

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

198716 B

(51) Int Cl⁴

C 07 D 471/04

A 61 K 31/395

(22) Bejelentés napja: 1987.10.07. (21) (4507/86)

(30) Bejelentés elsőbbsége: (86.13995) 1986.10.08. FR

(40) Közzététel napja: 1988.06.28.

(45) Megjelent: 1990.04.23.

(72) Feltalálók:

Manoury Philippe,
Verrieres de Buisson,
Binet Jean,
Breuillet,
Dewitte Elisabeth,
St.Gratien. FR

(73) Szabadalmas:

Synthelabo S.A., Párizs, FR

(54) Eljárás imidazo[4,5-b]piridin-2-on származékok és ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

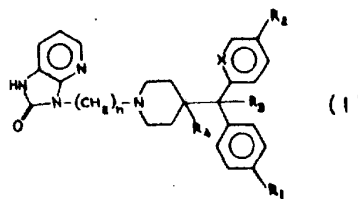
A találmány tárgya eljárás allergiaellenes hatású (I) általános képletű vegyületek – ahol $n = 2, 3$ vagy 4 , $X = \text{CH}$ - csoportot vagy nitrogénatomot,

R_1 és R_2 hidrogén-, halogénatomot vagy alkoxycsoportot,

R_3 hidrogénatomot vagy hidroxilcsoportot és

R_4 hidrogénatomot jelent, vagy

R_3 és R_4 együtt vegyértékkötés képez – előállítására.



A leírás terjedelme: 6 oldal, 7 ábra

HU 198716 B

A találmány tárgya eljárás új imidazo[4,5-b]-piridin-2-on-származékok előállítására és gyógyászati alkalmazására. A legközelebb álló vegyületeket a 181 793 (Synthelabo) számú európai szabadalmi leírás ismerteti. Ezek a vegyületek azonban a difenil-metil-csoportokat nem tartalmazzák.

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletűek, ahol

$n = 2, 3$ vagy 4 ,

X jelentése = CH- csoportot vagy nitrogénatom,

R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatomot vagy C_1 - C_4 -alkoxycsoportot jelent,

R_3 hidrogénatomot vagy hidroxilcsoportot és

R_4 hidrogénatomot jelent, vagy pedig

R_3 és R_4 együtt vegyértékkötést képez.

(Az eljárás végrehajtása során enantiomerek képződhetnek, például amikor R_1 nem azonos R_2 jelentésével, vagy amikor X nitrogénatomot jelent.)

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket az 1. vagy 2. reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

Az 1. reakcióvázlat szerint a (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületet hidrazinnal reagáltatva a (VI) általános képletű vegyülethez jutunk; vagy pedig a (II) általános képletű vegyületet akrilnitrillel vagy $Y-(CH_2)_{n-1}-CN$ általános képletű vegyülettel – ahol

Y reakcióképes csoportot jelent- reagáltatjuk, majd a kapott (V) általános képletű vegyületet Raney-nikkel jelenlétében (VI) általános képletű vegyületté hidrogénezzük.

A (VI) általános képletű vegyületet azután 2-klór-3-nitro-piridinnel reagáltatjuk etanolban, kálium-karbonát jelenlétében, és így (VII) általános képletű vegyülethez jutunk, amelyet (VIII) általános képletű vegyületté hidrogénezzünk; végül a (VIII) általános képletű vegyületet etil-klór-formiáttal vagy etil-piropiokarbonáttal reagáltatjuk toluolban, és így (I) általános képletű vegyülethez jutunk. A (VIII) általános képletű köztiterméket karbamiddal is reagáltathatjuk $100 - 180^\circ C$ -on, vagy a reakciót karbonil-diimidazollal hajtjuk végre.

A 2. reakcióvázlat szerint a (IX) általános képletű vegyületet (X) általános képletű vegyületté észterezzük, amelyet azután (XI) általános képletű vegyületté hidrogénezzünk. Az utóbbit karbamiddal reagáltatva a (XII) általános képletű vegyülethez jutunk, amelyet (XIII) általános képletű alkohollá hidrolizálunk; az utóbbit (XIV) általános képletű alkoholszármazékká – ahol Y labilis csoportot jelent – alakítjuk át, végül a (XIV) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyülettel reagáltatva az (I) általános képletű vegyületet állítjuk elő.

Az 1. és 2. reakcióvázlatot a következő példák világítják meg.

Bizonyos (II) általános képletű vegyületeket a 2804222 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, vagy Duncan és munkatársai

közleménye (J. Med. Chem. 13, 1, 1970) ismerteti.

A (II) általános képletű vegyülettel reagáltatva az (I) általános képletű vegyületeket a 2804222 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, vagy Duncan és munkatársai közleménye (J. Med. Chem. 13, 1, 1970) ismerteti.

A (II) általános képletű vegyületek, ahol R_1 vagy R_2 piridinil- vagy fenilcsoportot jelent, a 3. reakcióvázlat szerint állíthatók elő. Eszerint a (XV) általános képletű vegyületet a (XVI) általános képletű fémorganikus vegyülettel reagáltatjuk, majd a kapott (XVIII) általános képletű vegyület hidrolízise vagy hidrigenolízise útján a (II) általános képletű vegyülethez jutunk.

Az (I) általános képletű vegyületek, ahol $R_3 = R_4 H$, az (I) általános képletű vegyületek – ahol R_3 hidroxilcsoportot és R_4 hidrogénatomot jelent –, vagy az (I) általános képletű vegyületek – ahol R_3 és R_4 együtt vegyértékkötést jelent – hidrogénezése útján is előállíthatók.

A következő példák bemutatják a találmányt. Az (I) általános képletű vegyületek kitermelése a_1 , a_2 és b) szerinti eljárás esetében 30 – 70%.

Az elemzések, valamint az infravörös (IR) és mágneses magrezonancia (NMR) spektrumok alátámasztják a vegyületek feltételezett szerkezetét.

1. példa

3-[2-{4-(Hidroxi-difenil-metil)-piperidin-1-il}-etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin/2-on

1.1 2-[2-{4-(Hidroxi-difenil-metil)-piperidin-1-il}-etil]-1H-izozindol-1,3-dion

15 g (0,056 mól) α, α -difenil-(4-piperidinil)-metanol, 14,5 g (0,056 mól) 2-(2-bróm-etil)-1H-izozindol-1,3-dion és 6,7 g (0,063 mól) nátrium-karbonát keverékét 150 ml metil-izobutil-etonban 5 órán át visszafolytatás közben forraljuk.

Az oldószer lepárlása után a maradékhoz vizet és klorformot adunk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A képződött olaj szilikagéloszlopon való tisztítás után kikristályosodik. $166 - 169^\circ C$ -on olvadó terméket kapunk.

