

# SZABADALMI LEÍRÁS

177183

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

Bejelentés napja: 1977. XII. 21.

(CI 1786)

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 271/06

Módosítás napja: 1979. X. 31. (13358/79)

Közzététel napja: 1981. II. 28.

Megjelent: 1982. X. 31.

Feltalálók:

Vincze László vegyész-mérnök  
Győri Jenő vegyész-mérnök  
Turesán István vegyész-mérnök  
Jelinek István vegyész-mérnök  
dr. Somfai Éva vegyész-mérnök  
Kőszegi Sándor vegyész-mérnök  
Budapest

29,5°  
29,5°  
14 °  
14 °  
7 °  
6 °

Szabadalmas

Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek  
Gyára Rt., Budapest

## Új eljárás prenoxiazin és sói előállítására

1

2

Ismeretes, hogy a III képletű 3-(2,2-difenil-etil)-5-(2-piperidinoetil)-1,2,4-oxadiazol (a továbbiakban prenoxiazin) hidrogénklorid jelentős köhögéscillapító hatással rendelkezik. (151.748 sz. magyar szabadalmi leírás).

1,2,4-oxadiazolok előállítására a legáltalánosabb módszer szerint alkil- vagy aril-amidoximot savkloriddal, vagy savanhidriddel reagáltatnak és a közbenső 0-acilamidoximot vízmegkötéssel vagy pirolízissel készítetik gyűrűzárásra. [Ber. 22. 2433 (1889)].

Ismeretes olyan módszer amidoxim és néhány speciális  $\beta$ -ketoészter, pl. acetecetészter reagáltatásával, melynél 5-ös helyzetben ketocsoportot tartalmazó gyökkel szubsztituált 1,2,4-oxadiazol-származékot kaptak katalizátor alkalmazása nélkül, a keletkező etanol és víz folyamatos eltávolításával. [Bull. Soc. Chim. Belga 58. 66 (1959)].

A prenoxiazin előállítására az alábbi módszerek ismertek [Arzneimittelforschung 16 (1966) 615; 151.748 és 151.260 sz. szabadalmi leírás]

1. I képletű 3,3-difenilpropionilamidoximot reagáltattak 3-piperidino-propionsavetilészterrel nátrium-alkoholát jelenlétében, viszonylag nagymennyiségű vízmentes etanolban oldva.

2. I képletű amidoximot 3-piperidinopropionsavkloriddal 0-acileztek, és a terméket piridinben gyűrűzárták.

3. I képletű amidoximot akrilsavkloriddal 0-acileztek, és a kapott származékot piperidinnel reagáltatták.

4. Az I képletű amidoximot abszolút alkoholos oldatban nátrium-alkoholát jelenlétében akrilsav-etilészterrel reagáltatták, majd a kapott 3-(2,2-difenil-etil)-5-(2-alkoxi-  
etil)-1,2,4-oxadiazolt piperidinnel reagáltatták.

5. Az I képletű amidoximot 3-klorpropionsavkloriddal 0-acileztek, és a kapott származékot piperidinnel reagáltatták.

A fenti módszerek közül az elsővel 80%-os (az irodalomban közölt legjobb) kitermeléssel állították elő laboratóriumi körülmények között a prenoxiazint. A szerzők szerint az általuk alkalmazott átészterezés reakciókörülményei között észrevehető változás, hogy 0-acilamidoxim közbenső termék nem mutatható ki. [Arzneimittelforschung. 16. (1966) 615.] Más szerzők közlése szerint a reakció során N-acilamidoxim származék sem keletkezik. (Heterocyclic Compounds. 17. 247-248).

A fent említett első reakció megvalósítása ipari méretekben a következő hátrányokkal jár:

15 Abszolút vízmentes etanolos közeget kell biztosítani. Az etanol minimális víztartalma is jelentős kitermeléscsökkenést és minőségromlást eredményez.

A reakcióidő viszonylag hosszú (8 óra).

20 Ipari méretekben a nátrium-etilát előállítása meglehetősen veszélyes művelet.

— Gyógyászati minőségű végtermék ipari méretű előállítása csak viszonylag alacsony, kb. 60–65%,-os kitermeléssel oldható meg.

25 Találmányunk célja új és javított, iparilag gazdaságosan és biztonságosan kivitelezhető eljárás kidolgozása prenoxiazin előállítására, mely a fenti hátrányokat kiküszöböli.

