg
kodein-foszfát	10,0 mg
guaifenezin	100 mg
metilparabén	0,5 mg
nátrium-benzoát	0,5 mg
ízesítő anyag	szükség szerint
színező anyag	szükség szerint
glicerin	500 mg
szacharóz	2000 mg
tisztított víz	5,0 ml térfogatig

Hasonló módon jártunk el, mint a 18. példa C) pontjában, és a felsorolt alkotórészekből olyan szirupot kaptunk, amely az (I) általános képletű vegyületen kívül egyéb hatóanyagokat is tartalmazott.

H) Orr-spray

Komponens	Mennyiség 100,0 ml-ben
(I) általános képletű vegyület	1 g
nátriumklorid	0,8 g
tartósítószer	0,5 g
tisztított víz	100,0 ml térfogatig

A tartósítószer meleg, tisztított vízben oldottuk, majd 25-30°C-ra hűtöttük, és hozzáadtuk az (I) általános képletű vegyületet. A pH értékét ezután 5,5-6,5 közötti tartományba állítottuk be, és tisztított víz hozzáadásával 100,0 ml térfogatot állítottunk be.

I) Szemészeti oldat

Komponens	Mennyiség 100,0 ml-ben
(I) általános képletű vegyület	0,1 g
nátriumklorid	0,8 g
tartósítószer	0,5 g
víz (injekciőkészítésre alkalmas)	100,0 ml térfogatig

A szemészeti oldatot hasonló módon állítottuk elő, mint az orr-sprayt.

J) Helyi kezelésre alkalmas krém

Komponens	Mennyiség 100,0 ml-ben
(I) általános képletű vegyület	0,1 g
emulgeáló viasz, N.F.	15,0 g
ásványolaj	5,0 g

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű fentitazin-származékok — ebben a képletben R₁ jelentése kétvegyértékű, legfeljebb 5 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, amely adott esetben kettőskötést tartalmaz a fen-

tiazin-gyűrűvel szomszédos helyzetben, vagy vegyérték-kötés,

R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R_2 és R_3 a szomszédos nitrogénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú, egy nitrogénatomot tartalmazó telített heterociklusos gyűrűt képez.

R_4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport—valamint 1-4 szénatomos alkilészterek és ezek sóinak előállítására, az R_1 helyén a fentiazin-gyűrű 2-helyzetéhez kapcsolódó vegyérték-kötést és R_4 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek észtereinek, valamint az R_1 helyén a fentiazin-gyűrű 2-helyzetéhez kapcsolódó vegyérték-kötést, R_4 helyén hidrogénatomot és $-A-NR_2R_3$ helyén 3-dimetilamino-propil-csoportot, valamint az $-R_1-COOH$ helyén 2-helyzetű $-CH_2-COOH$ csoportot, R_4 helyén hidrogénatomot és $-A-NR_2R_3$ helyén egy dietilamino-etil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításának a kivételével, *azzal jellemezve*, hogy

a) valamely (III) általános képletű vegyületet — ahol L valamely kilépő csoportot, előnyösen halogénatomot képvisel, R_1 , R_4 és A jelentése egyezik a fent megadottal—vagy ennek valamely 1-4 szénatomos alkil-észterét egy HNR_2R_3 általános képletű aminnal — ahol R_2 és R_3 jelentése egyezik a fent megadottal — reagáltatjuk; vagy

b) az R_1 helyén vegyérték-kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a tárgyi körben megadott — előállítására valamely (IV) általános képletű vegyületet — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a fenti, R_5 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom — egy 1-6 szénatomos alkil-lítium-vegyülettel reagáltatunk, majd a reakcióterméket széndioxiddal kezeljük; vagy

c) az R_1 helyén vegyérték-kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a tárgyi körben megadott — előállítására valamely (V) általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a fenti, B jelentése hidrogénatom — oxidálószerrel reagáltatunk; vagy

d) az R_1 helyén egy $-CH=CH-(CH_2)_b$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol b értéke 0-3, R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a tárgyi körben megadott — előállítására egy (V) általános képletű vegyületet — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a fenti, R_1 jelentése vegyérték-kötés, B jelentése hidrogénatom, egy, a $=CH-(CH_2)_bCOR_6$ általános képletű oldalláncot — ahol b jelentése a fenti, $-COR_6$ jelentése 1-5 szénatomos karbalkoxi-csoport — bevívó Wittig-reagenssel reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott észterből a szabad karbonsavat felszabadítjuk; vagy