1.2. 1-(2-Amino-etil)- α, α -difenil-(4-piperidinil)-metanol

A fenti termék 11,7 g-ját (0,026 mól) 1,3 ml hidrazint tartalmazó 200 ml metanolban oldjuk és az oldatot környezeti hőmérsékleten 12 óráig keverjük. Szárazra pároljuk, a maradékhoz vizet adunk és hidrogén-kloriddal megsavanyfítjuk. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük, majd metilén-kloriddal extraháljuk.

A vizes fázist meglúgostjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

$164 - 166^\circ C$ -on olvadó fehér terméket kapunk.

1.3. {1-[2-((3-nitro-2-piridinil)-amino)-etil]-

4-piperidinil}- α,α -difenil-metanol

A fenti termék 11,9 g-ját (0,04 mól) 6,4 g (0,04 mól) 2-klór-3-nitro-piridinnel és 5,8 g (0,042 mól) kálium-karbonáttal 200 ml etanolban 12 óráig visszafolyatás közben forraljuk.

A keveréket bepároljuk, a maradékhoz vizet és étert adunk. Az éteres fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

Sárga olajat kapunk, amelyet a kapott nyers formában használunk a következő műveletben.

1.4. {1-[2-{(3-Amino-2-piridinil)-amino}-etil]-4-piperidinil}- α,α -difenil-metanol

A fenti nitrált származék 17,3 g-jának (0,04 mól) 150 ml metanollal készült oldatát környezeti hőmérsékleten, $34,47 \cdot 10^4$ Pa nyomáson, 0,5 g platina-oxid jelenlétében hidrogénezzük.

A reakció lezajlása után a katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk.

A kapott színes olajat nyers formában használjuk a szintézis következő műveletében.

1.5. 3-[2-{4-(Hidroxi-difenil-metil)-piperidinil-1-il}-etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]-piridin-2-on

Óvatosan 16,8 g (0,114 mól) etil-pirokarbonátot adunk a fenti 15,2 g (0,038 mól) olaj 100 ml toluollal készült oldatához. A hozzáadás után 2 óráig keverjük, majd a toluolt lepároljuk. A kapott fekete gumyszerű anyagot 100 ml etanolban oldjuk, majd 1 g nátriumot adunk hozzá és 1 óráig visszafolyatás közben forraljuk.

Ezután a keveréket bepároljuk és a maradék gumyszerű anyaghoz vizet adunk. 2,5 ml ecetsavval semlegesítjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

A kapott terméket szilikagéloszlopon kromatografálva tisztítjuk, majd etil-acetáttal átkristályosítjuk. Olvadáspont = $213 - 217$ °C.

2. példa

3-[3-{4-[Hidroxi-(4-fluor-fenil)-(2-piridinil)-metil]-piperidin-1-il}-propil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-on

2.1. 3-[4-{Hidroxi-(4-fluor-fenil)-(2-piridinil)-metil]-piperidin-1-il}-propionitril

1 ml Triton B-t tartalmazó 60 ml etanolban 10 g (0,035 mól) α -(4-fluor-fenil)- α -(piridin-2-il)-4-piperidinil-metanol oldunk és cseppenként 2,3 ml (0,035 mól) akrilonitrilt adunk hozzá.

Az oldatot 2 napig környezeti hőmérsékleten állni hagyjuk, majd szárazra pároljuk, a maradékhoz vizet és metilén-kloridot adunk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk.

A kristályos termék olvadáspontja $45 - 48$ °C.

2.2. {1-(3-Amino-propil)-4-piperidinil}- α -(4-fluor-fenil)- α -(2-piridinil)-metanol

A fenti nitril 12,2 g-ját (0,035 mól) 70 ml ammóniás etanolban, Raney-nikkel jelenlétében 70 °C-on, $5,8 \cdot 10^6$ Pa hidrogéngáz-nyomás alatt hidrogénezzük.

A reakció lezajlása után a katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A kapott színtelen olaj tisztítás nélkül használható a következő műveletben. Egy mintát oxaláttá alakítunk át, amelynek olvadáspontja $124 - 129$ °C.

2.3. {1-[3-{(3-Nitro-2-piridinil)-amino}-propil]-4-piperidinil}- α -(4-fluor-fenil)- α -(2-piridinil)-metanol

E terméket az 1.3. pontban leírt eljárás segítségével állítjuk elő 7,6 g (0,022 mól) fentebb kapott termékéből és 2-klór-3-nitro-piridinből kiindulva. A képződött anyagot nyers formában használjuk a szintézis folyamán.

2.4. {1-[3-{(3-Amino-2-piridinil)-amino}-propil]-4-piperidinil}- α -(4-fluor-fenil)- α -(2-piridinil)-metanol

Az 1.4. pontban leírt eljárást alkalmazva a fenti termék 5,6 g-ját (0,012 mól) indulunk ki. Erősen színes olajat kapunk, amelyet nyers formában használunk a következő műveletben.

2.5. 3-[3-{4-[Hidroxi-(4-fluor-fenil)-(2-piridinil)-metil]-piperidin-1-il}-propil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-on

A terméket az 1.5. pontban leírt eljárással állítjuk elő 5,2 g (0,012 mól) fenti termékéből és 7 ml etil-pirokarbonáttal kiindulva. A kapott terméket etil-acetáttal átkristályosítjuk. Olvadáspont = $140 - 144$ °C.

3. példa

3-[1-{4-(Hidroxi-difenil-metil)-piperidin-1-il}-prop-3-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]-piridin-2-on

3.1. 3-[(3-Nitro-2-piridinil)-amino]-1-propil-benzoát

77,8 g (0,04 mól) 3-[(3-nitro-2-piridinil)-amino]-propanolt (Izrael M., Tirosh N., J-Med. Chem. 16, 520 (1973)) 4,5 ml piridin és 800 ml benzol elegyében oldunk, és cseppenként 70 ml benzoil-kloridot adunk hozzá. A keveréket 2 óráig keverjük környezeti hőmérsékleten, majd a csapadékot leszűrjük. A szűrletet 1n sósavoldattal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Kristályos terméket kapunk.

3.2. 3-[3-Amino-2-piridinil]-1-propil-benzoát

30 g (0,1 mól) fenti nitrált származékot 300 ml metanolban oldunk és 2 g platina-oxid jelenlétében, környezeti hőmérsékleten, $3,05 \cdot 10^5$ Pa

nyomáson Parr-készülékben hidrogénezzük.

Szokásos kezelés után nagyon színes terméket kapunk, amelyet tisztítás nélkül használunk a következő műveletben.