30 Találmányunk tárgya eljárás III képletű 3-(2,2-difenil-etil)-5-(2piperidino-etil)-1,2,4-oxadiazol prenoxiazin előállítására, a megfelelő amidoxim és észter reagáltatásával bázikus anyag jelenlétében oly módon, hogy az I képletű

amidoximot alkálilhidroxiddal és II általános képletű — ahol R metil- vagy etil-csoport — észterrel alkoholmentes közegben apoláros oldószer jelenlétében reagáltatjuk, oly módon, hogy a reakciók melléktermékeként keletkező alkoholt és vizet egyidejűleg azeotrop desztillációval távolítjuk el.

Az amidoximok só- és komplexképző tulajdonsága ismert [Chem. Rev. 62 (1962) 165—166 old.]. Találmányunk alapja az a felismerés, hogy az amidoximok só- és komplexképző tulajdonságát kihasználva az amfoter jellegű I képletű amidoxim a korábban ajánlott nagymennyiségű etanol jelenléte nélkül készíthető 1,2,4-oxadiazol gyűrűzárásra alkálilhidroxid jelenlétében. Így felismertük, hogy nem szükséges az észterezési illetve átészterezési reakciókhoz hasonló körülmények biztosítása, amelyre a korábbi szerzők törekedtek [Arzneimittelforschung 16 (1963) 616. oldal].

Megfigyeléseink szerint az amfoter jellegű I képletű amidoxim alkálilhidroxiddal pl. toluol jelenlétében só- és feltehetően komplexet képez, mely a sóképzésnél keletkező vizet is magába zárja. Hasonlóképpen több megfigyelés utal az amidoxim komplex-képző voltára a II általános képletű — ahol R metil, vagy etilcsoport — észter hozzáadása után. Így, ha az amidoxim kálium-sójának feltételezett hidrát komplexét toluolban, vagy benzolban 50—60% C-on elkészítjük, homogén oldatot kapunk. Ha ehhez hozzáadjuk a II általános képletű — ahol R metil, vagy etilcsoport — észtert, a csapadékkiválás azonnal megindul és a kilépő víz az elegy desztillátumában kimutatható lesz.

Bár a feltételezett komplexről, vagy komplexekről közelebbit még nem tudunk, a reakcióelegy megmelegítésekor bekövetkező egyidejű azeotrop desztilláció során az 1,2,4-oxadiazol-gyűrűzárás végbemegy és a reakció melléktermékeként keletkező víz és alkohol folyamatos eltávolításával az egyensúlyi reakciót állandóan eltolva a gyűrűzárás irányába, a korábbiaknál lényegesen jobb kitermeléssel kapjuk az I képletű terméket.

Kapjelerésünk azért is meglepő, mert amidoximok észterekkel az eddigi irodalom szerint csupán nagy etanol feleslegben és nátrium alkoholát jelenlétében (vagyis lényegében átészterezési reakcióval) vagy pedig katalizátor nélkül, az általunk alkalmazottól reaktivitásukban jelentősen eltérő  $\beta$ -keto-észterekkel pl. acetacetészterrel voltak reakcióba vihetők. Megjegyezni kívánjuk, hogy a  $\beta$ -keto-észterekre publikált módszer a találmányunk szerint felhasznált amidoxim és piperidino-propionsav-alkil észter esetében nem vezet mérhető mennyiségű termékhez.

A reakciót előnyösen végezhetjük el bármelyik alkálilhidroxiddal, azonban megállapítottuk, hogy gyorsabb a reakció és jobb kitermelést ad, ha kálium-hidroxidot alkalmazunk.

Oldószerként előnyösen alkalmazhatunk benzolt, toluolt, vagy xilolt, vagy más apoláros oldószert, amely azeotrop desztillációval alkalmas víz és etanol vagy metanol egyidejű eltávolítására.

A reakcióban alkalmazott reagenseket megállapításunk szerint tetszőszerinti sorrendben vihetjük a reakcióelegybe, a kitermelési értékek és az anyag minőségének megváltozása nélkül. Üzemi körülmények között általában előnyös az oldószerben összehozni az amidoximot és az észtert és ezek elegyéhez adni a szilárd alkálilhidroxidot. Eljárhatunk úgy is, hogy a toluolnak csak egy részét adjuk a reakció kezdetén az elegybe, a többit a desztillációval párhuzamosan, folyamatosan adagoljuk.

A reakció az elegy felmelegítésével indul meg. Labora-

tóriumi méretekben megfigyelhető a reakcióelegy átmeneti kitesztulása, majd a melléktermékek, illetve a termék megjelenése folytán több fázis kialakulása.