e) az R_1 helyén $-CH=CH-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a tárgyi körben megadott — előállítására valamely (V) általános képletű vegyületet — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a fenti, R_1 jelentése vegyérték-kötés, B jelentése hidrogénatom — malonsavval vagy malonsav-észterrel reagáltatunk; vagy

f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 jelentése egy, a tárgyi körben definiált szénhidrogén-csoport, valamely (VI) általános képletű vegyületet — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a tárgyi körben megadott, $-R_1Z$ jelentése egy $-R_1CN$ általános képletű csoport, ahol R_1 jelentése egy, a tárgyi körben definiált 1-5 szénatomos kétértékű szénhidrogén-csoport, vagy egy $-R_7-CH=C(Y)XH$ általános képletű, vagy ezzel izomer csoport, ahol R_7 jelentése egy, a tárgyi körben definiált 1-4 szénatomos kétértékű szénhidrogén-csoport vagy vegyérték-kötés, X jelentése oxigénatom vagy kénatom és Y jelentése szekunder aminocsoport — hidrolízisnek vetünk alá; vagy

g) valamely (VII) általános képletű vegyületet — ahol R_1 és R_4 jelentése a tárgyi körben megadott, $-COR_6$ jelentése karbonsav-észter-csoport — egy $L-A-NR_2R_3$ általános képletű alkilezőszerrel — ahol L, A, R_2 és R_3 jelentése egyezik az (I), illetőleg (III) általános képletnél megadottal — reagáltatunk;

és kívánt esetben az a), d), e), f) vagy g) eljárással kapott (I) általános képletű vegyület R_1 csoportjában adott esetben jelenlevő kettőskötést redukáljuk, és/vagy kívánt esetben egy bármely fenti módon kapott (I) általános képletű vegyületet észterezünk, vagy egy észtert hidrolizálunk, és kívánt esetben sót képezünk. (Elsőbbség: 1983.12.01.)

2. Eljárás az R_1 helyén 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilén-csoportot, vagy 2-5 szénatomos, a fentiazin-gyűrűvel szomszédos helyzetben egy kettőskötést tartalmazó alkenilén-csoportot és R_4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R_2 , R_3 és A jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — és 1-4 szénatomos alkil-észterek és ezek sóinak előállítására, az R_1 helyén $-CH_2-$ csoportot, R_4 helyén hidrogénatomot és az $-A-NR_2R_3$ helyén egy dietilamino-etil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításának kivételével, *azzal jellemezve*, hogy

a) az R_1COOH helyén transz $-CH=CH-COOH$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal — előállítása esetén valamely R_1 helyén vegyérték-kötést és B helyén hidrogénatomot tartalmazó (V) általános képletű vegyületet — ahol R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése a

fentivel egyező — malonsavval vagy malonsavészterrel reagáltatunk bázis jelenlétében, és adott esetben a kapott észtert hidrolizáljuk; vagy

- b) valamely Z helyén ciano-, $-\text{CSN} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array}$ vagy $-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array}$ képletű csoportot tartalmazó (VI) általános képletű vegyületet — ahol R_1, R_2, R_3, R_4 és A jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal — hidrolizálunk; és kívánt esetben egy szabad karbonsav alakjában kapott (I) általános képletű terméket 1-4 szénatomos alkil-észterre alakítunk, és/vagy egy (I) általános képletű karbonsavat vagy észtert kívánt esetben sóvá alakítunk. (Elsőbbség: 1982.12.02.)

3. Eljárás az R_1 helyén 1-5 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilén-csoportot vagy 2-5 szénatomos, a fentiazin-gyűrűvel szomszédos helyzetben egy kettőskötést tartalmazó alkenilén-csoportot és R_4 helyén hidrogén- vagy halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R_2, R_3 és A jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — és 1-4 szénatomos alkil-észterek és ezek sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

- a) az $R_1\text{COOH}$ helyén transz- $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R_2, R_3, R_4 és A egyezik a tárgyi körben megadottal — előállítására esetén valamely R_1 helyén vegyérték-kötést és B helyén hidrogénatomot tartalmazó (V) általános képletű vegyületet — ahol R_2, R_3, R_4 és A jelentése a fentivel egyező — malonsavval vagy malonsavészterrel reagáltatunk bázis jelenlétében, és adott esetben a kapott észtert hidrolizáljuk; vagy

- b) valamely Z helyén ciano-, $-\text{CSN} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array}$ vagy $-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array}$ képletű csoportot tartalmazó (VI) általános képletű vegyületet — ahol R_1, R_2, R_3, R_4 és A jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal — hidrolizálunk; és kívánt esetben egy szabad karbonsav alakjában kapott (I) általános képletű terméket 1-4 szénatomos alkil-észterre alakítunk, és/vagy egy (I) általános képletű karbonsavat vagy észtert kívánt esetben sóvá alakítunk. (Elsőbbség: 1983.07.12.)

