



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **224 031**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 98 02272**

(22) A bejelentés napja: **1996. 04. 19.**

(40) A közzététel napja: **1999. 09. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2005. 05. 30.**

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 401/10**

A 61 K 31/415

C 07 D 403/10

C 07 D 405/10

C 07 D 409/10

C 07 D 417/10

C 07 D 521/00

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 96/01649

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9633191**

(30) Elsőbbségi adatok:

0460/95 **1995. 04. 21.** **DK**

0741/95 **1995. 06. 27.** **DK**

(72) Feltalálók:

Fukuda, Yoshimasa, Yokohama (JP);

Sasaki, Toshiro, Yokohama (JP);

Teuber, Lene, Vaerlose (DK);

Ushiroda, Osamu, Yokohama (JP);

Wätjen, Frank, Herlev (DK)

(73) Jogosult:

NeuroSearch A/S, Ballerup (DK)

(74) Képviselő:

**dr. Valyon Józsefné, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest**

(54) **Benzimidazolszármazékok és alkalmazásuk a GABAa receptorkomplex modulátoraiként**

(57) Kivonat

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik, valamint ezek oxidjai, ahol a képletben

R^3 jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

A, B és D mindegyike CH-csoportot jelent, vagy A,

B és D közül egynek vagy kettőnek a jelentése

nitrogénatom, és a többinek a jelentése

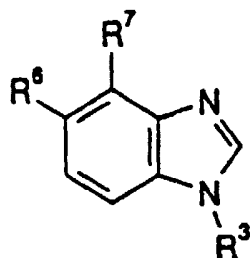
CH-csoport;

R^{11} jelentése fenil-, benzimidazolil-, tienil-, furanil-, imidazolil-, tiazolil-, piridil- vagy pirimidilcsoport, amelyek mindegyike egy vagy több, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, cikloalkil-, egyenes vagy el-

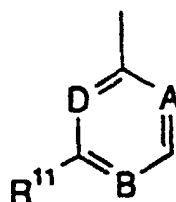
ágazó szénláncú alkoxi-, cikloalkoxicsoporttal, halogénatommal, CF_3 -, amino-, nitro-, ciano-, acil-amino-csoporttal szubsztituálva lehet; ahol acil jelentése $-(C=O)-H$, $-(C=O)-$ (egyenes vagy elágazó szénláncú alkil)- vagy $-(C=O)-$ (cikloalkil)-csoport;

R^6 és R^7 közül az egyiknek a jelentése hidrogénatom, míg a másiknak a jelentése $-CR'=NOR''$ általános képletű csoport, amelyben

R' jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú alkil- vagy cikloalkilcsoport; és



(I)



(a)

HU 224 031 B1

R" jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoport.

A találmány a fenti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítményekre is vonatkozik. E vegyületek és készítmények különösen olyan betegségek és/vagy kóros állapotok kezelésére alkalmazhatók,

amelyek a központi idegrendszer GABA_A receptor-komplexének a pozitív vagy negatív modulálásával igen érzékenyen befolyásolhatók. Ilyen betegségek és kóros állapotok például a szorongás, alvászavarok, memóriazavarok, epilepszia és más, konvulzív jellegű, kóros állapotok.

A találmány tárgya új benzimidazolszármazékok; e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények; valamint az új vegyületek alkalmazása gyógyszerek előállítására. Az új vegyületek a központi idegrendszer (CNS) olyan betegségeinek és kóros állapotainak a kezelésében alkalmazhatók, amelyek a GABA_A receptorkomplex modulálásával befolyásolhatók, ilyenek például a szorongás (anxietás), alvászavarok, memóriazavarok, valamint az epilepszia és más, konvulzív (görcsrel járó) megbetegedések.

A γ -amino-vajsav (GABA) receptorai – a GABA_A receptorok – az emlősök agyában leggyakrabban előforduló (legnagyobb számú) gátlóreceptorok. A GABA_A receptor szerkezeti szempontból makromolekuláris heteropentamer egységekből tevődik össze (α , β és γ/δ protein alegységek). A modern molekuláris biológia módszereinek felhasználásával az ilyen GABA_A receptorok számos altípusát írták le.

Minden egyes GABA_A receptorkomplex klorid-ion-csatornát tartalmaz, amely a klorid áramlását (fluxusát) szabályozza az idegsejt membránján keresztül; a receptorkomplex továbbá több felismerési helyet tartalmaz kisméretű modulátor molekulák, így benzodiazepinek, barbiturátok, pikrotoxin és bizonyos szteroidok számára. Ha a GABA a receptorával kölcsönhatásba lép, akkor az ioncsatorna megnyílik, a klorid beáramlása fokozódik, a membrán hiperpolarizálódik, és a sejt az ingerlőstimulusokkal szemben kevésbé válasz képessé válik. Ez a GABA indukálta ionáram különböző hatóanyagokkal szabályozható, közöttük olyan hatóanyagokkal, amelyek a benzodiazepinreceptorral vagy felismerési hellyel kölcsönhatásba lépnek.

Olyan hatóanyagok, amelyek a GABA_A receptor-komplexen lévő modulátor helyekhez kötődnek, vagy azokkal kölcsönhatásba lépnek; vagy erősítik a GABA hatását, azaz pozitív receptormoduláló hatást fejtenek ki (agonisták, perciális agonisták); vagy gyengítik a GABA hatását, azaz a receptort negatívan modulálják (inverz agonisták, parciális inverz agonisták); vagy kompetitív blokk útján gátolhatják mind az agonisták, mind az inverz agonisták hatását (antagonisták vagy intrinszik aktivitás nélküli ligandumok).

Az agonisták általában izomrelaxáns, hipnotikus, szedatív, szorongásoldó (anxiolitikus) és/vagy antikonvulzív (görcsgátló) hatásokat váltanak ki; míg az inverz agonisták prokonvulzív („előgörcskeltő”), részegség eleni és szorongásokozó (anxiogén) hatásokat keltenek. A parciális agonistákra jellemző az anxiolitikus (szorongásoldó) hatás, azonban csökkent izomrelaxáns, hipnotikus és szedatív hatásokkal kísérve, míg a parciális

inverz agonistákat a felismerést javító (fokozó) hatásuk alapján tartják alkalmazhatónak.

Az utóbbi három évtizedben a benzodiazepinreceptorok iránti affinitással rendelkező, különböző vegyület-sorozatokhoz tartozó számos anyagot szintetizáltak. Azonban, jóllehet a benzodiazepin-receptorhelyeket még mindig nagyon vonzó biológiai helyeknek tekintik a CNS befolyásolására, különböző betegségek és zavarok kezelésére, mégis csaknem valamennyi ezen receptorhelyekre ható, előzőleg szintetizált vegyület a klinikai fejlesztés stádiumában elfogadhatatlan mellékhatások következtében kudarcot vallott.

Az EP-A-616807 számú közzétett szabadalmi jelentésben benzimidazolszármazékokat és gyógyászati szempontból elfogadható sóit ismertetnek, amelyek a központi idegrendszer kóros állapotainak, betegségeinek vagy zavarainak, és különösen görcsös állapotok, szorongás, alvászavarok és memóriazavarok kezelésére használhatók.

A találmány egyik célja olyan új benzimidazol-vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik kifejlesztése, amelyek a központi idegrendszer betegségeinek, zavarainak és kóros állapotainak a kezelésében alkalmazhatók, közelebbről olyan betegségekből, amelyek a GABA_A receptorkomplex modulálásával, különösen a GABA_A receptorkomplex pozitív modulálásával befolyásolhatók.

A találmánynak egy további célja olyan gyógyászati készítmények kidolgozása, amelyek a fenti célok megvalósításában alkalmazható új benzimidazolszármazékokat tartalmazzák. A találmánynak egy még további célja új kezelési eljárás biztosítása az új benzimidazol-vegyületek alkalmazásával.

A találmány célkitűzését az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik, valamint oxidjaik kidolgozásával értük el, ahol a képletben

R^3 jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

A, B és D mindegyike CH-csoportot jelent, vagy A, B és D közül egynek vagy kettőnek a jelentése nitrogénatom, és a többinek a jelentése CH-csoport;

R^{11} jelentése fenil-, benzimidazolil-, tienil-, furanil-, imidazolil-, tiazolil-, piridil- vagy pirimidilcsoport, amelyek mindegyike egy vagy több, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–8 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil-, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–8 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxicsoporttal, halogénatommal, CF₃-, amino-, nitro-, ciano-, acil-amino-csoporttal szubsztituálva lehet;

ahol acil jelentése $-(C=O)-H$, $-(C=O)$ -(egyenes vagy elágazó szénláncú 1–8 szénatomos alkil)- vagy $-(C=O)$ -(3–7 szénatomos cikloalkil)-csoport;

R^6 és R^7 közül az egyiknek a jelentése hidrogénatom, míg a másiknak a jelentése $-CR'=NOR$ általános képletű csoport, amelyben

R' jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1–8 szénatomos alkil- vagy 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport; és

R'' jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–8 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport.

A találmány olyan új benzimidazolszármazékokat nyújt, amelyek a $GABA_A$ receptorkomplex benzodiazepinreceptorával lépnek kölcsönhatásba, A találmány szerinti vegyületek a $GABA_A$ receptorkomplex értékes modulátorai.

A találmány tárgya továbbá a fenti vegyületek körébe tartozó következő vegyületek:

1-[3-(3-furanil)-fenil]-5-formil-benzimidazol-O-metil-oxim,

5-acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim,

5-acetil-1-[3-(1-imidazolil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim,

5-acetil-1-[3-(1-imidazolil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim,

5-acetil-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim,

valamint azok gyógyászati szempontból elfogadható sói és oxidjai;

gyógyászati készítmény, amely egy fentiek szerinti vegyület, vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának vagy oxidjának hatásos mennyiségét legalább egy, gyógyászati szempontból elfogadható vívőanyaggal vagy hígítószerrel együtt tartalmazza;

egy fentiek szerinti vegyület alkalmazása az élő állati szervezet – beleértve az emberi szervezetet is – kóros állapotának vagy betegségének kezelésére alkalmazható gyógyszer előállítására, amely betegség vagy kóros állapot a központi idegrendszer $GABA_A$ receptorkomplexének a modulálásával befolyásolható;

egy fentiek szerinti vegyület alkalmazása az élő állati szervezet – beleértve az emberi szervezetet is – betegségének vagy kóros állapotának a kezelésére alkalmazható gyógyszer előállítására, amely betegség vagy kóros állapot a központi idegrendszer $GABA_A$ receptorkomplexének pozitív modulálásával befolyásolható; és

egy fentiek szerinti vegyület alkalmazása betegségként vagy kóros állapotként szorongás, alvászavarok, memóriazavarok, epilepszia vagy más konvulzív megbetegedés kezelésére alkalmazható gyógyszer előállítására.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk élő állati szervezet – beleértve az emberi szervezetet is – betegségének vagy kóros állapotának a kezelésére, amely betegség vagy kóros állapot a központi idegrendszer $GABA_A$ receptorkomplexének a modulálásával befolyásolható; s amely kezelés abban áll, hogy

egy ilyen kezelésre szoruló, élő állati szervezetbe, így az emberi szervezetbe, egy ilyen vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

Az ilyen eljárásban a $GABA_A$ receptorkomplex pozitív modulálásával befolyásolható betegséget vagy kóros állapotot kezelünk.

Különösen szorongást, alvászavarokat, memóriazavarokat, epilepsziát vagy más konvulzív megbetegedést kezelünk.

A hatóanyagot gyógyászati készítmény alakjában adagoljuk, amelyben a hatóanyag egy gyógyászati szempontból elfogadható vívőanyaggal vagy hígítószerrel együtt van jelen.

A halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

Az alkilcsoport jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–8 szénatomos vagy 3–7 szénatomos gyűrűs alkilcsoport, például (azonban korlátozás nélkül): metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, t-butil-, pentil-, hexil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport; előnyös a metil-, etil-, propil-, izopropil- és t-butil-csoport.