A reakciót az alkalmazott apoláros oldószerrel és észterrel függően 60—140 C-on végezhetjük el. Toluol és etilészter alkalmazása esetén 110 C-on zajlik le a reakció és 1-2 óra alatt végbemegy.

A reakció során alkálilhidroxid is keletkezik melléktermékként. Részben ennek megkötésére, előnyösen úgy járhatunk el, hogy az észtert 1 mól feleslegben alkalmazzuk.

A reakcióelegy feldolgozása többféleképpen történhet. Előnyös, ha a reakcióelegyben lévő gázes anyagban vízes-lúgos kezeléssel megbontjuk a feleslegben alkalmazott propionsavésztert és az esetleg jelenlévő savamidot, majd a szerves fázist elkülönítjük és ebből izoláljuk a célvegyületet. Előnyösen etanolos hidrogén-kloridos kezeléssel állítjuk elő a prenoxdiazin sósavas sóját, amely kristályosítással tisztítható. Hasonlóképpen más sókat is előállíthatunk pl. a (2,4-hidroxi)-benzoi-benzoátot, vagy az általunk először előállított, csökkent keserű ízű és gazdaságossága miatt előnyös, új hidrogén-maleátot.

A találmányunk szerinti eljárás igen alkalmas üzemi megvalósításra és jelentős műszaki haladást jelent a legjobb eddig ismert eljáráshoz képest. Elkerülhetővé válik a nátriumetilát előállítása és alkalmazása, ami jelentős biztonságtechnikai előnyökkel jár. A reakcióidő egy negyedére csökken. A kitermelés a gyógyszerkönyvi minőségű végtermékben 25%-kal, közvetlenül a reakcióban előállított termékben 12,5%-kal nő. Jelentősen javul a termék átlagos minősége, ami növeli a gyártás minőségi biztonságát. A termék előállításának időigénye 18%-kal csökken. Azonos reaktor térfogatból kb. 37%-kal több az anyagkihozatal, tehát jelentős kapacitás növekedést értünk el. Mivel a bázis igen tiszta állapotban keletkezik, a sóképzési reakciók kitermelése is javul. Ha a hidrogén-klorid só-állítjuk elő, előnyösen úgy járunk el, hogy a 3-(2,2-difeniletill)-5-(2-piperidino-etyl)-1,2,4-oxadiazol (prenoxdiazin) bázis izolálása nélkül, etilalkoholban oldott hidrogén-kloriddal reagáltatjuk. Amennyiben a hidrogén-maleátot, vagy a (2,4-hidroxi)-benzoi-benzoátot állítjuk elő, akkor célszerűen úgy járunk el, hogy a prenoxdiazin bázist a reakcióelegyből izoláljuk, majd etilalkoholban oldva reagáltatjuk a kívánt szerves savval.

A korábbi eljárásokkal készült prenoxdiazin bázisból szerves sókat csak úgy lehet képezni, hogy a bázist először szervesen sóvá — előnyösen hidrogén-klorid-sóvá — alakítjuk át, ilyen formában izoláljuk, majd a só- megbontjuk és az így megtisztított bázist reagáltatjuk a kívánt szerves savval. Még ekkor is csak kicsapással vagy bepárlással lehet a reakcióelegyből izolálni a szerves savval képezett só-ot, a kísérő szennyező anyagok oldásfokozó hatása miatt.

A találmányunk szerinti kapott prenoxdiazin bázis olyan tiszta, hogy a sóképzési művelet lényegesen leegyszerűsödik.

Eljárásunk részleteit a példákban ismertetjük.

#### 1. példa

212 kg 3,3-difenilpropiontamidoximot és 50 kg kálium-hidroxidot 1400 liter toluolban oldunk, majd 325 kg 3-piperidinopropionsav-etylésztert adagolunk hozzá. A reakcióelegyet felfűtjük és kb. 400 liter toluolt desztillálunk ki a sóképzésnél keletkező víz túlnyomó részével együtt. A toluolt egyenletesen pótoljuk. A desztillálást kb. 1—1,5 óráig folytatva ledesztillálunk további 600 liter toluol-

etanol elegyet, ami kevés vizet is tartalmaz. A visszamaradó sűrű géles anyaghoz 800 liter vizet és 50 kg nátriumhidroxidot adagolunk, a reakcióelegyet felforraljuk, majd 40 C -on a szerves fázist elkülönítjük. A terméket a toluolos oldatból nyerjük ki úgy, hogy etanolban oldott hidrogénkloriddal klórhidrátot képezünk, ami kikristályosodik. A termék 315 kg gyógyszerkészítés céljára alkalmas 3-(2,2-difeniletíl)-5-(2-piperidinoetil)-1,2,4-oxadiazol hidrogénklorid. Op. 192—193 C .