4. Az 1. igénypont szerinti a) — g) eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (II) általános képletű — ahol R_1, R_2, R_3, R_4 és A jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az oldalláncot a (II) általános képlet szerinti helyzetben tartalmazó (III), (IV), (V), (VI) illetőleg (VII) általános képletű kiindulási vegyületet alkalmazunk az 1. igénypont szerinti eljárásokban. (Elsőbbség: 1983.12.01.)

18

5. Az 1. igénypont szerinti a), e), f) vagy g) eljárás az R_1 helyén $-(\text{CH}_2)_n-$ általános képletű csoportot — ahol n értéke 0-3, vagy $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoportot vagy $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_3)_m$ csoportot — ahol m értéke 0 vagy 1, vagy pedig $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ csoportot tartalmazó (I), illetve (II) általános képletű vegyületek — ahol R_2, R_3, R_4 és A jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a fenti szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő (III), (V), (VI) illetőleg (VII) általános képletű kiindulási vegyületeket alkalmazunk az említett 1. igénypont szerinti eljárásokban.

(Elsőbbség: 1983.12.01.)

6. Az 1. igénypont szerinti bármelyik eljárás az $-\text{NR}_2\text{R}_3$ helyén dimetil-amino- vagy dietil-amino-csoportot tartalmazó (I), illetve (II) általános képletű vegyületek — ahol R_1, R_4 és A jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban megadott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő HNR_2R_3 , (IV), (V), (VI), illetve $\text{L-A-NR}_2\text{R}_3$ általános képletű kiindulási vegyületet alkalmazunk az 1. igénypont szerinti eljárásokban. (Elsőbbség: 1983.12.01.)

7. Az 1. igénypont szerinti bármelyik eljárás az R_4 helyén hidrogén-, klór- vagy fluoratomot vagy metilcsoportot tartalmazó (I), illetve (II) általános képletű vegyületek — ahol R_1, R_2, R_3 és A jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban megadott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő (III), (IV), (V), (VI) illetve (VII) általános képletű kiindulási vegyületet alkalmazunk az 1. igénypont szerinti eljárásokban. (Elsőbbség: 1983.12.01.)

8. Az 1. igénypont szerinti bármelyik eljárás az A helyén etilén, propilén- vagy izopropilén-csoportot tartalmazó (I), illetve (II) általános képletű vegyületek — ahol R_1, R_2, R_3 és R_4 jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a jelen igénypontban megadott szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő (III), (IV), (V), (VI) vagy $\text{L-A-NR}_2\text{R}_3$ általános képletnek megfelelő kiindulási vegyületet alkalmazunk az 1. igénypont szerinti eljárásokban. (Elsőbbség: 1983.12.01.)

9. Az 1. igénypont szerinti bármelyik eljárás az alább felsorolt transz-béta- [10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-akrilsav, 2-[10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-ecetsav, 2-[10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-2-il]-propionsav, 10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-3-karbonsav, (E)-3-(2-karboxi-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin, 3-(2-karboxi-etil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin,

10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-4- (vagy -1)-karbonsav,
 (E)-4- (vagy -1)-(2-karboxi-vinil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin,
 4- (vagy -1)-(2-karboxi-etil)-10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin, 5
 [7-klór-10-(2-dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-ecetsav,
 [10-(2-dimetilamino-etil)-7-metil-2-fentiazinil]-ecetsav, 10
 [10-(2-dimetilamino-etil)-7-fluor-2-fentiazinil]-ecetsav,
 2-[10-(2-dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-2-metil-propionsav,
 2-[10-(3-dimetilamino-propil)-2-fentiazinil]-2-metil-propionsav, 15
 2-metil-2-[10-(3-pirrolidino-propil)-2-fentiazinil]-propionsav vagy
 10-(2-dimetilamino-propil)-fentiazin-2-karbonsav 20
 előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az előállítani kívánt vegyületnek megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk az 1. igénypont szerinti eljárásokban. (Elsőbbség: 1983.12.01.)