Az alkoxycsoport O-alkil-csoportot jelent, amelynek alkilrésze a fentiekben definiált.

Az acilcsoport $-(C=O)-H$ vagy $-(C=O)$ -alkil-csoport, ahol az alkilcsoport a fentiek szerint definiált.

Acil-amino-csoporton acil-NH- csoportot értünk, ahol az acilcsoport a fentiek szerint definiált.

Az aminocsoport fogalmán $-NH_2$ vagy $-NH$ -alkil- vagy $-N(alkil)_2$ összetételű csoportot értünk, ahol az alkilcsoport a fentiek szerint definiált.

A monociklusos heteroarilcsoport 5 vagy 6 tagú, heterociklusos monociklusos csoport. Ilyen monociklusos heteroarilcsoportok közé tartoznak például az oxazol-2-il-, oxazol-4-il-, oxazol-5-il-, izoxazol-3-il-, izoxazol-4-il-, izoxazol-5-il-, tiazol-2-il-, tiazol-4-il-, tiazol-5-il-, izotiazol-3-il-, izotiazol-4-il-, izotiazol-5-il-, 1,2,4-oxadiazol-3-il-, 1,2,4-oxadiazol-5-il-, 1,2,4-tiadiazol-3-il-, 1,2,4-tiadiazol-5-il-, 1,2,5-oxadiazol-3-il-, 1,2,5-oxadiazol-4-il-, 1,2,5-tiadiazol-3-il-, 1,2,5-tiadiazol-4-il-, 1-imidazolil-, 2-imidazolil-, 4-imidazolil-, 1-pirrolil-, 2-pirrolil-, 3-pirrolil-, 2-furanil-, 3-furanil-, 2-tienil-, 3-tienil-, 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-, 2-pirimidinil-, 4-pirimidinil-, 5-pirimidinil-, 3-piridazinil-, 4-piridazinil-, 2-pirazinil-, 1-pirazolil-, 3-pirazolil- és 4-pirazolilcsoport.

A gyógyászati szempontból elfogadható addíciósók közé tartoznak szervetlen és szerves savakkal kialakított sók, például a hidroklorid, hidrobromid, foszfát, nitrát, perklorát, szulfát, citrát, laktát, tartarát, maleát, fumarát, mandelát, benzoát, aszkorbát, cinnamát, benzolszulfonát, metánszulfonát, sztearát, szukcinát, glutamát, glikolát, p-toluolszulfonát, formiát, malonát, naltalin-2-szulfonát, szalicilát és acetát.

Más savak, például oxálsav – bár önmagukban nem alkalmasak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciósók előállítására – felhasználhatók közbelső termékeként a találmány szerinti vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciósók kinyerésében. Az ilyen sók a szakterületen jól ismert eljárásokkal állíthatók elő.

Továbbá, a találmány szerinti vegyületek nem szolvatált vagy szolvatált alakokban is lehetnek gyógyászati szempontból elfogadható oldószerekkel, például vízzel vagy etanollal; a találmány céljainak szempontjából a szolvatált formákat a nem szolvatált formákkal általában egyenértékűnek tekintjük.

Egyes találmány szerinti vegyületek (+), valamint (-) alakokban és racém formákban léteznek. A racém formák ismert eljárásokkal, például optikailag aktív savakkal képzett diasztereomer sóik elkülönítésével, majd az optikailag aktív aminvegyület bázissal történő felszabadításával rezolválhatók az optikai antipódokká. A racemátok rezolválásának egy másik módszere szerint úgy járunk el, hogy optikailag aktív mátrixon kromatográfiát végzünk. A találmány szerinti racém vegyületek így optikai antipódjaikká rezolválhatók, például d- vagy l-sóik (tartarátjaik, mandelátjaik vagy kámforszulfonátjaik) frakcionált kristályosítása útján. A találmány szerinti vegyületek továbbá diasztereomer amidjaik képzése útján is rezolválhatók úgy, hogy a találmány szerinti vegyületeket egy optikailag aktív, aktivált karbonsavval, például a (+)- vagy (-)-fenil-alaninból, (+)- vagy (-)-fenil-glicinből, (+)- vagy (-)-kamfánsavból eredő, aktivált karbonsavval reagáltatjuk; vagy a találmány szerinti vegyületeket optikailag aktív klór-formiáttal reagáltatva diasztereomer karbamátok kialakításával járunk el.

Az optikai izomerek rezolválására más módszereket is alkalmazhatunk, amelyek a szakterületen jártas egyén számára ismertek, és a szakterület átlagos ismerője számára világossá válnak. Az ilyen módszerek részletes tárgyalása J. Jaques és munkatársai munkájában található: „Enantiomers, Racemates and Resolutions”, John Wiley and Sons, New York (1981).

Mivel a találmány szerinti vegyületek oximok, azért két alakban, Z- és E-formában lehetnek a szubsztituenseknek a C=N-kötés körüli elrendeződésétől függően. A találmány a találmány szerinti vegyületeknek mind a Z-, mind E-formáira, valamint azok keverékeire is vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek számos úton előállíthatók.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható származékaik bármely, a hasonló szerkezetű vegyületek előállítására a szakterületen ismert eljárással és az alább következő, reprezentatív példákban szemléltetett módon előállíthatók.

Az 1a., 1b., 2., 3. és 4. ábrák szemléltetik azon találmány szerinti vegyületek előállításának módszereit, ahol R⁶ jelentése valamilyen oxim, és R⁷ hidrogénatomot jelent. Analóg módon szintetizálhatók a találmány szerinti olyan vegyületek, ahol R⁷ oximot, és R⁶ hidrogénatomot jelent.

A szabadalmi bejelentésünkben leírt eljárások kiindulóanyagai ismertek, vagy ismert eljárások útján kereskedelembe beszerezhető vegyszerekből előállíthatók.

Az itt leírt reakciók termékei a szokásos módszerekkel (eszközökkel), így például extrakcióval, kristályosítással, desztillációval és kromatográfiával izolálhatók.

A 4-amino-vajsav (GABA) a legfontosabb gátlóhatású neurotranszmitter; kimutatták, hogy hatását mind a központi, mind a perifériás idegrendszeren át fejtí ki. Jelenleg a GABA receptorok két típusa ismert: a GABA_A és GABA_B receptorok. Újabb molekuláris biológiai kutatások igazolták, hogy a GABA_A receptorok számos „szubreceptorra” (receptoraltípusra) osztályozhatók bizonyos benzodiazepinreceptor-ligandumokkal megfigyelt, szelektív vagy parciális farmakológiai hatásokkal megegyezően; ellentétben a klasszikus benzodiazepinreceptor-ligandumok – például diazepam – esetében megfigyelt, nonszelektív hatásokkal. A GABA receptorok aktiválása a membránpotenciál változásához (hiperpolarizációjához) vezet. A GABA_A receptorok a kapcsolatos és integrált kloridcsatorna útján a klorid beáramlásával kapcsolatosak; míg a GABA_A receptor aktiválása közvetett úton változtatja meg a kálium- és kalciumcsatornákat, valamint módosítja a második üzenetvivő („messenger”) termelődését. A GABA_A felismerési helyeit GABA, muscimol és például izoguvacin képes aktiválni, azonban GABA_A agonisták, mint például a baklofen, erre az aktiválásra nem képesek. A GABA_A moduláló felismerési helye a benzodiazepin-receptorhelyeken ³H-flunitrazepámmal radioaktívan, szelektíven jelezhető. Ennek alapján a benzodiazepin receptorhelyei különböző, potenciális ligandumainak affinitása a benzodiazepin-receptorhelyek iránt kiértékelhető a vizsgálati vegyületek aktivitásával a ³H-flunitrazepam leszorításában.

Szövetkészítmény

A szövetkészítményeket 0–4 °C-on létesítjük, ha erre vonatkozó más megjegyzést nem teszünk. 150–200 g testtömegű, hím Wistar-patkányok agykérgét 5–10 másodpercig 20 ml Tris-HCl-ban (30 millimoláris, pH=7,4) Ultra-Turrax homogenizálóberendezés alkalmazásával homogenizáljuk. A szuszpenziót 27 000 g sebességgel 15 percig centrifugáljuk, és a pelletet pufferoldattal háromszor mossuk (27 000 g sebességgel 10 percig centrifugáljuk). A kimosott pelletet 20 ml pufferoldattal homogenizáljuk, és 37 °C-on vízfürdőn 30 percig inkubáljuk az endogén GABA eltávolítására, majd 10 percig 27 000 g-vel centrifugáljuk. Ezután a pelletet pufferben homogenizáljuk, és 10 percig 27 000 g-vel centrifugáljuk. A végső pelletet ismét 30 ml pufferben szuszpendáljuk, a készítményt fagyaszttjuk, és –20 °C hőmérsékleten tároljuk.

Mérés

A membránkészítményt felengedni hagyjuk, majd 10 percig 2 °C hőmérsékleten 27 000 g-vel centrifugáljuk. A pelletet kétszer mossuk 20 ml 50 millimoláris Tris-citráttal (pH=7,1) Ultra-Turrax homogenizálóban, majd 10 percig 27 000 g-vel centrifugáljuk. A végső pelletet 50 millimoláris Tris-citrátban (pH=7,1) reszuszpendáljuk (1 g eredeti szövetre 500 ml pufferoldatot veszünk), s így alkalmazzuk a kötési kísérletben. 0,5 ml-es szövetaliquotokat adunk 25 µl vizsgálati oldathoz, és 25 µl [³H]-flunitrazepam-oldathoz (röviden: FNM) (1 nanomoláris végkoncentrációban), elkeverjük, és 40 percig 2 °C-on inkubáljuk. A nonspecifikus kötést klonazepámmal határozzuk meg (1 mikromoláris

végkoncentrációban). Inkubálás után a mintákhoz 5 ml jéghideg pufferoldatot adunk, közvetlenül Whatman/GF/C üvegrostsűrőkre öntjük szívás közben, és azonnal mossuk 5 ml jéghideg pufferoldattal. A szűrőkön maradó radioaktivitás mennyiségét a szokásos módon, folyadékszintillációs számlálással határozzuk meg. A specifikus kötés az összes kötés és a nonspecifikus kötés különbsége.

A teszt értékét mint IC_{50} -értéket számítjuk ki (a vizsgálati anyag azon nanomoláris koncentrációja, amely a [3H]-FNM specifikus kötődését 50%-ban gátolja).

A találmány szerinti, kiválasztott vegyületek vizsgálata során kapott teszteredmények az alábbi táblázatban láthatók.

Táblázat

Tesztvegyület	IC_{50} (nM)
1-[3-(3-Furanil)-fenil]-5-formil-benzimidazol-O-metil-oxim	1,5
5-Acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim	1,4
5-Acetil-1-[3-(1-imidazolil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim	0,6
5-Acetil-1-[3-(1-imidazolil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim	1,2
5-Acetil-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim	1,7

Jóllehet terápiás alkalmazás céljára egy találmány szerinti vegyület pusztán vegyszerként is adagolható, előnyös a hatásos komponens (hatóanyag) alkalmazása gyógyászati készítmény alakjában.

Ennek alapján a találmány gyógyászati készítménnyel is szolgál, amely egy találmány szerinti vegyületet, vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját vagy származékát egy vagy több, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal együtt, és adott esetben más terápiás hatású és/vagy profilaktikus hatású komponensekkel együtt tartalmazza. A vivőanyagoknak „elfogadhatóknak” kell lenniük olyan értelemben, hogy a készítmény többi komponensével összeegyeztethetők (kompatibilisak), és a készítmény befogadása számára nem károsak.

A gyógyászati készítmények közé tartoznak az orális, rektális, nazális, topikus (köztük szájüregi és szublingvális), vaginális vagy parenterális (köztük intramuszkuláris, szubkután és intravénás) adagolásra alkalmas, vagy belégzéssel (inhalálással) vagy befúvatással adagolható készítmények.

A találmány szerinti vegyületek a szokásos segédanyaggal, vivőanyaggal vagy hígítószerrel együtt gyógyászati készítményekké és adagolási egységekké formálhatók, és ebben a formában alkalmazhatók mint szilárd készítmények (amilyenek a tabletták vagy töltött kapszulák); vagy folyadék formában, így oldatok, szuszpenziók, emulziók, elixírek vagy ezekkel töltött kapszulák alakjában (amelyek valamennyien orálisan alkalmazhatók); végbélkúpok alakjában rektális adagolás céljára; vagy steril injekciós oldatok alakjában pa-

rearterális alkalmazásra (beleértve a szubkután adagolást is). Az ilyen gyógyászati készítmények és adagolási egységformák a szokásos komponenseket tartalmazhatják a szokásos arányokban, további hatásos vegyületek hozzáadása nélkül vagy hozzáadásával; és az ilyen adagolási egységformák a hatásos komponens bármilyen alkalmas, hatásos mennyiségét tartalmazhatják a célzott, alkalmazni kívánt adagolási tartomány figyelembevételével. A tablettánként 1 mg hatásos komponenst, vagy szélesebb értelemben, 0,01–100 mg hatásos komponenst tartalmazó készítmények megfelelő, reprezentatív adagolási egységformák.

A találmány szerinti vegyületek az orális és parenterális adagolási formák nagy változatosságában adagolhatók. A szakterületen jártas egyén számára nyilvánvaló, hogy az alábbi adagolási formák aktív komponensként a találmány szerinti vegyületet vagy a találmány szerinti vegyület gyógyászati szempontból elfogadható sóját tartalmazhatják.

A találmány szerinti vegyületekből gyógyászati készítmények kialakítására alkalmazható, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagok szilárdak vagy folyékonyak lehetnek. Szilárd készítmények például a porok, tabletták, pilulák, kapszulák, tasakok, végbélkúpok és diszpergálható szemcsék. A szilárd vivőanyag lehet egy vagy több anyag, amely egyszerűsített hígítószer, aromatizálószer, szolubilizálószer, csúsztatószer, szuszpendálószer, kötőanyag, tartósítószer, a tabletták szétesését elősegítő szer; vagy kapszulálóanyag szerepét is játszhatja.

A porkészítményekben a vivőanyag finom eloszlású, szilárd anyag, amely a finom eloszlású hatásos komponenssel keveréket alkot.

Tabletták előállításakor a hatásos komponenst a szükséges kötőképességgel rendelkező vivőanyaggal megfelelő arányban összekeverjük, majd a kívánt alakra és méretre tömörítjük.

A porok és tabletták a hatásos vegyületet előnyösen 1%-tól körülbelül 70%-ig terjedő mennyiségben tartalmazzák. Megfelelő vivőanyag a magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakanta, metil-cellulóz, (karboxi-metil)-cellulóz-nátrium, alacsony olvadáspontú viasz és kakaóvaj. A „készítmény” fogalmát úgy értelmezzük, hogy magában foglalja a hatásos vegyületkapszuláló anyaggal, mint vivőanyaggal kialakított formáját, s így kapszulát nyerünk, ahol a hatásos komponens más vivőanyagokkal vagy vivőanyagok nélkül olyan vivőanyaggal van körülvéve, amely keverékben van a hatásos komponenssel. Hasonlóképpen az ostyák és gyógycukorkák is idetartoznak (alkalmazhatók). A tabletták, porok, kapszulák, pilulák, ostyák és gyógycukorkák orális adagolásra alkalmas, szilárd gyógyszerformákként alkalmazhatók.

Végbélkúpok készítése céljából alacsony olvadáspontú viaszt, például zsírsav-gliceridek keverékét vagy kakaóvaját megolvasztunk, és a hatásos komponenst abban keveréssel homogenizáljuk, majd a homogén keverék olvadékát megfelelő méretű öntőformákba öntjük, kihűlni hagyjuk, s így szilárd terméket kapunk.

A hüvelyen át (vaginálisan) adagolható készítmények pesszárium, tampon, kenőcs, gél, paszta, hab vagy permet alakjában lehetnek, amelyek a hatásos komponensen kívül a szakterületen ismert, megfelelő vívőanyagokat tartalmaznak.

A folyékony készítmények közé tartoznak az oldatok, szuszpenziók és emulziók, például vízzel, vagy víz és propilénglikol keverékével készült oldatok. A parenterális injekciók céljára alkalmas, folyékony készítményeket oldatok, így vizes, polietilénglikolos oldatok formájában alakíthatjuk ki.

A találmány szerinti vegyületek ezek alapján a parenterális adagolás céljára (például injekciós célra, így boluszinjekció vagy folyamatos infúzió céljára) alakíthatók, és adagolási egység formájában ampullákban, előre töltött injekciós fecskendők formájában, kis térfogatú infúzió formájában vagy több dózist tartalmazó konténerekben (hozzáadott tartósítószerrel együtt) szerelhetők ki. Így a készítmények formája szuszpenzió, oldat, emulzió, olajos vagy vizes vívőanyaggal, amelyek a kialakításhoz szükséges szuszpendáló-, stabilizáló- és/vagy diszpergálószeret tartalmazhatnak. Egy más kikészítési forma szerint a hatásos komponens por formában is lehet, amelyet egy oldat liofilizálásával kapott steril, szilárd termék aszeptikus izolálásával nyerünk, majd az oldatformát felhasználás előtt megfelelő vívőanyaggal, például steril, pirogénmentes vízzel helyreállítjuk.

Orális alkalmazásra megfelelő vizes oldatok úgy állíthatók elő, hogy a hatásos komponens vízben oldjuk, és a célnak megfelelő színezékeket, aromatizálószeret, stabilizáló- és sűrítőszeret adunk hozzá, kívánalom szerint.

Orális alkalmazásra megfelelő, vizes szuszpenziók úgy készíthetők, hogy a finom eloszlású, hatásos komponens valamilyen viszkózus anyaggal, például természetes vagy szintetikus eredetű mézgákkal, gyantákkal, metil-cellulózzal, (karboxi-metil)-cellulóz-nátriummal együtt vízben diszpergáljuk.

A szilárd készítmények közé tartoznak olyan szilárd gyógyszerformák is, amelyek – felhasználásuk előtt rövid idővel – orális adagolásra alkalmas, folyékony készítményekké alakíthatók. Ilyen folyékony formák például oldatok, szuszpenziók vagy emulziók lehetnek. Ezek a készítmények a hatásos komponensen kívül színező-, aromatizáló-, stabilizálószeret, puffereket, természetes és mesterséges eredetű edesítőszeret, diszpergáló-, sűrítő-, szolubilizálószeret tartalmazhatnak.

Az epidermiszre irányuló topikus adagolás céljára a találmány szerinti vegyületek kenőcsök, krémek, öblítőoldatok vagy transzdermális tapaszok alakjában alakíthatók ki. A kenőcsöket és krémeket például vizes vagy olajos bázis segítségével alakíthatjuk ki, megfelelő sűrítő- és/vagy gélesítőszer hozzáadásával. Az öblítőoldatokat vizes vagy olajos alapanyaggal készíthetjük ki, ezek általában egy vagy több emulgeáló-, stabilizáló-, diszpergáló-, szuszpendáló-, sűrítő- vagy színezőszert is tartalmazhatnak.

A szájban végzett helyi adagolásra alkalmazható készítmények például a gyögcukorkák, amelyek a hatásos komponens izetett alapanyagban, általában szacha-

róban és akác- vagy tragakantamérgában tartalmaznak; a pasztillák, amelyek a hatásos komponens inert alapanyagban, például zselatinban vagy glicerinnben, vagy szacharózból és akácmérgében tartalmazzák; valamint a szájöblítő oldatok, amelyek a hatásos komponens megfelelő folyékony vívőanyagban tartalmazzák.

Oldatok vagy szuszpenziók az orrüregbe közvetlenül, a szokásos eszközökkel – például csepegtetővel, pipettával vagy permet formában – adagolhatók. A készítmények egyszeri vagy több dózist tartalmazó alakban formulálhatók. A csepegtető és pipetta esetében a beteg a megfelelő, előre meghatározott térfogatú oldatot vagy szuszpenziót önmaga adagolhatja. Permet alkalmazása során mért dózist kibocsátó, atomizáló permetpumpát alkalmazhatunk.

A légzőcsatornába adagolás aeroszolkészítménnyel oldható meg úgy, hogy a hatásos komponens nyomásálló csomagolásban alakítjuk ki megfelelő hatóanyaggal együtt; e célra egy klór-fluor-szénhidrogén (CFC), így diklór-difluor-metán, triklór-fluor-metán, diklór-tetrafluor-etán, szén-dioxid vagy más alkalmas gáz használható. Az aeroszol célszerűen nedvesítőszert (például lecitint) is tartalmazhat. A hatóanyag dózisa mért dózist kibocsátó szeleppel szabályozható.

A hatásos komponensek azonban – alternatív módon – száraz por alakjában, például olyan porkeverék formájában is lehetnek, amelyek a vegyületet megfelelő, por alakú bázissal, például laktózzal, keményítővel, keményítőszármazékokkal – így például (hidroxipropil)-metil-cellulózzal – vagy poli(vinil-pirrolidon)-nal (PVP) együtt tartalmazzák. A por alakú vívőanyag célszerűen gél képezhet az orrüregben. A porkészítmény adagolási egység alakjában, például kapszulákban, vagy töltetként, például zselatin- vagy buborékfóliában alakítható ki, amelyekből a por például inhalációs bevezetéssel adagolható.

A légzőrendszerbe irányuló adagolásra megfelelő készítményekben – köztük az intranazális készítményekben – a vegyület általában kisméretű, például 5 mikron nagyságrendű vagy ennél kisebb szemcsék alakjában lehet. Az ilyen részecskeméret a szakterületen ismert eszközökkel, például mikronizálással érhető el.

Kívánt esetben olyan készítmények is kialakíthatók, amelyek a hatásos komponens tartós felszabadulását lehetővé teszik.

A gyógyászati készítmények előnyösen adagolási egységek formájában alakíthatók ki. Ezekben a gyógyszerformákban a készítmény adagolási egységre osztva van jelen, amely a hatásos komponens megszabott mennyiségét tartalmazza. Az adagolási egység csomagolt készítmény lehet, amely a készítmény különálló mennyiségeit tartalmazza, például csomagolt tabletták, kapszulák és porok alakjában, ampullákban vagy fiolákban. Az adagolási egység azonban önmaga a kapszula, tableta, ostya vagy gyögcukorka is lehet; vagy ezek bármelyike lehet megfelelő számban csomagolt formában.

Előnyös készítmények a tabletták vagy kapszulák orális adagolás, valamint a folyékony készítmények intravénás adagolás céljára.

A GABA_A receptor benzodiazepin-kötőhelye iránti affinitásuk következtében a találmány szerinti vegyületek az élő állati szervezet egyes megbetegedéseinek vagy kóros állapotainak a kezelésében kiválóan alkalmazhatók. Ezek a sajátságok a találmány szerinti vegyületeket rendkívül hasznossá teszik görcsös állapotok, szorongás, alvászavarok, memóriazavarok, valamint más, a GABA_A receptor modulálásával szemben érzékeny, kóros állapotok kezelésében. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek egy egyed, így ember számára adagolhatók, aki ilyen kezelésre szorul, a GABA_A receptorokkal kapcsolatos betegség vagy kóros állapot enyhítése vagy megszüntetése céljából. Ilyen kóros állapotok különösen a görcsös (konvulziós) állapotok, szorongás, alvás- és memóriazavarok (memóriabetegségek).

A megfelelő dózistartomány naponta 0,01–100 mg, előnyösen naponta 0,1–50 mg, és különösen előnyösen naponta 0,1–30 mg; szokás szerint az adagolás pontos módjától, az adagolt gyógyszerformától, az indikációs területtől, a kezelt egyedtől, valamint a kezelt egyed testtömegétől függően, továbbá elsősorban a felelős orvos vagy állatorvos tapasztalata és elsődleges szerepe alapján.

A találmányt az alábbi példákban részletesebben kifejtik; ezek a példák azonban nem tekinthetők korlátozó jellegűnek. Az alábbi példákban előállított, találmány szerinti vegyületeket a 13. oldalon található 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. példa

4-Fluor-3-nitro-acetofenon [(1g) jelű vegyület]

200 ml tömény kénsavat 5 °C-ra hűtünk, és a hőmérsékletet 10 °C alatt tartva 20 ml (0,16 mol) 4-fluor-acetofenont adunk hozzá. Az elegy hőmérsékletét 0–5 °C-ra hűtjük, és 2 óra alatt 25 g (0,25 mol) kálium-nitrátot adagolunk hozzá, miközben a hőmérsékletet 0–5 °C-on tartjuk. Ezt követően a reakcióelegyet hidegen keverjük további 2 órán át, majd az elegyet 600 g jégre öntjük, és a nyersterméket szűrjük. A terméket szilikagéloszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálásra etil-acetát és petroléter 1:9 arányú elegyét használjuk, s így a tiszta (1g) jelű anyagot 18,2 g (60%) hozammal kapjuk, olvadáspont: 48–49 °C.

4-Amino-3-nitro-acetofenon [(1h) jelű vegyület]

25 g (184 mmol) 4-amino-acetofenon és 250 ml ecetsavanhidrid szuszpenzióját környezeti hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük, és 18 ml tömény salétromsavat csepegtetünk hozzá, miközben a hőmérsékletet –5 °C és 5 °C között tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, és a keverést környezeti hőmérsékleten éjszakán át folytatjuk. Ekkor az elegyet 700 ml jég-víz keverékbe öntjük, és az így kapott N-(4-acetil-2-nitro-fenil)-acetamidot szűrjük, vízzel alaposan mossuk, és szárítjuk. Hozama 26,5 g (65%). E terméket 50 ml víz és 100 ml tömény kénsav forró elegyéhez adjuk, és az így kapott elegyet 15 percig keverjük. Vízzel végzett hígítás után az (1h) jelű anyag lehűtőkor kicsapódik. A terméket szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. Hozama 91%, olvadáspont: 121–123 °C.

2. példa

3-(3-Piridil)-anilin [(2a) jelű vegyület]

16,3 g (0,11 mol) dietil-(3-piridinil)-borán, 12,2 ml (0,11 mol) 3-bróm-anilin, 45,8 g (0,33 mol) kálium-karbonát, 80 mg tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(O), 40 ml víz és 80 ml dimetoxi-etán keverékét nitrogénátvezetés közben éjszakán át 80 °C-on melegítjük. Hűtés után az elegyet vízzel és etil-acetáttal hígítjuk, és redős szűrőpapíron szűrjük. A fázisok elkülönítése után a vizes réteget etil-acetáttal egyszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot etanolban oldjuk, vizet adunk hozzá, és a keveréket szárazra pároljuk. A maradékot jég-hideg vízzel alaposan átkeverve kristályos terméket kapunk, amelyet szűrőre gyűjtünk, szárítjuk, és petroléterrel mossuk. Így a (2a) jelű terméket tiszta állapotban, 16,3 g (87%) hozammal kapjuk, olvadáspont: 75–76 °C.

3-(5-Pirimidil)-anilin [(2b) jelű vegyület]

15 g (94,3 mmol) 5-bróm-pirimidin, 19,3 g (104 mmol) 3-amino-fenil-boronsav-hemisulfát, 39,6 g (472 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát, 1 g tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(O), 75 ml víz és 150 ml dimetoxi-etán keverékét nitrogénátvezetés közben éjszakán át 80 °C-on melegítjük. Hűtés után az elegyet jég-víz elegybe öntjük. A csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. Így 15 g (93%) (2b) jelű vegyületet kapunk, olvadáspont: 164–165 °C.

3-(1-Imidazolil)-anilin [(2d) jelű vegyület]

90 g (0,36 mol) 1-jód-3-nitro-benzol, 54 g (0,79 mol) imidazol, 54 g (0,39 mol) kálium-karbonát és 1 g finom eloszlású rézpor keverékét 200 °C-ra melegítjük, és az ömledéket 2 órán át nitrogéngáz alatt keverjük. A reakció során képződő vízgőzt molekulaszitáival lekötjük, a molekulaszitát a reakcióedény és a visszafolyató hűtő közé helyezük. A reakció lezajlása után az elegyet 100 °C-ra hűtjük, és vizet adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, a nyersterméket szűrjük, és szárítjuk. A terméket 200–250 ml toluolból átkristályosítva 54,2 g (79%) 3-(1-imidazolil)-nitrobenzolt kapunk, olvadáspont: 101–102 °C.

51,6 g (0,27 mol) 3-(1-imidazolil)-nitro-benzol és 500 ml ecetsav elegyéhez 5 g 5%-os, aktív szénre lecsapott palládiumkatalizátort adunk, és az elegyet nyomás alatt hidrogénezzük (400 kPa indulónyomással) mindaddig, amíg a hidrogéngáz felvétele megszűnik. Ekkor az elegyet celiten szűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, így halványbarna színű olaj alakjában 40,4 g (93%) (2d) jelű vegyületet kapunk.

N-Acetil-3-(1-imidazolil)-anilin [(2e) jelű vegyület]

5,88 g (37 mmol) (2d) jelű vegyületet 30 ml ecetsavanhidriddel környezeti hőmérsékleten 1 órán át keverünk, majd az elegyet jég-víz keverékbe öntjük, és 12 moláris vizes nátrium-hidroxid hozzáadásával lúgosítjuk. A kapott terméket szűrjük, vízzel mossuk. Szárítás után 6,34 g (85%) (2e) jelű vegyületet kapunk, olvadáspont: 181–183 °C.

3-(2-Piridil)-anilin [(2f) jelű vegyület]

12,7 g (63,5 mmol) 2-(3-nitro-fenil)-piridin [készítését lásd: J. Chem. Soc., 1759 (1958)] abszolút etano-

los oldatához 1,3 g 5%-os csontszeszes palládiumkatalizátort adunk, és az elegyet környezeti nyomáson a hidrogénfelvétel megszűnéséig hidrogénezzük. A keveréket celiten szűrjük, a szűrletet vákuumban töményítjük, és a maradékot szilikagéloszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként etil-acetát és petroléter 9:1 arányú elegyének alkalmazásával 9,5 g (88%) (2f) jelű vegyületet kapunk halványbarna olaj alakjában.

3-(2-Amino-pirimid-5-il)-anilin [(21) jelű vegyület]

5,4 g (25 mmol) 2-(acetil-amino)-5-bróm-pirimidin, 10,58 g (30 mmol) 3-amino-fenil-boronsav-hemisulfát, 10,4 g (75 mmol) kálium-karbonát, 9 ml (0,13 mmol) 1,3-propándiol, 0,5 g tetrakisz(trifenil-foszfín)-palládium(O), 25 ml víz és 50 ml dimetoxi-etán elegyét nitrogéngáz átvezetése közben éjszakán át 80 °C-on keverjük. Lehűtés után az elegyet jég-víz keverékbe öntjük, és a terméket (amely a reakció közben végbemenő dezacetilézéssel képződött) szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, így 4,19 g (90%) (21) jelű vegyülethez jutunk, olvadáspont: 171–172 °C.

3. példa

4-(3-Bróm-fenil)-amino-3-nitro-benzoésav-izopropil-észter [(24) jelű vegyület]

25,88 g (0,11 mol) 4-klór-3-nitro-benzoésav-izopropil-észter, 17,36 ml (0,16 mol) 3-bróm-anilin, 14,63 g (0,11 mol) kálium-karbonát és 25 ml N-metil-2-pirrolidon keverékét 3 napon át 150 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehűlés után a keveréket 300 ml 1 moláris sósavoldatba öntjük, a csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, s így 37,4 g nyersterméket kapunk. Ezt a terméket forró izopropanollal mosva 26,25 g (65%) (24) jelű vegyületet kapunk, olvadáspont: 162–165 °C.

4. példa

3-Amino-4-(3-bróm-fenil)-amino-benzoésav-izopropil-észter [(25) jelű vegyület]

3,79 g (10 mmol) 3. példában előállított (24) jelű vegyületet 30 ml etanol és 30 ml diklór-metán (röviden: DKM) elegyében szuszpendálunk, 0,5 g nedves Raney-nikkelt adunk hozzá, és a keveréket a hidrogénfelvétel megszűnéséig hidrogénezzük. Utána az elegyet celiten szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így kvantitatív hozammal kapjuk a (25) jelű vegyületet, olvadáspont: 82–85 °C.

5-Acetil-2-[(3-bróm-fenil)-amino]-anilin és 5-acetil-2-[(3-jód-fenil)-amino]-anilin [(35) jelű vegyület] keveréke

Ezt a termékkeveréket a 16. példában leírt (34) jelű vegyületből analóg módon állítjuk elő. A termék olajos formában izolálható.

5. példa

5-Acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol [(32a) jelű vegyület]

7 g (23,1 mmol) 13. példából származó (31a) jelű vegyület és 20 ml hangyasav oldatát éjszakán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Az elegyet 750 ml vízzel öntjük, és tömény vizes ammóniaoldattal lügosítjuk.

A csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. A nyersterméket forró etanolban oldjuk, és vizet adunk hozzá csapadék kiválásának a kezdetéig. Az elegyet lehűlni hagyjuk, a csapadékot szűrjük, és szárítjuk. Így a cím szerinti terméket 4,3 g (60%) hozammal kapjuk, olvadáspont: 200–202 °C.

1-(3-Bróm-fenil)-5-(izopropil-oxi-karbonil)-benzimidazol [(26) jelű vegyület]

E vegyületet a 4. példában leírt (25) jelű vegyületből hasonló módon állítjuk elő, hozama 85%, olvadáspont: 102–104 °C.

5-Acetil-1-(3-jód-fenil)-benzimidazol és 5-acetil-(3-bróm-fenil)-benzimidazol [(36) jelű termék] keveréke

Ezt a termékkeveréket a 4. példában leírt (35) jelű vegyületből hasonló módon állítjuk elő. Hozama körülbelül 91% [a (34) jelű vegyületből két lépésben].

5-Acetil-1-[3-(5-pirimidil)-fenil]-benzimidazol [(32b) jelű vegyület]

E vegyületet a 13. példában leírt (31b) jelű anyagból hasonló módon állítjuk elő. Hozama 71%, olvadáspont: 253–254 °C.

5-Acetil-1-[3-(2-piridil)-fenil]-benzimidazol [(32c) jelű vegyület]

E vegyületet hasonló módon állítjuk elő a 13. példában leírt (31c) jelű anyagból. Hozama 91%, olvadáspont: 158–159 °C.

5-Acetil-1-[3-(2-amino-pirimid-5-il)-fenil]-benzimidazol [(32d) jelű vegyület]

E vegyületet a 13. példában leírt (31d) jelű anyagból hasonló módon állítjuk elő. Hozama 84%, olvadáspont: 275–278 °C.

6. példa

1-(3-Bróm-fenil)-5-(hidroxil-metil)-benzimidazol [(27) jelű vegyület]

18 g (50,18 mmol) 5. példában leírt (26) jelű vegyület és 300 ml száraz dietil-éter szuszpenzióját nitrogén átvezetése közben szobahőmérsékleten tartjuk, 1,9 g (50 mmol) lítium-[tetrahidrido-alumínát]-ot adagolunk hozzá apró részletekben, majd éjszakán át keverjük. A keveréket jég, víz és etil-acetát elegyébe öntjük. Az így kapott emulziót celiten szűrjük, a fázisokat elkülönítjük, és a vizes fázist még egyszerű etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Az eluálást etil-acetáttal kezdjük, majd etil-acetát és metanol 9:1 arányú elegyével folytatjuk. Így 7,69 g (51%) (27) jelű vegyületet kapunk, olvadáspont: 107–109 °C.

7. példa

1-(3-Bróm-fenil)-5-formil-benzimidazol [(28) jelű vegyület]

3,9 g (12,9 mmol) 6. példában leírt (27) jelű vegyület és 3,04 g (16,1 mmol) benzol-szelénsav toluolos elegyét éjszakán át 70 °C hőmérsékleten keverjük. Hűtéskor a termék kicsapódik. A csapadékot szűrjük, petroléterrel mossuk, és szárítjuk. Ezt követően vizes nátrium-karbonát-oldattal, majd vízzel mosva tiszta (28)

jelű vegyületet kapunk, hozama 2,99 g (77%), olvadáspont: 179–181 °C.

8. példa

1-(3-Bróm-fenil)-5-formil-benzimidazol-O-metil-oxim [(29a) jelű vegyület]

2,95 g (9,8 mmol) 7. példában leírt (28) jelű vegyület és 100 ml etanol szuszpenziójához 1,23 g (14,7 mmol) metoxi-amin-hidrokloridot adunk, és az elegyet 70 °C-ra melegítjük, majd 20 perc alatt részletekben 1,23 g (14,7 mmol) nátrium-hidrogén-karbonátot adagolunk hozzá. A beadagolás után a reakcióelegyet 70 °C hőmérsékleten további 2 órán át keverjük, majd lehűlés után az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz vizet adunk, a terméket szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. Így a cím szerinti terméket 2,77 g (86%) hozammal kapjuk, olvadáspont: 119–120 °C.

9. példa

1-[3-(2-Tienil)-fenil]-5-formil-benzimidazol-O-metil-oxim [(29d) jelű vegyület]

0,7 g (2,1 mmol) 8. példában leírt (29a) jelű vegyület, 1,59 g (4,3 mmol) 2-(tributil-sztannil)-tiofén, 50 mg trisz(trifenil-foszfin)-palládium-diklorid és 5 ml dimetil-formamid (röviden: DMF) keverékét éjszakán át 80 °C-on melegítjük. Lehűlés után a reakcióelegyet négyszeres térfogatú vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatot nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban lepároljuk, és a maradékot szilikagéloszlopon kromatográfiával tisztítjuk. Eluálásra etil-acetát és petroléter 1:1 arányú elegyét alkalmazva 0,56 g (80%) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont: 184–185 °C.

10. példa

1-[3-(3-Furanil)-fenil]-5-formil-benzimidazol-O-metil-oxim [(29c) jelű vegyület]

0,7 g (2,1 mmol) 8. példában leírt 1-(3-bróm-fenil)-5-formil-benzimidazol-O-metil-oxim [(29a) jelű vegyület], 0,26 g (2,34 mmol) 3-furanil-boronsav, 0,89 g (10,6 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát, 50 mg tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(O), 5 ml víz és 10 ml dimetoxi-etán elegyét nitrogéngáz alatt éjszakán át 80 °C-on keverjük. Lehűtés után vizet adunk hozzá, a keveréket etil-acetáttal extraháljuk, a kivonatot nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen etil-acetát és petroléter 1:1 arányú elegyével eluáljuk, és a tiszta frakciókat szárazra pároljuk. A maradékot petroléterrel alaposan átkeverve fehér, kristályos terméket kapunk, hozama 0,42 g (63%), olvadáspont: 147–148 °C.

11. példa

1-[3-(1-Imidazolil)-fenil]-5-formil-benzimidazol-O-metil-oxim [(29b) jelű vegyület]

0,7 g (2,13 mmol) 8. példában leírt 1-(3-bróm-fenil)-5-formil-benzimidazol-O-metil-oxim [(29a) jelű vegyület], 0,33 g (4,85 mmol) imidazol, 0,29 g (2,13 mmol) kálium-karbonát és katalitikus mennyiségű rézbronz 5 ml N-metil-2-pirrolidonnal készült keverékét

nitrogénáramban 24 órán át 140 °C hőmérsékleten melegítjük, majd lehűlés után a keveréket vízbe öntjük. Kis mennyiségű metanolt adunk hozzá, és diklór-metánnal (DKM) extraháljuk. A kivonatot nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként DKM és etanol 10:1 arányú elegyét használjuk, s így 0,23 g (34%) tiszta (29b) jelű vegyületet kapunk, olvadáspont: 197–199 °C.

5 5-Acetil-1-[3-(1-imidazolil)-fenil]-benzimidazol [(37) jelű vegyület]

10 E vegyületet hasonlóképpen állítjuk elő az 5. példában leírt (36) jelű vegyületből. A hozam körülbelül 26%, olvadáspont: 205–206 °C.

15

12. példa

4-Acetil-2-nitro-N-[3-(3-piridil)-fenil]-anilin [(30a) jelű vegyület]

5 g 1. példában leírt (1g) jelű vegyület (27,3 mmol), 20 4,62 g (27,2 mmol) 2. példában leírt (2a) jelű vegyület és 10 ml N-metil-2-pirrolidon (röviden: NMP) elegyét éjszakán át 40–50 °C hőmérsékleten keverjük. Az így kapott, szilárd reakcióelegyet jég és víz keverékében szuszpendáljuk, és 1 moláris vizes nátrium-karbonát-oldattal lúgosítjuk. A csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, s így 7,68 g (85%) (30a) jelű terméket kapunk, olvadáspont: 112–113 °C.

25 4-Acetil-2-nitro-N-[3-(5-pirimidil)-fenil]-anilin [(30b) jelű vegyület]

30 E vegyületet analóg módon állítjuk elő az 1. példában leírt (1g) és a 2. példában leírt (2b) jelű vegyületből. Hozama 65%, olvadáspont: 131–132 °C.

30 4-Acetil-2-nitro-N-[3-(2-piridil)-fenil]-anilin [(30c) jelű vegyület]

35 E vegyületet analóg módon állítjuk elő az 1. példában leírt (1g) jelű vegyületből és a 2. példában leírt (2f) jelű anyagból. Hozama 87%, olvadáspont: 195–196 °C.

40 4-Acetil-2-nitro-N-[3-(2-amino-pirimid-5-il)-fenil]-anilin [(30d) jelű vegyület]

40 E vegyületet analóg módon állítjuk elő az 1. példában leírt (1g) jelű vegyületből és a 2. példában leírt (21) jelű anyagból. Hozama 80%, olvadáspont: 233–236 °C.

13. példa

45 5-Acetil-2-[3-(3-piridil)-fenil-amino]-anilin [(31a) jelű vegyület]

2 g (6 mmol) 12. példában leírt (30a) jelű vegyületet 50 ml etanol és 10 ml DKM elegyében szuszpendálunk, és környezeti nyomáson 5%-os csontszén-palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. Szűrés után (celiten) a szűrletet bepárolva olajszerű anyagot kapunk, amelyet dietil-éter és petroléter 1:1 arányú elegyével alaposan átdolgozunk, így 1,46 g (80%) tiszta (31a) jelű anyaghoz jutunk, olvadáspont: 175–176 °C.

55 5-Acetil-2-[3-(5-pirimidil)-fenil-amino]-anilin [(31b) jelű vegyület]

60 E vegyületet analóg módon állítjuk elő a 12. példában leírt (30b) jelű vegyületből. Az olajszerű nyerste-terméket tisztítás nélkül alkalmazzuk a következő reakciójában (5. példa).

5-Acetil-2-[3-(2-piridil)-fenil-amino]-anilin [(31c) jelű vegyület]

E vegyületet analóg módon állítjuk elő a 12. példában leírt (30d) jelű vegyületből. Hozama 71%, olvadáspont: 228–230 °C.

14. példa

5-Acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim [(33a) jelű vegyület]

5 g (15,97 mmol) 5. példában leírt (32a) jelű terméket 50 ml abszolút etanolban szuszpendálunk, 70 °C-ra melegítjük, 2,4 g (24,61 mmol) O-etil-hidroxi-amin-hidrokloridot teszünk hozzá, és a reakcióelegyet 1,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után az oldószert lepároljuk, és a maradékot 50 ml 1 moláris vizes nátrium-hidroxid-oldattal keverjük. Szűrés után a kapott nyerterméket szilikagéloszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként etil-acetát és etanol 9:1 arányú elegyét alkalmazva 3,7 g (65%) tiszta (33a) jelű vegyületet kapunk, olvadáspont: 105–106 °C.

Analóg módon az 5. példában leírt (32a) jelű vegyületből a megfelelő O-alkil-, O-alkenil- és O-alkinil-hidroxi-amin-hidroklorid reakciójával állítottuk elő az alábbi vegyületeket.

5-Acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-propargil-oxim [(33b) jelű vegyület]; hozama 49%, olvadáspont: 138–140 °C;

5-acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-allil-oxim [(33c) jelű vegyület]; hozama 73%, olvadáspont: 87–89 °C;

5-acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-izobutil-oxim [(33f) jelű vegyület]; hozama 38%, olvadáspont: 90–92 °C;

5-acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim [(33g) jelű vegyület]; hozama 59%, olvadáspont: 145–146 °C.

Analóg módon állítottuk elő az alábbi vegyületeket a megfelelő (32b), (32c), illetve (32d) jelű, 5. példában leírt vegyületekből és a megfelelő O-alkil-hidroxi-amin-hidrokloridokból.

5-Acetil-1-[3-(5-pirimidil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim [(33d) jelű vegyület]; hozama 54%, olvadáspont: 187–188 °C;

5-acetil-1-[3-(2-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim [(33e) jelű vegyület]; hozama 53%, olvadáspont: 107–108 °C;

5-acetil-1-[3-(2-amino-pirimid-5-il)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim [(33h) jelű vegyület]; hozama 62%, olvadáspont: 236–238 °C.

Analóg módon állítottuk elő az alábbi vegyületeket a 11. példában leírt (37) jelű vegyületből és O-metil-hidroxi-amin-hidrokloridból, illetve O-etil-hidroxi-amin-hidrokloridból.

5-acetil-1-[3-(1-imidazolil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim [(38a) jelű vegyület]; hozama 67%, olvadáspont: 230–231 °C;

5-acetil-1-[3-(1-imidazolil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim [(38b) jelű vegyület]; hozama 67%, olvadáspont: 135–138 °C.

15. példa

5-Acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-izopropil-oxim [(33j) jelű vegyület]

0,4 g (1,22 mmol) 14. példában leírt (33i) jelű anyag és 5 ml száraz DMF szuszpenziójához 50 mg nátrium-hidridet adagolunk 60%-os ásványolajos diszperzió formájában, majd a reakcióelegyet 30 percig 30–40 °C hőmérsékleten keverjük. Ekkor 0,14 ml (1,49 mmol) 2-bróm-propánt adunk hozzá, és a reakcióelegyet éjszakán át 40 °C-on keverjük. Lehűlés után az elegyet négyszeres térfogatú vízzel hígítjuk, DKM-mel extraháljuk, és a szerves kivonatot bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálásra etil-acetátot használunk, s így 0,15 g (33%) (33j) jelű vegyületet kapunk, olvadáspont: 77–80 °C.

16. példa

5-Acetil-N-(3-bróm-fenil)-2-nitro-anilin és 4-acetil-N-(3-jód-fenil)-2-nitro-anilin keveréke [(34) jelű vegyület]

15,6 g (86,7 mmol) 1. példában leírt (1h) jelű 4-acetil-2-nitro-anilin, 13,3 ml (104 mmol) 3-bróm-1-jódbenzol, 12 g (87 mmol) kálium-karbonát, katalitikus mennyiségű réz(II)-jodid és rézbronz keverékét keverés közben nitrogénáramban 24 órán át 180 °C hőmérsékleten melegítjük, majd 70 °C-ra hagyjuk lehűlni, és a kátrányos reakcióterméket forró etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített kivonatot szilikagéloszlopon kromatografálva tisztítjuk, etil-acetát és petroléter 3:7 arányú elegyével eluáljuk, így 9 g termékkeverékhez jutunk.

17. példa

2-(Tributil-sztannil)-tiazol [(50) jelű vegyület]

0,71 ml (10 mmol) tiazol és 20 ml száraz tetrahydrofuran (röviden: THF) oldatához 6,9 ml (11 mmol) 1,6 moláris hexános butil-lítium-oldatot csepegtetünk argongáz alatt –78 °C hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet –78 °C-on 30 percig keverjük, és utána 3,1 ml (11 mmol) tributil-ón-kloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át –78 °C-on keverjük, majd 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, utána bepároljuk, a maradékot 50 ml vízzel alaposan átdolgozzuk, és háromszor extraháljuk 100 ml dietil-éterrel. A kivonatot tömény konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így szintelen olaj alakjában 3,7 g (kvantitatív) hozammal kapjuk az (50) jelű vegyületet.

18. példa

5-Acetil-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazol [(51) jelű vegyület]

3,6 g (9,7 mmol) 17. példában leírt (50) jelű anyag és 20 ml száraz THF oldatához 1,5 g (4,8 mmol) (52) jelű 5-acetil-1-(3-bróm-fenil)-benzimidazol és 340 mg (0,48 mmol) bisz(trifenil-foszfín)-palládium-dikloridot adunk argonatmoszférában. A reakcióelegyet 24 órán át 50 ml térfogatú zárt csőben 80 °C hőmérsékleten melegítjük keverés közben. Lehűtés után a reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot 100 ml vízzel alaposan

elkeverjük, és háromszor extraháljuk 200 ml DKM-mel. A kivonatot tömény konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot éterral mossuk, így 1,5 g (89%) (51) jelű vegyületet kapunk kristályos formában.

Az (52) jelű 5-acetil-1-(3-bróm-fenil)-benzimidazolt a következőképpen állítjuk elő.

4-Acetil-2-nitro-anilin

26,5 g (11,94 mmol) N-(4-acetil-2-nitro-fenil)-acetamidot 150 ml 1:2 arányú víz/tömény kénsav elegyhez adunk, majd 15 perc múlva az elegyet vízbe öntjük. A terméket szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk.

N-(3-Bróm-fenil)-4-acetil-2-nitro-anilin

3,41 g (18,94 mmol) 4-acetil-2-nitro-anilin, 4,6 ml (38,06 mmol) 1,3-dibróm-benzol, 2,62 g (19 mmol) kálium-karbonát és katalitikus mennyiségű rézbronz keverékét nitrogénáramban 2 napon át 180 °C-on keverjük. Lehűlés után a szilárd reakcióterméket DKM és metanol 9:1 arányú elegyével extraháljuk. A kivonatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. E kivonatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként petroléter és etil-acetát 4:1 arányú elegyét alkalmazzuk, s így 0,67 g (10,6%) tiszta terméket kapunk, olvadáspont: 142–144 °C.

5-Acetil-1-(3-bróm-fenil)-benzimidazol [(52) jelű vegyület]

9,0 g (26,63 mmol) N-(3-bróm-fenil)-4-acetil-2-nitro-anilint 100 ml 99%-os etanolban szuszpendálunk, Raney-nikkelt adunk hozzá, és atmoszféranyomáson 20 órán át hidrogénezzük. Kloroform hozzáadása után az elegyet celiten szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így 8,03 g olajszerű maradékot kapunk, ehhez 80 ml hangyasavat adunk, és a reakcióelegyet 90 percig 80 °C-on melegítjük. A hangyasav feleslegét vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel keverjük, és vizes nátronlúggal lúgosítjuk. A terméket szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk.

19. példa

5-Acetil-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim [(53) jelű vegyület]

300 mg (0,94 mmol) 18. példában leírt (51) jelű vegyületet adunk 5 ml etanol, 300 mg (3,5 mmol) metoxi-amin-hidroklorid és 0,17 ml (1,2 mmol) trietil-amin elegyéhez, majd a reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük. Lehűlés után az elegyet 100 ml 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, a csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és vákuumban megszáritjuk. Az így kapott nyersteget szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálásra DKM és metanol 100:1 arányú elegyét használjuk, így 270 mg (86%) (53) jelű vegyületet kapunk, olvadáspont: 157–159 °C.

20. példa

5-Ciano-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazol [(54) jelű vegyület]

A cím szerinti vegyületet a 18. példa szerint szintetizáljuk, azonban 2,0 g (5,9 mmol) 5-ciano-1-(3-jód-fenil)-benzimidazol helyett, továbbá

100 mg (0,14 mmol) bisz(trifenil-foszfín)-palládium-dikloridot és (50) jelű vegyületből 3,6 g-ot (9,7 mmol) használtunk. E reakció eredményeként 1,5 g (86%) 5-ciano-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazolot kapunk.

Az 5-ciano-1-(3-jód-fenil)-benzimidazol az alábbi lépésekben állítjuk elő.

N-(3-Jód-fenil)-4-ciano-2-nitro-anilin

1,82 g (10 mmol) 4-klór-3-nitro-benzonitril és 25 ml száraz DMF oldatához 1,54 ml (11 mmol) trietil-amin és 1,2 ml (10 mmol) 3-jód-anilint adunk, és az elegyet éjszakán át 80–100 °C-on melegítjük. Lehűlés után az elegyet négyszeres térfogatú jég-víz keverékbe öntjük. A csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. Az így kapott nyersteget forró etanollal mosva 2,1 g (58%) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont: 211–212 °C.

2-Amino-[N-(3-jód-fenil)]-4-ciano-anilin

2,1 g (5,75 mmol) N-(3-jód-fenil)-4-ciano-2-nitro-anilin és 50 ml metanol szuszpenziójához 0,92 g (17,25 mmol) ammónium-kloridot és 4,14 g (17,25 mmol) nátrium-szulfid-nonahidrátot adunk, és a reakcióelegyet 1,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után az elegyet 200 ml jég-víz keverékbe öntjük, a csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. Így 1,8 g (93%) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont: 170–172 °C.

5-Ciano-1-(3-jód-fenil)-benzimidazol

1,8 g (5,36 mmol) 2-amino-[N-(3-jód-fenil)]-4-ciano-anilin és 20 ml hangyasav szuszpenzióját 1,5 órán át 80–120 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet forrón, vattarétegen át 100 ml jég-víz keverékbe szűrjük, a kiváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. E nyersteget DKM-ben oldjuk, az oldathoz petrolétert adunk, a kivált csapadékot szűrjük, és szárítjuk. Így 1,38 g (75%) cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont: 177–179 °C.

21. referenciapélda

5-Formil-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazol [(55) jelű vegyület]

1,5 g (4,9 mmol) (54) jelű vegyület, 18 ml hangyasav és 6 ml víz elegyéhez 2,0 g Raney-nikkelt adunk. Az elegyet argongáz alatt 1 órán át 110 °C hőmérsékleten keverjük, majd lehűlés után szűrjük. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és etil-acetát között megoszlatjuk. A szerves fázist tömény sóoldattal mossuk, szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 1,3 g (87%) (55) jelű vegyületet kapunk.

22. példa

5-Formil-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazol-oxim

700 mg (2,29 mmol) (55) jelű vegyületet adunk 600 mg (6,9 mmol) hidroxil-amin-hidroklorid és 25 ml etanol elegyéhez, és az elegyet 90 °C-on 1 órán át keverjük, majd lehűlés után az elegyet 100 ml vízbe öntjük, a csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és vákuumban szárítjuk. Így 690 mg (94%) 5-formil-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazol-oximot kapunk.

5-Formil-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim [(56) jelű vegyület]

E vegyületet hasonló módon állítjuk elő, azonban metoxi-amin-hidrokloridot használunk hidroxil-amin-hidroklorid helyett. A vegyület 154–160 °C-on olvad.

23. példa

4-(3-Nitro-fenil)-pirimidin [(57) jelű vegyület]

10 g (64 mmol) 4-fenil-pirimidin és 33 ml tömény kénsav keverékét hozzáadjuk 22 ml tömény kénsav és 16 ml tömény salétomsav elegyéhez 0 °C hőmérsékleten. Az így kapott elegyet 2 órán át 0 °C-on keverjük, majd aprított jégre öntjük, és DKM-mel extraháljuk. A kivonatot 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot izopropanollal alaposan eldolgozzuk, a csapadékot szűrjük, és vákuumban szárítjuk. Így 6,4 g (50%) (57) jelű vegyületet kapunk.

24. példa

4-(3-Amino-fenil)-pirimidin [(58) jelű vegyület]

6,3 g (31 mmol) (57) jelű vegyület, 60 ml és 30 ml THF szuszpenziójához 300 mg 5%-os csontszénés palládiumkatalizátort adunk, és az elegyet atmoszféranyomáson 1 órán át hidrogénezzük. Ezután az elegyet szűrjük, vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagéloszlopon kromatográfiával tisztítjuk. Az eluálást hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével végezve 5,1 g (96%) (58) jelű vegyületet kapunk.

25. példa

N-[3-(4-Pirimidil)-fenil]-4-ciano-2-nitro-anilin [(59) jelű vegyület]

5,5 g (30 mmol) 4-klór-3-nitro-benzonitril, 5,1 g (30 mmol) (58) jelű vegyület és 120 ml THF elegyéhez 2,3 g nátrium-hidridet adunk 50%-os ásványolajos diszperzió formájában. A reakcióelegyet 2 napon át szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakcióelegyet vízbe öntjük, és DKM-mel extraháljuk. A kivonatot vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel alaposan elkevergetjük, s így 9,2 g (96%) kristályos (59) jelű vegyülethez jutunk.

26. példa

N-[3-(4-Pirimidil)-fenil]-4-ciano-2-amino-anilin [(60) jelű vegyület]

E vegyületet a 24. példában leírt eljárással szintetizáljuk, azonban 9,2 g (29 mmol) (59) jelű vegyületet az (57) jelű termék helyett, és 600 mg katalizátort alkalmazunk. A reakció eredményeként 8,3 g, azaz kvantitatív hozammal kapjuk a (60) jelű vegyületet.

27. példa

5-Ciano-1-[3-(4-pirimidil)-fenil]-benzimidazol [(61) jelű vegyület]

3,0 g (10 mmol) (60) jelű vegyület és 20 ml hangyasav elegyét 110 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és DKM között megoszlatjuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk,

majd az oldószert bepárlással eltávolítjuk. A maradékot etil-acetáttal alaposan átkeverve 2,6 g (85%) kristályos (61) jelű vegyületet kapunk.

28. példa

5-Formil-1-[3-(4-pirimidil)-fenil]-benzimidazol [(62) jelű vegyület]

E vegyületet a 21. példában leírt eljárással szintetizáljuk, azonban 2,5 g (8,4 mmol) (61) jelű vegyületet alkalmazunk (54) jelű anyag helyett; továbbá 1,5 g Raney-nikkelt használunk. A reakció hozama 1,9 g (73%) (62) jelű termék.

29. referenciapélda

5-Formil-1-[3-(4-pirimidil)-fenil]-benzimidazol-oxim [(63) jelű vegyület]

E vegyületet a 22. példában leírt eljárással szintetizáljuk, azonban 150 mg (0,50 mmol) (62) jelű vegyületet alkalmazunk (55) jelű anyag helyett, továbbá 100 mg (1,5 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot használunk. A reakció eredményeként 120 mg (76%) (63) jelű vegyületet kapunk, olvadáspont: 220–221 °C.

5-Formil-1-[3-(4-pirimidil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim [(64) jelű vegyület]

E vegyületet a 22. példában leírt eljárással állítjuk elő, azonban 200 mg (0,66 mmol) (62) jelű anyagot alkalmazunk az (55) jelű termék helyett, valamint 250 mg (2,0 mmol) metoxi-amin-hidrokloridot alkalmazunk. A reakció eredményeként 61 mg (28%) (64) jelű vegyületet kapunk, olvadáspont: 180–182 °C.

30. példa

N-[3-(2-Pirimidil)-fenil]-4-ciano-2-nitro-anilin [(65) jelű vegyület]

A 25. példában leírt eljárást alkalmazzuk, azonban 4,50 g (26,3 mmol) 2-(3-amino-fenil)-pirimidint használunk az (58) jelű termék helyett. A reakció eredményeként 5,08 g (61%) (65) jelű vegyületet kapunk.

31. példa

N-[3-(2-Pirimidil)-fenil]-4-ciano-2-amino-anilin [(66) jelű vegyület]

E vegyületet a 24. példában leírt eljárással szintetizáljuk, azonban 1,2 g (3,8 mmol) (65) jelű anyagot alkalmazunk az (57) jelű anyag helyett. A reakció eredményeként 1,0 g (93%) (66) jelű vegyületet kapunk.

32. példa

5-Ciano-1-[3-(2-pirimidil)-fenil]-benzimidazol [(67) jelű vegyület]

E vegyületet a 27. példában leírt eljárással szintetizáljuk, azonban 1,0 g (3,5 mmol) (66) jelű vegyületet alkalmazunk a (60) jelű termék helyett. A reakció eredményeként 840 mg (80%) (67) jelű anyaghoz jutunk.

33. példa

5-Formil-1-[3-(2-pirimidil)-fenil]-benzimidazol [(68) jelű vegyület]

367 mg (1,2 mmol) (67) jelű vegyület és 60 ml DKM oldatához –78 °C hőmérsékleten 2,5 ml 1,0 mo-

lárís toluolos diizobutil-alumínium-hidrid (DIBAL-H) oldatot adunk, majd a reakcióelegyet 1 órán át $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, és további 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyhez telített ammónium-klorid-oldatot adunk, és a keverést még 30 percig folytatjuk. A reakcióelegyet vízbe öntjük, DKM-mel extraháljuk, a szerves kivonatot magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban bepároljuk. Így 142 mg (38%) (68) jelű vegyületet kapunk.

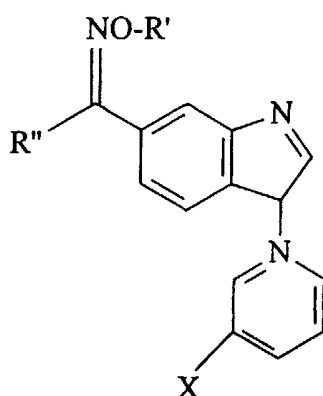
34. példa

5-Formil-1-[3-(2-pirimidil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim [(69) jelű vegyület]

5 E vegyületet a 22. példában leírt eljárással szintetizáljuk, azonban hidroxil-amin-hidroklorid helyett 300 mg (3,6 mmol) metoxi-amin-hidrokloridot reagáltatunk 210 mg (0,70 mmol) (68) jelű vegyülettel. E reakció eredményeként 192 mg (83%) (69) jelű anyagot kapunk, olvadáspont: $158\text{--}159\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10 A fenti példák szerint előállított vegyületeket az alábbi 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat



A vegyület jele	X	R'	R''	Olvadáspont ($^{\circ}\text{C}$)	A példa száma
(29d)	2-tienil	metil	hidrogén	184–185	9.
(29b)	1-imidazolil	metil	hidrogén	197–199	11.
(29c)	3-furanil	metil	hidrogén	147–148	10.
(33a)	3-piridil	etil	metil	105–106	14.
(33b)	3-piridil	2-propinil	metil	138–140	14.*
(33c)	3-piridil	2-propenil	metil	87–89	14.*
(33d)	5-pirimidil	etil	metil	187–188	14.
(33e)	2-piridil	etil	metil	107–108	14.
(33f)	3-piridil	izobutil	metil	90–92	14.
(33g)	3-piridil	metil	metil	145–146	14.
(33h)	2-amino-5-pirimidil	metil	metil	236–238	14.
(33i)	3-piridil	hidrogén	metil	218–220	14.
(38a)	1-imidazolil	metil	metil	230–231	14.
(38b)	1-imidazolil	etil	metil	135–138	14.
(53)	2-tiazolil	metil	metil	157–159	19.
(56)	2-tiazolil	metil	hidrogén	154–160	22.
(63)	4-pirimidil	hidrogén	hidrogén	220–221	29.
(64)	4-pirimidil	metil	hidrogén	180–182	29.*
(69)	2-pirimidil	metil	hidrogén	158–159	34.

* referenciapélda száma

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik, valamint ezek oxidjai, ahol a képletben

R^3 jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

A, B és D mindegyike CH-csoportot jelent, vagy A, B és D közül egynek vagy kettőnek a jelentése nitrogénatom, és a többinek a jelentése CH-csoport;

R^{11} jelentése fenil-, benzimidazolil-, tienil-, furanil-, imidazolil-, tiazolil-, piridil- vagy pirimidilcsoport, amelyek mindegyike egy vagy több, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–8 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil-, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–8 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxicsoporttal, halogénatommal, CF_3 -, amino-, nitro-, ciano-, acil-amino-csoporttal szubsztituálva lehet;

ahol acil jelentése $-(C=O)-H$, $-(C=O)-($ egyenes vagy elágazó szénláncú 1–8 szénatomos alkil- vagy $-(C=O)-(3-7$ szénatomos cikloalkil)-csoport;

R^6 és R^7 közül az egyiknek a jelentése hidrogénatom, míg a másiknak a jelentése $-CR'=NOR''$ általános képletű csoport, amelyben

R' jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1–8 szénatomos alkil- vagy 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport; és

R'' jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–8 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti

1-[3-(3-furanil)-fenil]-5-formil-benzimidazol-O-metil-oxim,

5-acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim,

5-acetil-1-[3-(1-imidazolil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim,

5-acetil-1-[3-(1-imidazolil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim,

5-acetil-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim,

valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói és azok oxidjai.

3. Az 1. igénypont szerinti

1-[3-(2-tienil)-fenil]-5-formil-benzimidazol-O-metil-oxim,

1-[3-(1-imidazolil)-fenil]-5-formil-benzimidazol-O-metil-oxim,

5-acetil-1-[3-(3-piridinil)-fenil]-benzimidazol-O-izobutil-oxim,

5 5-acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim,

5-acetil-1-[3-(5-pirimidil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim,

5-acetil-1-[3-(2-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-etil-oxim,

10 5-acetil-1-[3-(2-amino-pirimid-5-il)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim,

5-acetil-1-[3-(3-piridil)-fenil]-benzimidazol-O-izopropil-oxim,

5-formil-1-[3-(2-tiazolil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim,

15 5-formil-1-[3-(4-pirimidil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim, és az

5-formil-1-[3-(2-pirimidil)-fenil]-benzimidazol-O-metil-oxim,

20 valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói és azok oxidjai.

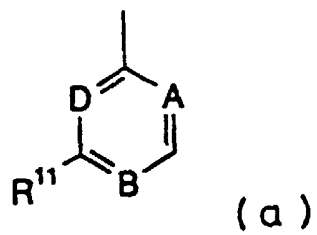
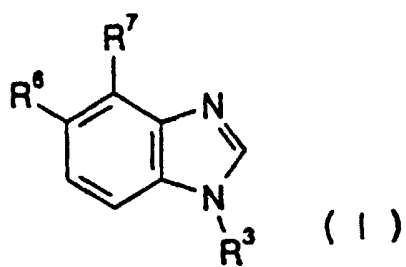
4. Gyógyászati készítmény, amely az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, vagy azok gyógyászati szempontból elfogadható sójának vagy oxidjának hatásos mennyiségét legalább egy, gyógyászati szempontból elfogadható vívőanyaggal vagy hígítószerral együtt tartalmazza.

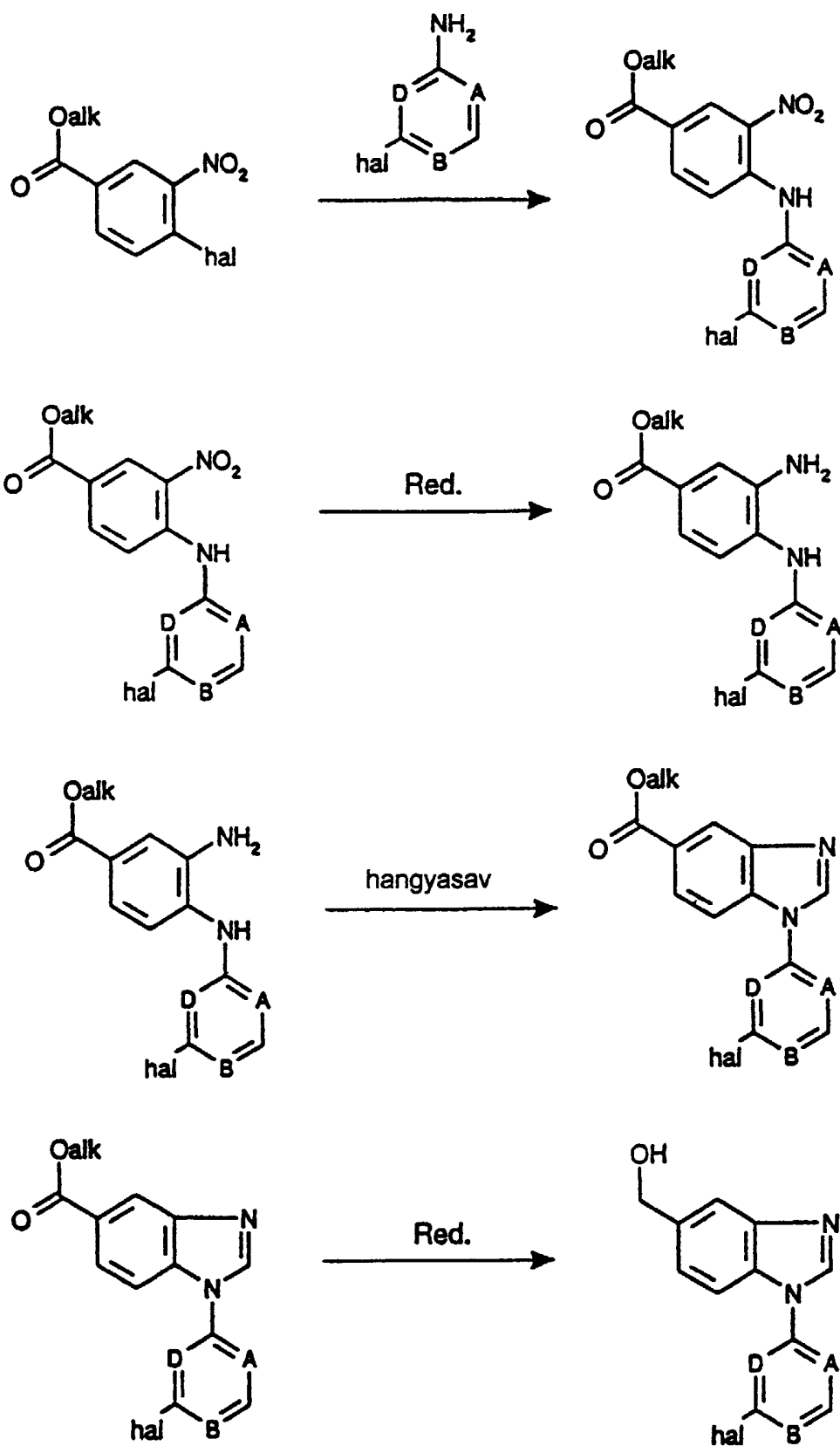
5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása élő állati szervezet – beleértve az emberi szervezetet is – olyan betegségének vagy kóros állapotának a kezelésére alkalmazható gyógyszer előállítására, amely betegség vagy kóros állapot a központi idegrendszer $GABA_A$ receptorkomplex modulálásával befolyásolható.

35 6. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása élő állati szervezet – beleértve az emberi szervezetet is – olyan betegségének vagy kóros állapotának a kezelésére alkalmazható gyógyszer előállítására, amely betegség vagy kóros állapot a központi idegrendszer $GABA_A$ receptorkomplexének pozitív modulálásával befolyásolható.

40 7. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása betegségként vagy kóros állapotként szorongás, alvászavarok, memóriazavarok, epilepszia vagy más, konvulzív kóros állapotok kezelésére alkalmazható gyógyszer előállítására.

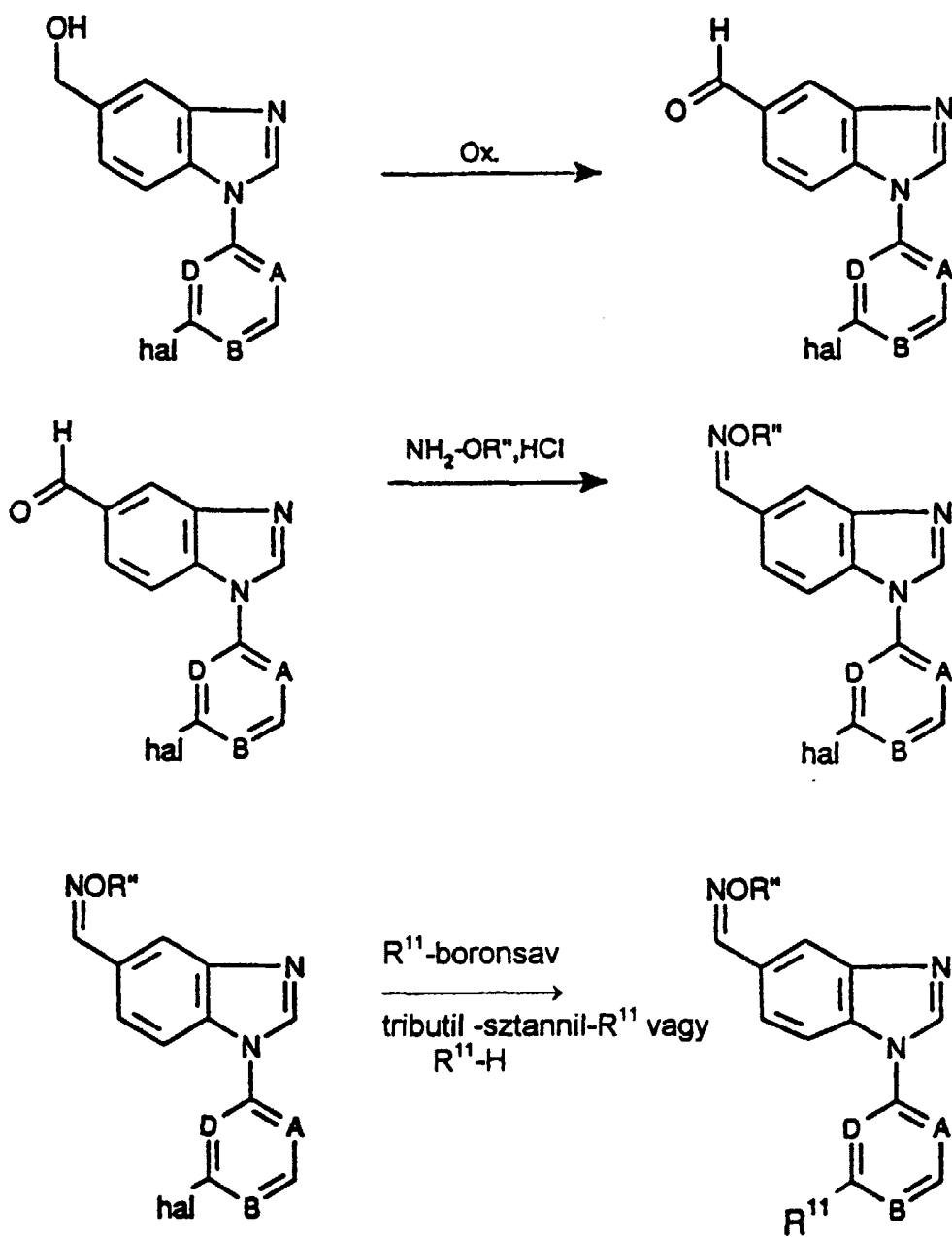
45





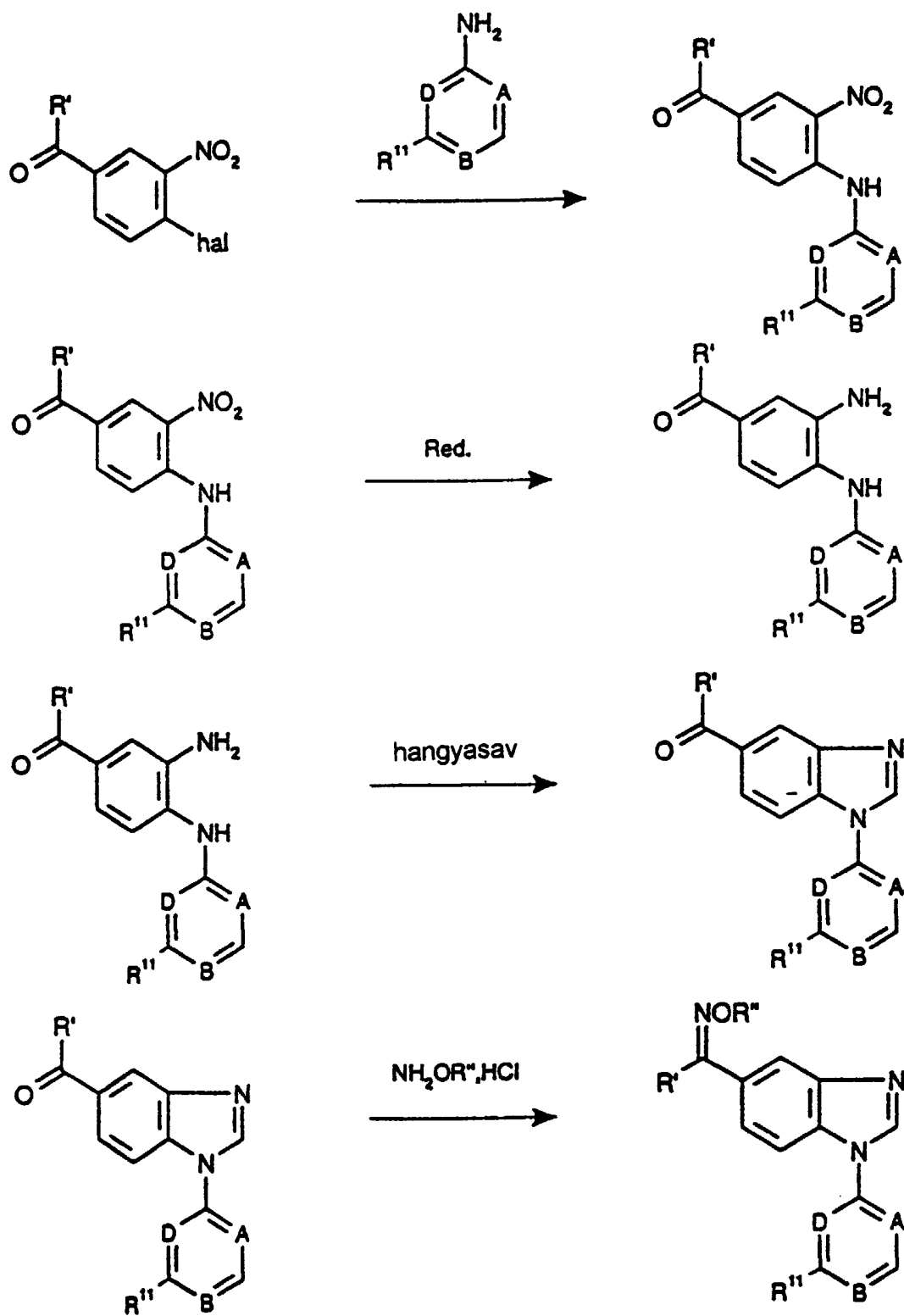
Hal = halogén; alk. = alkil; A, B, D mint az igénypontokban

1a. ábra



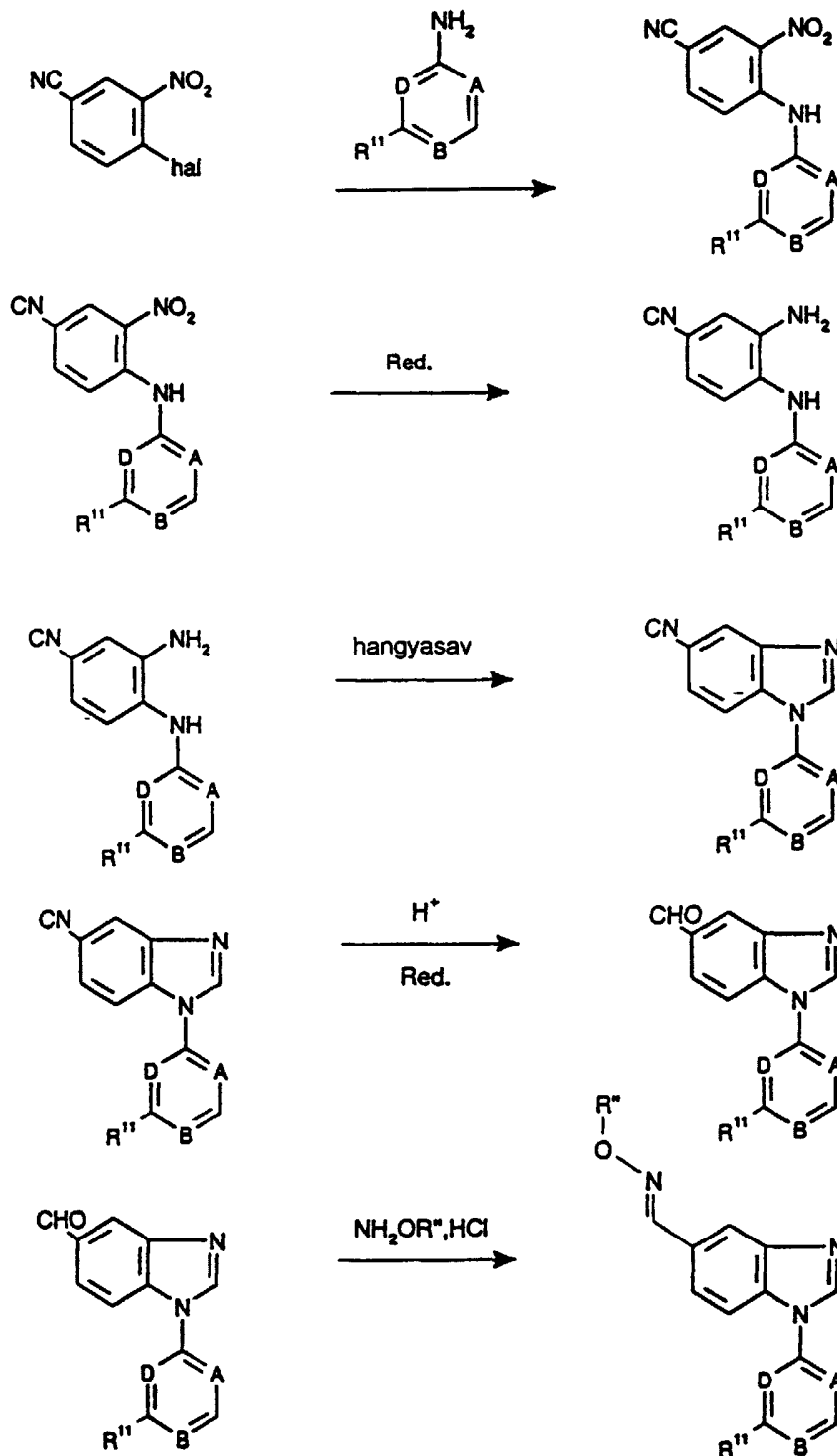
Hal = halogén, A, B, D, R* és R¹¹ mint az igénypontokban

1b. ábra



A, B, D, R', R'' és R''' mint az igénypontokban

2. ábra



Hal = halogén, A, B, D, R' és R¹¹ mint az igénypontokban

4. ábra