3.3. [1,3-Dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-on-3-il]-propil-benzoát

27,1 g (0,1 mól) fenti terméket és 24,3 g (0,15 mól) karbonil-diimidazolt 150 ml kloroformban oldunk és 24 óráig visszafolyatás közben forraljuk.

A keveréket lehűtjük, vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott terméket szilikagéloszlopon kromatografáljuk, majd izopropil-éter/(etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Olvadáspont = 145–148 °C.

3.4. 3-(1-Hidroxi-3-propil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-on

18,2 g (0,061 mól) fenti észtert 8,5 g kálium-hidroxid pasztillát tartalmazó 300 ml 85%-os metanolban 50–60 °C-on hidrolizáljuk. A reakció lezajlása után a keveréket bepároljuk és a maradékot visszafolyatási hőmérsékleten metil-etil-ketonnal extraháljuk. Az oldószert lepároljuk és a kapott terméket metil-etil-ketontól átkristályosítjuk. Olvadáspont = 160–163 °C.

A hidrokloridsót metanolban állítjuk elő sósavas éter hozzáadása útján. Olvadáspont 186–190 °C.

3.5. 3-(1-Klór-3-propil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-on hidroklorid

A hidroklorid formában levő fenti termék 5 g-ját (0,021 mól) 100 ml tionil-kloriddal és 0,3 ml dimetil-formamiddal 4 óráig visszafolyatás közben forraljuk.

A főlös tionil-kloridot lepároljuk és a maradék olajat acetonban oldjuk. Szilárd terméket kapunk.

3.6. 3-[1-{4-(hidroxi-metil)-piperidin-1-il}-prop-3-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-on

1,05 g (0,005 mól) fenti terméket 1,3 g (0,005 mól) α,α -difenil-piperidin-4-metanolt és 1 g nátrium-hidrogén-karbonátot 50 ml etanolban 5 óráig visszafolyatás közben forralunk.

Az ásványi termékeket leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot kloroformban oldjuk, a szerves fázist 1n nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A terméket szilikagéloszlopon kromatografiásan tisztítjuk. A terméket metil-etil-ketontól átkristályosítjuk. Olvadáspont = 190–192 °C.

4. példa

3-[3-{5-[bisz(4-fluor-fenil)-metilén]-1-piperidinil}-propil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-on

4.1. [1-(3-Amino-propil)-4-piperidinil]- α,α -bisz(4-fluor-fenil)metanol

E terméket a 2.2. pontban leírtak szerint állítjuk elő 18,2 g 3-[4-{bisz(4-fluor-fenil)-hidroximetil}-1-piperidinil]-propionitrilből kiindulva.

4.2. 3-[3-{4-[bisz(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-1-piperidinil}-propil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-on

E terméket a 4.1. pont szerint előállított vegyületből, a 2. példában (2.3.–2.5.) leírt eljárással állítjuk elő. Olvadáspont = 183–185 °C.

4.3. 1 g 3-[3-{4-[4-[bisz(4-fluor-fenil)-hidroximetil]-1-piperidinil]-propil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ont 50 ml 6n sósavoldatban oldjuk és 2 óráig visszafolyatás közben forraljuk.

A reakcióelegyet meglúgosítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szokásos kezelés után kapott terméket szilikagéloszlopon kromatografálva tisztítjuk. Kristályos cím szerinti terméket kapunk. Olvadáspont = 163–165 °C.

Táblázat

Vegy.	n	X	R ₁	(I) általános képlet		R ₄	O.p. (°C)
				R ₂	R ₃		
1	2	CH	H	H	OH	H	213-217
2	2	CH	H	H	H	H	228-229
3	3	CH	H	H	OH	H	190-192
4	3	CH	F	F	OH	H	183-185
5	3	CH	F	F	kötés		163-165
6	3	CH	F	H	OH	H	182-188
7	3	CH	Cl	F	OH	H	138
8	3	CH	CH ₃ O	F	OH	H	161-164
9	3	N	F	H	OH	H	140-144
10	4	N	F	H	OH	H	155

A vegyületekkel végrehajtott különböző farmakológiai próbák hisztamin- és szerotonin-antagonista hatásukat mutatják ki.

In vivo aktivitás: hisztaminnal vagy szerotinnal indukált gyulladás

A patkány egyik hátsó lábának talpába befecskendezett hisztamin (200 µg) vagy szerotonin (1 µg) ödémát okoz, melyet az injekció beadása után 1 óra múlva Ugo-Basile-féle higanyos pletizmométer (térfogatmérő eszköz) segítségével megmérünk.

Az 1% Tween-t tartalmazó desztillált vízben szuszpendált találmány szerinti vegyületeket orálisan alkalmazzuk (0,5 ml per 100 g) 1 órával a gyulladáskeltő szer beadása előtt.

Meghatározzuk az AD₄₀ értékeket (az ödéma térfogatát 40%-kal csökkentő dózisosok). A találmány szerinti vegyületek AD₄₀ értéke 0,5–5 mg/kg, ha gyulladáskeltő szerként hisztamint használunk. Egyes találmány szerinti vegyületek 0,2–2 mg/kg AD₄₀ dózisonál hatásosak, ha gyulladáskeltő szerként szerotonint alkalmazunk.

Így a találmány szerinti vegyületek allergia- és prurigo-ellenes szerekként használhatók légzési allergiák, mint ornyálkahártyagyulladás, szénanátha, bőralergiák, mint bőrgyulladások, csalánkiütések, szem-allergiák, Quincke-szindróma, különféle allergiás tünetek és asztma kezelésére.

A specifikusabban szerotonin-antagonista találmány szerinti vegyületek e mediátoranyag egyes nem kívánatos hatásainak leküzdésére alkalmazhatók perifériás vagy centrális szinten. Különösen alkalmasak migrén kezelésére.

Következésképpen a találmány magában foglalja mindazokat a gyógyszerkészítményeket, amelyek hatóanyagként a találmány szerinti vegyületeket és/vagy sóikat tartalmazzák az alkalmazásukhoz, különösen orális vagy parenterális alkalmazásokhoz, különösen orális vagy parenterális alkalmazáshoz szükséges segédanyagokkal együtt.

A vegyületek orálisan vagy parenterálisan adagolhatók.

A napi dózis 5–200 mg lehet.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – ahol

n = 2, 3 vagy 4, X jelentése = CH- csoport vagy nitrogénatom,

R₁ és R₂ egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatomot vagy C₁-C₄-alkoxycsoportot jelent,

R₃ hidrogénatomot vagy hidroxilcsoportot és R₄ hidrogénatomot jelent, vagy pedig

R₃ és R₄ együtt vegyértékkötést képez – előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

a) 1) egy (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol Y jelentése egy reakcióképes csoport – reagáltatunk, majd a képződött (IV) általános képletű vegyületet hidrazinnal reagáltatva egy (VI) általános képletű vegyülethez jutunk; vagy

2) egy (II) általános képletű vegyületet akrilónitrillel vagy Y-(CH₂)_{n-1}-CN általános képletű vegyülettel – ahol

Y jelentése a fenti –

reagáltatunk, majd a képződött (V) általános képletű vegyületet Raney-nikkel jelenlétében (VI) általános képletű vegyületté hidrogénezzük;

az 1) vagy 2) eljárás szerint előállított (VI) általános képletű vegyületet ezután 2-klór-3-nitropiridinnel reagáltatjuk etanolban, kálium-karbonát jelenlétében, majd a képződött (VII) általános képletű vegyületet (VIII) általános képletű vegyületté hidrogénezzük; végül a (VIII) általános képletű vegyületet karbamiddal, klór-etil-formiáttal vagy előnyösen etil-pirokarbonáttal reagáltatjuk toluolban és így (I) általános képletű vegyületet kapunk, vagy

b) egy (IX) általános képletű vegyületté észterezünk, amelyet ezután (XI) általános képletű vegyületté hidrogénezzük; az utóbbit karbamiddal reagáltatva egy (XIII) általános képletű alkohollá hidrolizálunk; az utóbbit (XIV) általános képletű alkoholszármazékká – ahol Y reakcióképes csoportot jelent – alakítjuk át, végül a (XIV) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyülettel reagáltatva az (I) általános képletű vegyületet állítjuk elő, majd kívánt esetben olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, ahol R₃ + R₄ együtt egy kémiai kötést jelent, R₃ hidroxilcsoport jelentésű (I) általános képletű vegyületekből savas kezeléssel vizet vonunk el. (Elsőbbsége: 1987.10.07.)

2. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – ahol

n = 2, 3 vagy 4,

X jelentése = CH- csoport vagy nitrogénatom, R₁ és R₂ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot jelent,

R₃ hidroxilcsoportot és

R₄ hidrogénatomot jelent – előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

a) 1) egy (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol Y jelentése egy reakcióképes csoport – reagáltatunk, majd a képződött (IV) általános képletű vegyülethez jutunk; vagy

2) egy (II) általános képletű vegyületet akrilónitrillel vagy Y-(CH₂)_{n-1}-CN általános képletű vegyülettel – ahol

Y jelentése a fenti –

reagáltatunk, majd a képződött (V) általános képletű vegyületet Raney-nikkel jelenlétében (VI) általános képletű vegyületté hidrogénezzük;

az 1) vagy 2) eljárás szerint előállított (VI) általános képletű vegyületet ezután 2-klór-3-nitropiridinnel reagáltatjuk etanolban, kálium-karbonát jelenlétében, majd a képződött (VII) általános képletű vegyületet (VIII) általános képletű vegyületté hidrogénezzük; végül a (VIII) általános képletű vegyületet karbamiddal, klór-etil-formiáttal, vagy előnyösen etil-pirokarbonáttal reagáltatjuk toluolban és így (I) általános képletű vegyületet kapunk, vagy

b) egy (IX) általános képletű vegyületet egy

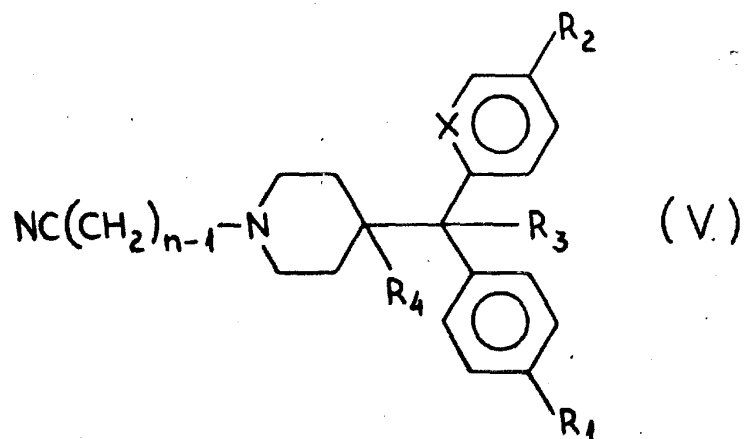
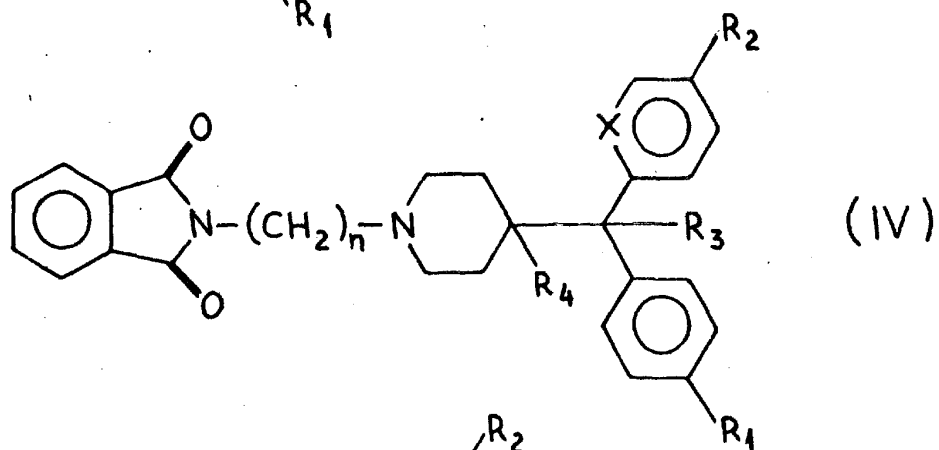
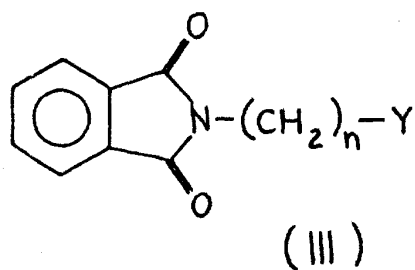
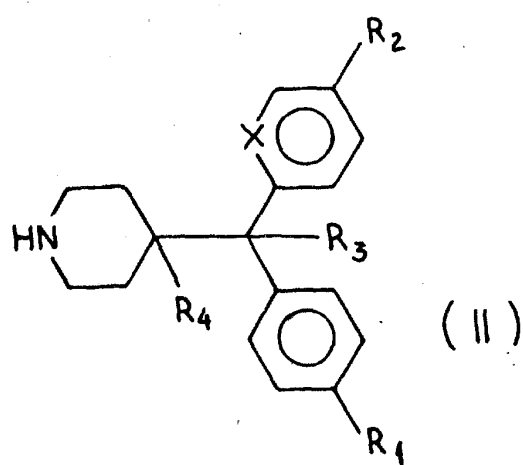
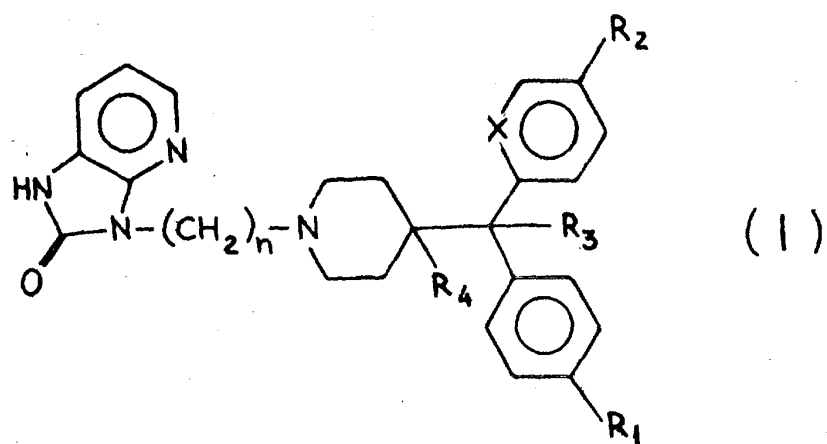
(X) általános képletű vegyületté észterezzük, amelyet azután (XI) általános képletű vegyületté hidrogénezünk; az utóbbit karbamiddal reagáltatva egy (XII) általános képletű alkoholszármazékká – ahol Y reakcióképes csoportot jelent – alakítjuk át, végül a (XIV) általános képletű vegyületet a (II) általános képletű vegyülettel reagáltatva az (I) általános képletű vegyületet állítjuk elő. (Elsőbbsége: 1986.10.08.)

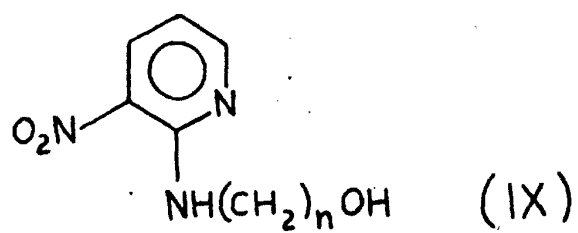
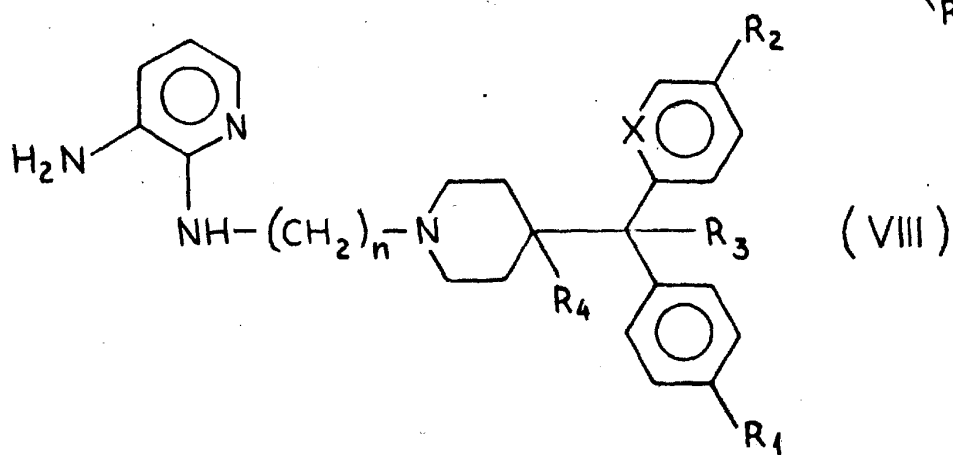
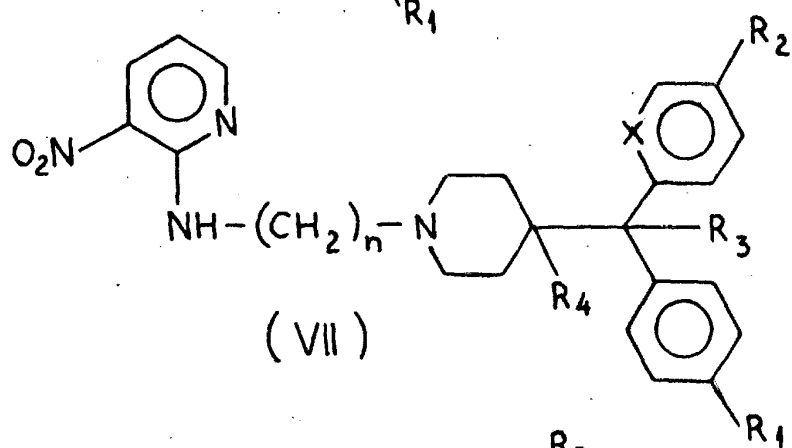
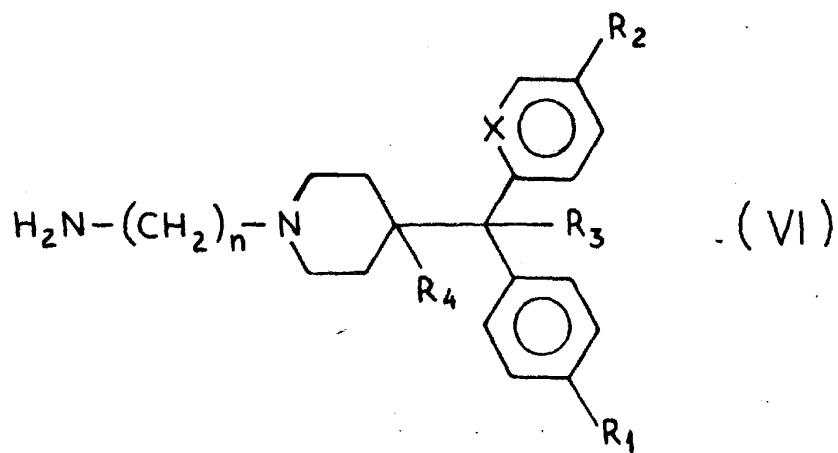
3. Eljárás allergiaellenes gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket – ahol n, X, R₁, R₂, R₃ és R₄ az 1.

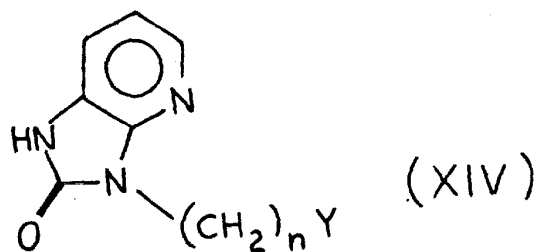
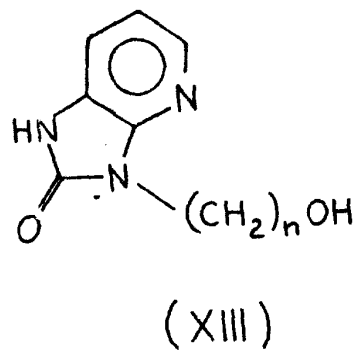
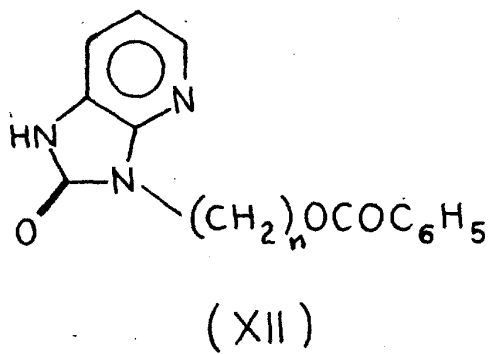
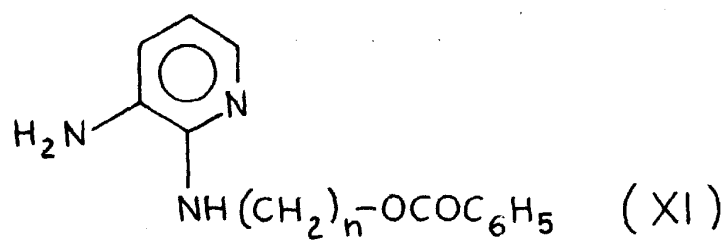
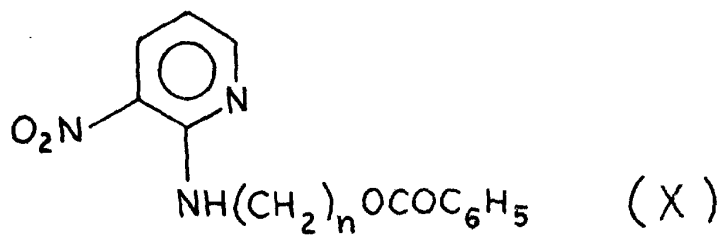
igénypontban megadott – a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1987.10.07.)

5 4. Eljárás allergiaellenes hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket – ahol n, X, R₁, R₂, R₃ és R₄ a 2. igénypontban megadott – a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1986.10.08.)

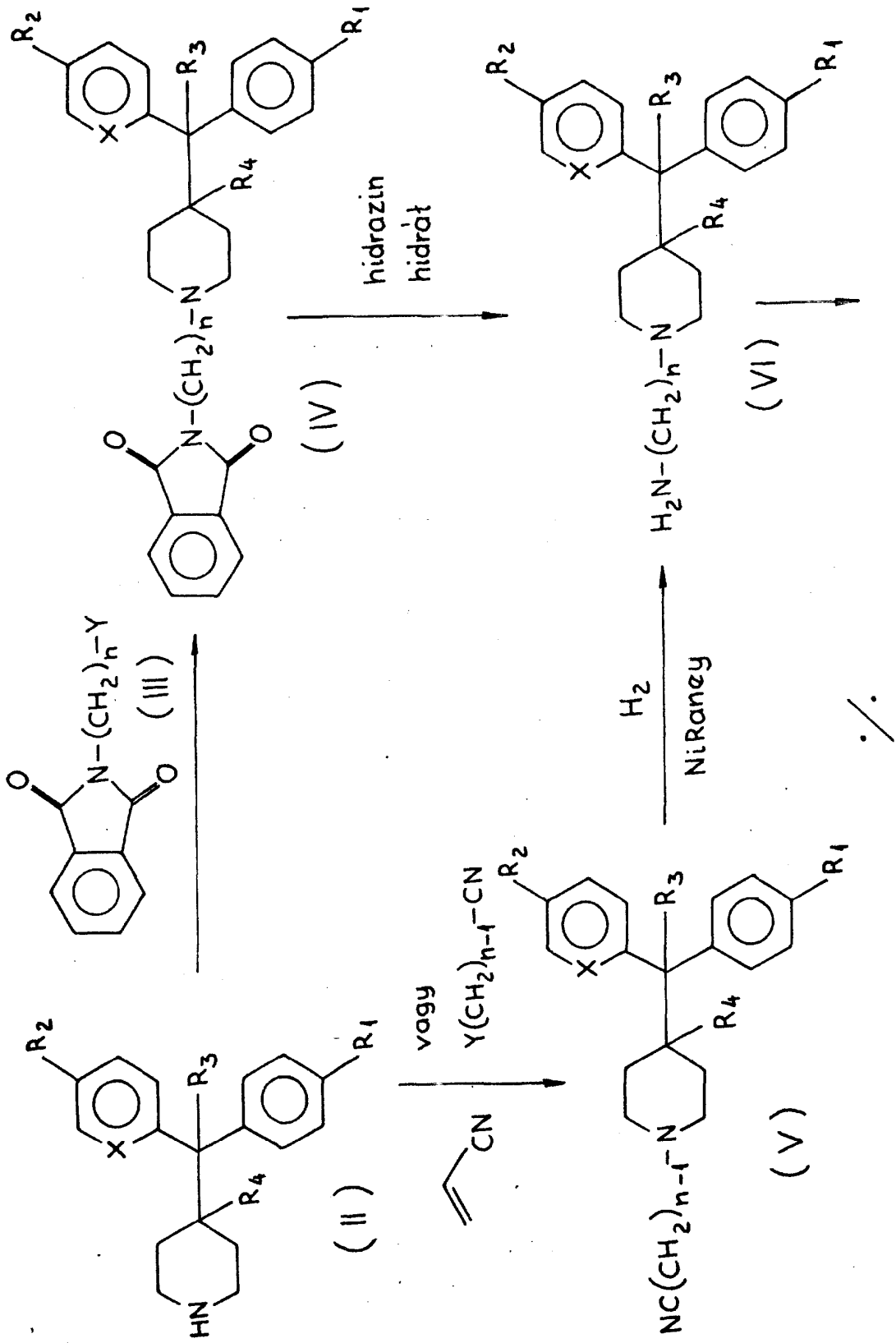
15



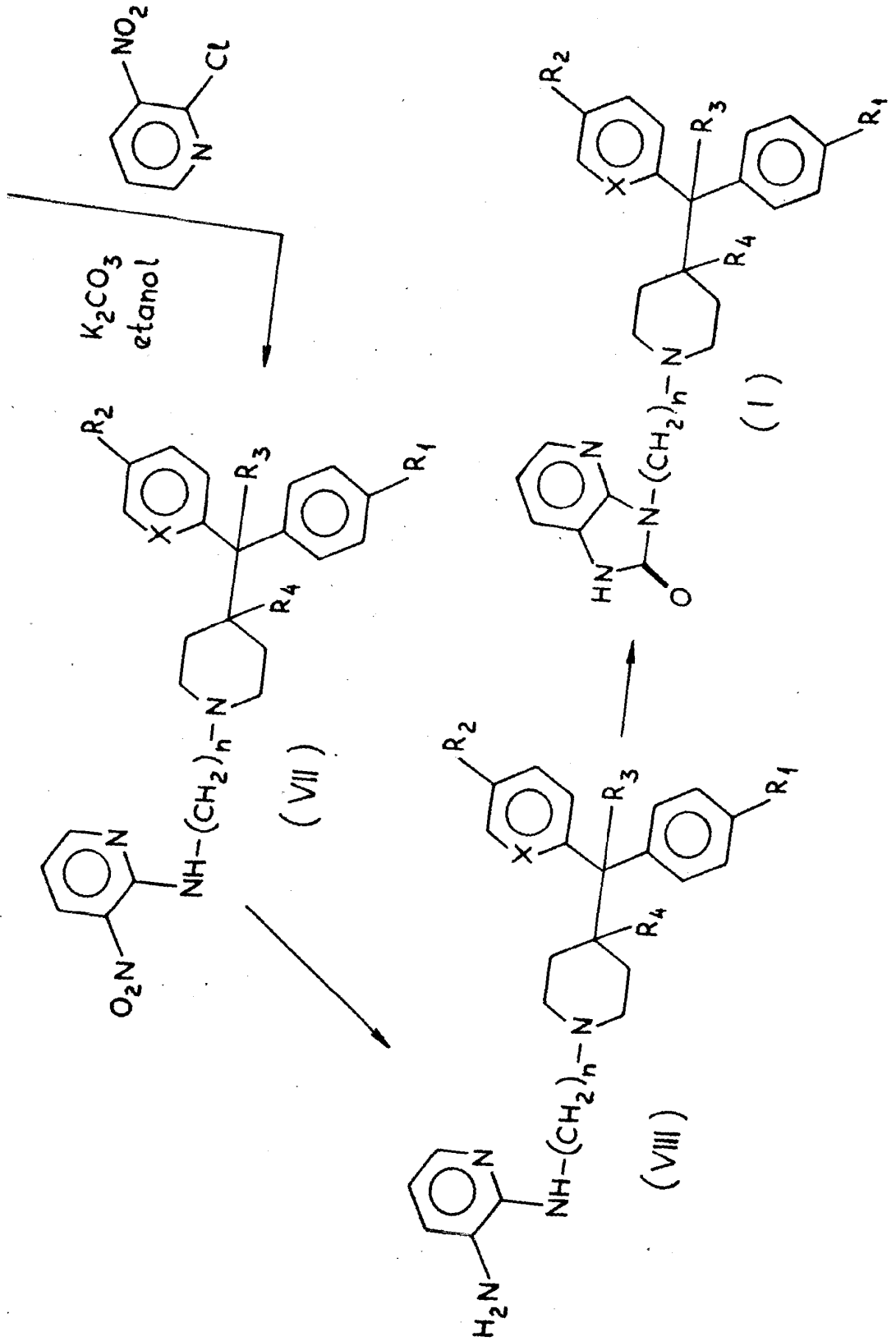




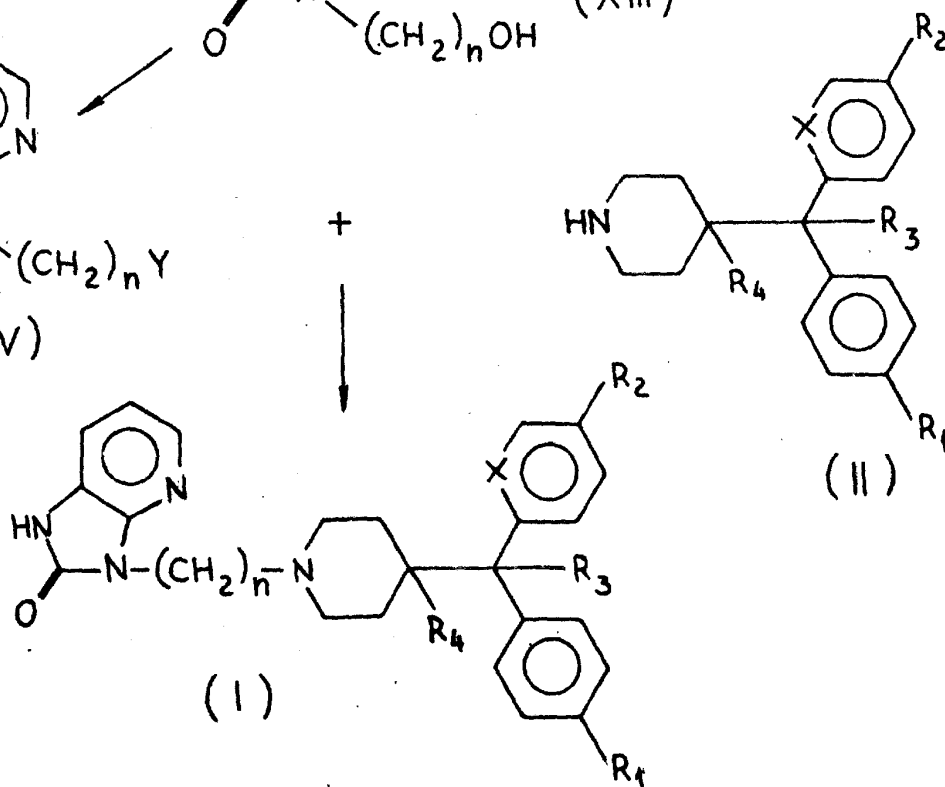
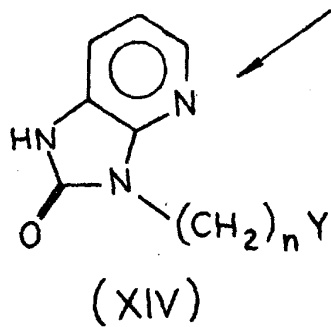
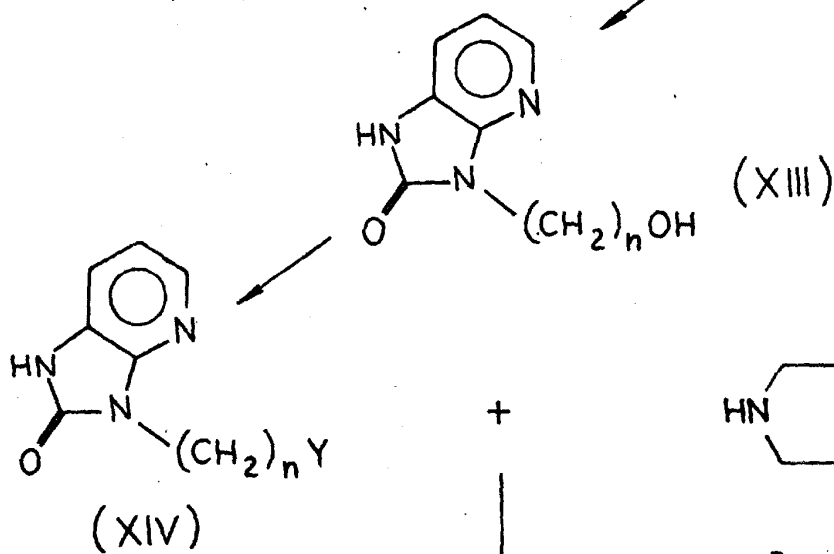
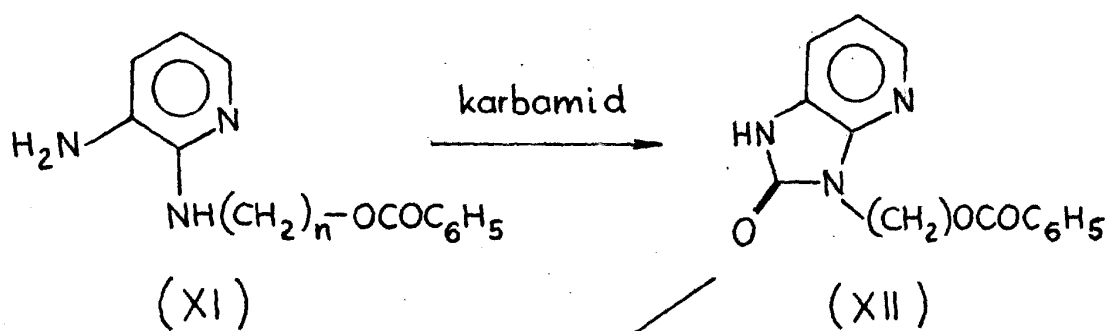
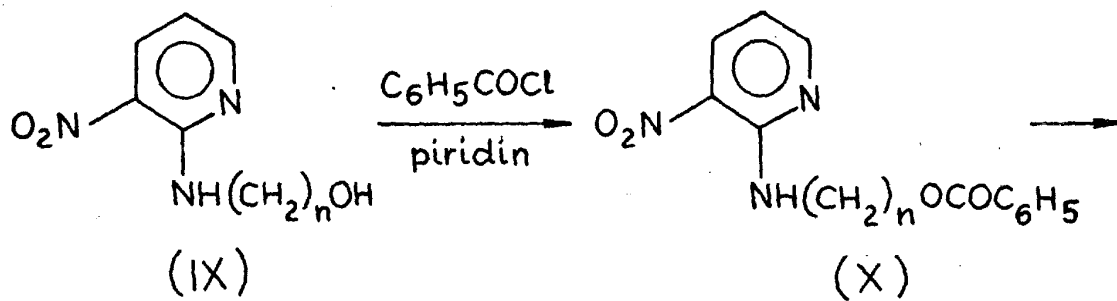
I. reakcióvázlat



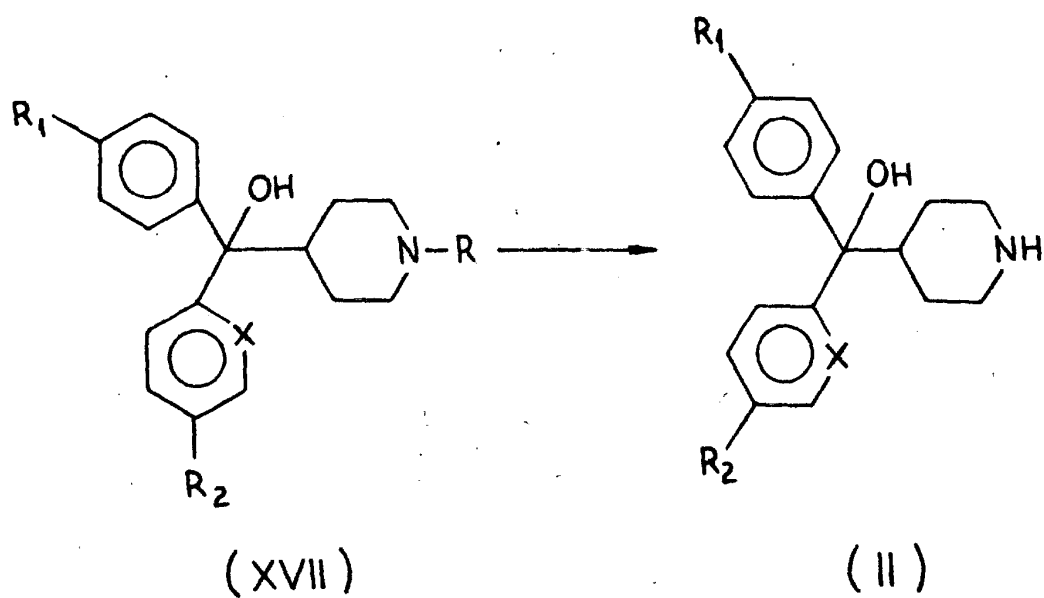
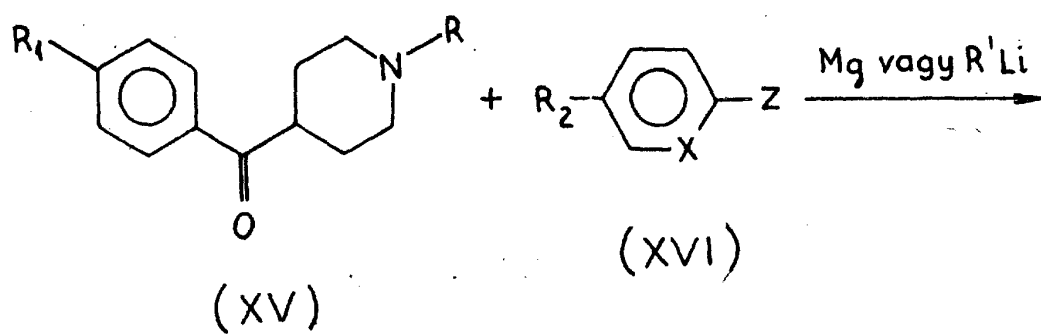
1. reakcióvázlat (folytatás)



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: Hímer Zoltán osztályvezető

UNITAS KÓDEX