10. Eljárás különösen antihisztamin- és antiallergiás hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az előző igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű fentiazin-származékot—ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése egyezik az 1. igénypont szerintivel, az ott megadott korlátozásokkal—vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal képezett észterét, vagy

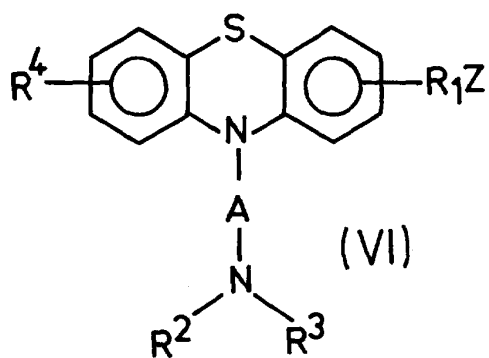
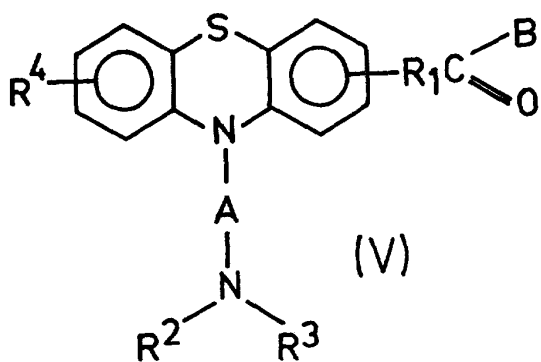
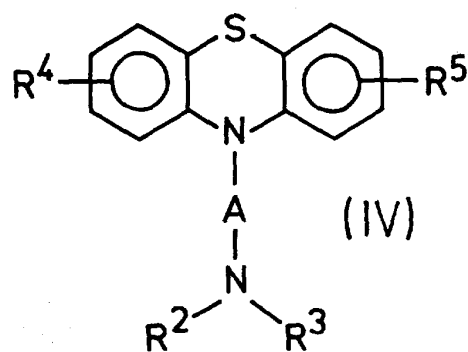
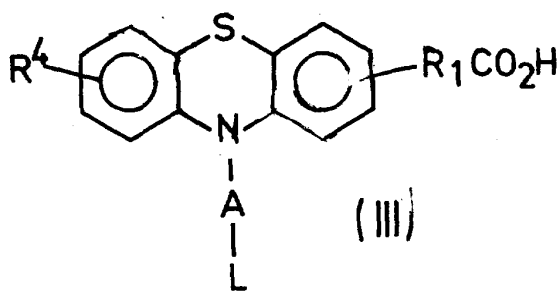
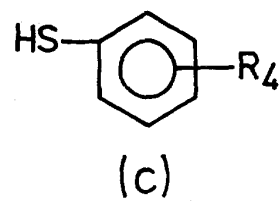
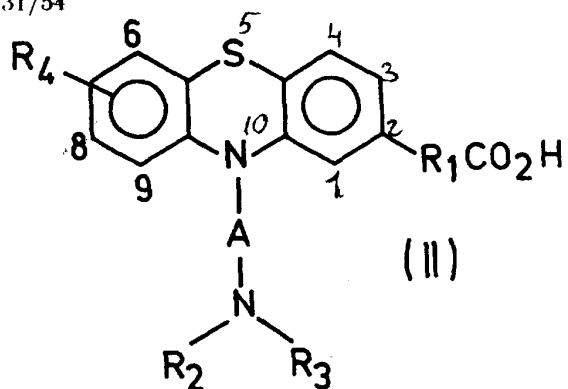
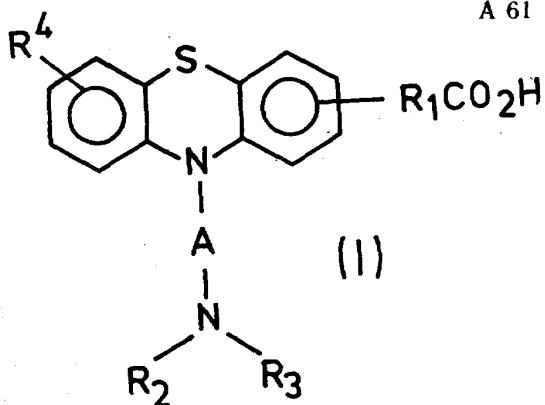
ezek sóját a gyógyszerkészítésnél szokásos vivőanyaggal és/vagy más gyógyszerészeti segédanyaggal és kívánt esetben további biológiai aktív anyaggal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbség: 1983.12.01.)