### 2. példa

48 g 3,3-difenilpropionilamidoximot és 8 g nátriumhidroxidot 300 ml toluolban oldunk, majd 68,4 g 3-piperidinopropionsav-metilésztert adagolunk hozzá. A reakcióelegyet felfűtjük és egyenletes desztillációval kb. 230 ml toluol-metanol- víztartalmú elegyet desztillálunk le, miközben kb. 100 ml toluolt adagolunk be. Kb. 1½ óra után a visszamaradó sűrű géles anyaghoz 200 ml vizet és 10 g nátriumhidroxidot adunk, a reakcióelegyet felforraljuk, majd 40 C -on a szerves fázist elkülönítjük. A terméket a toluolos oldatból nyerjük ki úgy, hogy etanolban oldott hidrogénkloriddal klórhidrátot képezünk, ami kikristályosodik. A termék 71 g gyógyszerkészítés céljára alkalmas 3-(2,2-difeniletíl)-5-(2-piperidinoetil)-1,2,4-oxadiazol hidrogénklorid. Op. 192—193 C .

### 3. példa

212 g 3,3-difenilpropionilamidoximot és 50 g káliumhidroxidot 1400 ml toluolban oldunk, majd 325 g 3-piperidinopropionsav-etilésztert adagolunk hozzá. A reakcióelegyet felfűtjük és kb 400 ml toluolt desztillálunk ki a sóképzésnél keletkező víz túlnyomó részével együtt. A ledesztillált toluolt közben egyenletes ütemben pótoljuk. A desztillálást kb. 1—1,5 órán át folytatva ledesztillálunk további toluol-etanol elegyet, ami még kevés vizet is tartalmaz. A visszamaradó sűrű géles anyaghoz 800 ml vizet és 50 g nátriumhidroxidot adagolunk, a reakcióelegyet felforraljuk, majd 40 C -ra hűtve a szerves fázist elkülönítjük.

A keletkezett 3-(2,2-difenil-etil)-5-(2-piperidinoetil)-1,2,4-oxadiazolt a toluolos oldatból nyerjük ki.

A fentiek szerint kapott 3-(2,2-difenil-etil)-5-(2-piperidinoetil)-1,2,4-oxadiazolból 144,5 g-ot 50—60 C -on feloldunk 425 g etilalkoholban, majd az így nyert oldatot 2 g derítőszénnel derítjük, szűrjük. 425 g etilalkoholban 50—60 C -on feloldunk 97 g 2-(4'-hidroxibenzoil)-benzoesavat, majd ezt az oldatot is 2 g derítőszénnel derítjük és szűrjük.

A két oldat egyesítése után, a hűtés és kevertetés hatására kikristályosodó 3-(2,2-difenil)-5-(2-piperidinoetil)-1,2,4-oxadiazol-2-(4'-hidroxibenzoil)-benzoátot szűrjük, szárítjuk.

Súlya: 230 g. Op.: 164 C

Tartalom perklórsavas titrálás alapján: 99,8%.

### 4. példa

A 3. sz. példa szerint előállított 3-(2,2-difenil-etil)-5-(2-piperidinoetil)-1,2,4-oxadiazolból 36,15 g mennyiséget 70 ml etilalkoholban oldunk.

11,6 g maleinsavat forralás közben feloldunk 30 ml etilalkoholban.

A két oldatot egyesítjük, és kb. ötperces forralás után lehűtjük, majd a kikristályosodó 3-(2,2-difenil-etil)-5-(2-pi-

peridinoetil)-1,2,4-oxadiazol-hidrogén-maleátot szűrjük és megszáritjuk.

A kapott termék kívánt esetben kétszeres tertiogató etilalkoholból átkristályosítható.

Op.: 146—146,6 C

Analízis: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (477,55)

elméleti: C 67,9%; H 6,54%; N 8,80%

talált: C 68,04%; H 6,72%; N 8,93%

### 5. példa

42,4 g 3,3-difenilpropionilamidoximot és 10 gr káliumhidroxidot 280 ml toluolban elkeverünk, majd 65 g 3-piperidinopropionsav-etilésztert adagolunk hozzá. A reakcióelegyet felfűtjük -- így 45--47 C -on már csak kevés oldatlan részt tartalmazó híg szuszpenziót, 60 -63 C -on pedig homogén oldatot nyerünk. 70--72 C -on a reakcióelegyből géles konzisztenciájú csapadékkiválás tapasztalható, és megindul a desztilláció. Kb. 1 óra alatt a reakcióelegyről ledesztillálunk 200 ml toluolt, mely vizet és etanol is tartalmaz. Közben a toluolt egyenletesen pótoljuk. A visszamaradó sűrű géles anyaghoz 160 ml vizet és 10 g nátriumhidroxidot adagolunk, a reakcióelegyet felforraljuk, majd 40 C -on a szerves fázist elkülönítjük. A terméket a toluolos oldatból nyerjük ki és etanolban oldott hidrogénkloriddal klórhidrátot képezünk. A termék 63,6 g gyógyszerkészítés céljára alkalmas 3-(2,2-difeniletíl)-5-(2-piperidinoetil)-1,2,4-oxadiazol sósavó. Op.: 192-193 C . A termék 2<sup>o</sup>-os vizes oldata átlátszó.

### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás 3-(2,2-difeniletíl)-5-(2-piperidino-etil)-1,2,4-oxadiazol (prenoxdiazin) és sói előállítására 3,3-difenilpropionilamidoxim és 3-piperidino-propion-sav-alkilészter reagáltatásával bázikus anyag jelenlétében és a kapott bázisból só képzésével, azzal jellemezve, hogy az I képletű amidoximot alkálihidroxiddal és II általános képletű -- ahol R jelentése metil-, vagy etilcsoport -- észterrel reagáltatjuk apoláros oldószer jelenlétében alkoholmentes közegben oly módon, hogy a reakciók melléktermékeit egyidejűleg azeotróp desztillációval eltávolítjuk, majd a prenoxdiazin bázist kívánt esetben, izolálás nélkül, vagy izolálás után szerves vagy szervesetlen savval reagáltatva sójává alakítjuk. (1979. október 31.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy oldószerként benzolt, toluolt, vagy xilolt alkalmazunk és a reakciót 70--140 C hőmérsékleten folytatjuk le. (1979. október 31.)

3. Az 1-2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakcióhoz II általános képletű vegyületként 3-piperidino-propionsav-etilésztert és bázikus anyagként káliumhidroxidot alkalmazunk, oldószerként toluolt használunk és a reakciót 110 C hőmérsékleten bonyolítjuk le. (1979. október 31.)

4. Az 1-3. igénypontok szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a prenoxdiazin bázist a reakcióelegyből izoláljuk, majd etilalkohol jelenlétében maleinsavval reagáltatva hidrogén-maleát sóvá, vagy 2-(4'-hidroxibenzoil)-benzoesavval reagáltatva 2-(4'-hidroxibenzoil)-benzoát sóvá alakítjuk. (1979. október 31.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, 3-(2,2-difeniletíl)-5-(2-piperidino-etil)-1,2,4-oxadiazol sósavó előállítására 3,3-difenilpropionilamidoxim és 3-pi-

peridino-propionsav-alkilészter reagáltatásával bázikus anyag jelenlétében, azzal jellemezve, hogy az I képletű amidoximot alkálihidroxiddal és II általános képletű — ahol R jelentése metil- vagy etilcsoport — észterrel reagáltatjuk apoláros oldószer jelenlétében alkoholmentes közegben oly módon, hogy a reakciók melléktermékeit egyidejűleg azeotróp desztillációval eltávolítjuk. (1977. december 21.)

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy oldószerként benzolt, toluolt, vagy xilolt alkalmazunk és a reakciót 70—140 C° hőmérsékleten folytatjuk le. (1977. december 21.)

7. A 4-5. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakcióhoz II képletű vegyületként 3-piperidino-propionsav-etilésztert és bázikus anyagként káliumhidroxidot alkalmazunk, oldószerként toluolt használunk és a reakciót 110 C° hőmérsékleten hajtjuk végre. (1977. december 21.)

8. Az 5—7. igénypontok szerinti eljárás fogantatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a prenoxiazin bázist a reakcióelegyből való izolálás nélkül, etilalkoholban oldott sósavval reagáltatva hidrogén-klorid sóvá alakítjuk. (1977. december 21.)

---

I lap képlettel

---