11. A 10. és 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a gyógyszerkészítmény hatóanyagaként valamely, a 4. igénypont szerint előállított (II) általános képletű vegyületet—ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal—alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1983.12.01.)

12. A 10. és 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a gyógyszerkészítmény hatóanyagaként valamely, a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet—ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése egyezik a 2. igénypontban megadottal—vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal képezett észterét, vagy ezek gyógyászati szempontból elfogadható sóját alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982.12.02.)

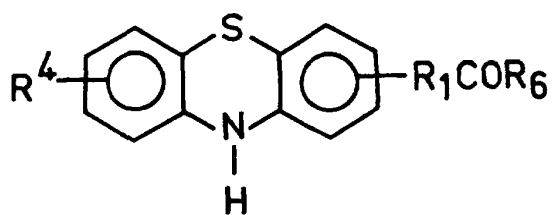
13. A 10. és 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a gyógyszerkészítmény hatóanyagaként a 3. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet—ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és A jelentése egyezik a 3. igénypontban megadottal—vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal képezett észterét, vagy ezek gyógyászati szempontból elfogadható sóját alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1983.07.12.)

Int.Cl.
C 07 D 279/28
C 07 D 417/06
A 61 K 31/54

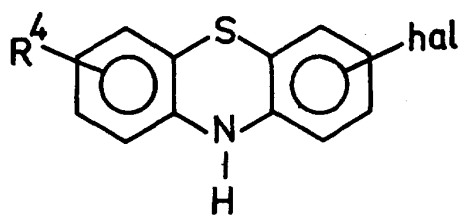


193274

Int.Cl.
C 07 D 279/28
C 07 D 417/06
A 61 K 31/54

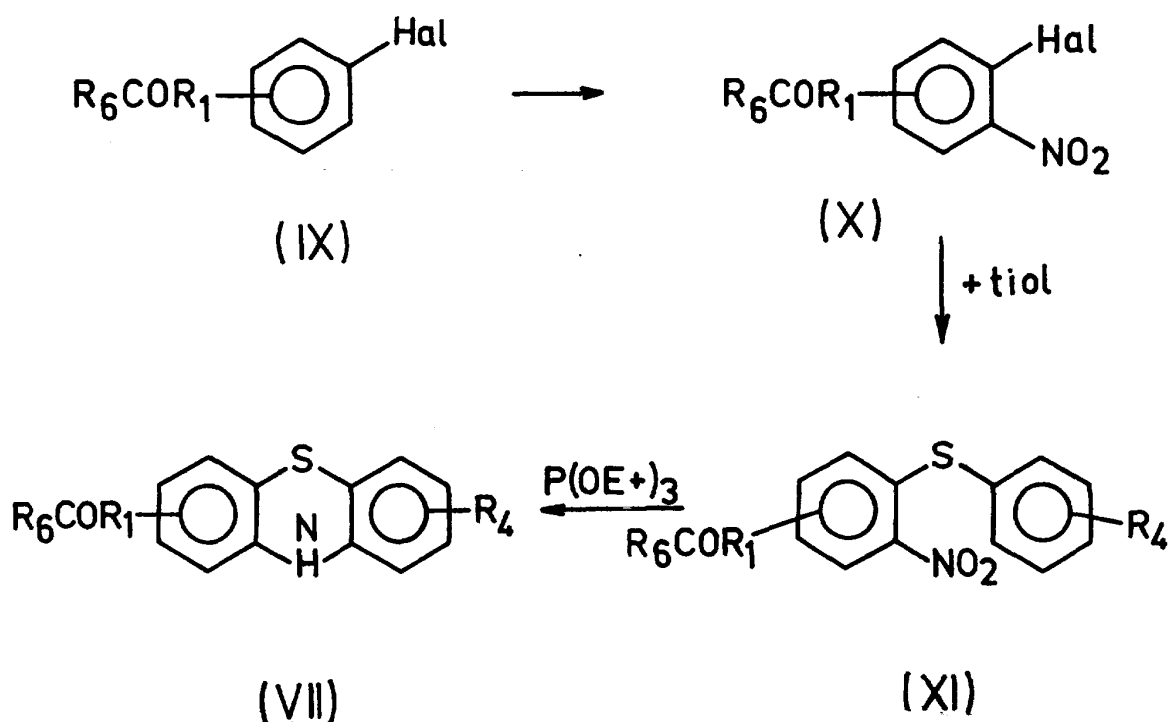


(VII)



(VIII)

1. reakcióvázlat



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

№ 4251. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod