

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201 036 B

(22) Bejelentés napja: 1988.09.01.

(21) 4512/88

(33) JP

(32) 1987.09.03.

(31) 220877/87

(51) Int Cl⁵

C 07 D 295/03

C 07 D 401/10

C 07 D 405/10

C 07 D 409/10

C 07 D 413/10

A 61 K 31/445

A 61 K 31/495

(41) (42) Közzététel napja: 1989.03.28.

(45) Megadás meghírdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28. SZKV/1990.09.

(72) Feltalálók:

Fujimori Shinichiro, Yokohama,
Yamazaki Satoshi, Tokió,
Sugano Mamoru, Kawasaki,
Kawamura Makoto, Ninomiya Kunihiro, Tokió,
Tobe Akihiro, Yokohama,
Nitta Issei, Tokió (JP)

(73) Szabadalmaz:

Mitsubishi Kasei Corp., Tokió (JP)

(54) ELJÁRÁS ETANON-OXIMSZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerint előállítható új etanon-oxim-
származékok (sóik) (I) általános képletében

R¹ jelentése 5-7 szénatomos cikloalkilcsoport,
fenil-(1-3 szénatomos)alkil-csoport, amely adott
esetben a fenilcsoporton 1-3 szénatomos alkilcsoporttal
vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal lehet
helyettesítve; adott esetben halogénatommal, 1-4
szénatomos alkoxycsoporttal, vagy 1-4 szénatomos
alkilcsoporttal helyettesített fenil-tio-csoport; fe-
nil-szulfonil-csoport; adott esetben a fenilcsoport-
ján 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fe-
nil-szulfonil-amido-csoport; fenoxycsoport; fenil-
(1-4 szénatomos)alkil-oxi-csoport; a nitro-
génatomján 2-5 szénatomos alkil-karbonil- vagy fe-
nilcsoporttal helyettesített fenil-aminocsoport;
imidazol-1-il-csoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos
alkoxycsoport,

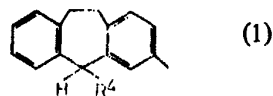
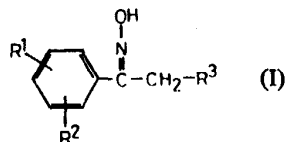
R³ jelentése piperidincsoport vagy 4-(1-4 szén-
atomos)alkil-piperazincsoport; vagy

R¹ és R² a kapcsolódó fenilcsoporttal együtt
alkot fenotiazin-2-il-csoportot, N-acetil-fenotia-

zin-2-il-csoportot, tiantrén-2-il-csoportot, diben-
zo-tiofén-3-il-csoportot, dibenzo-furán-3-il-cso-
portot, vagy (1) általános képletű csoportot, amely
képletben R¹ jelentése hidrogénatom, vagy 1-3
szénatomos alkilcsoport.

E vegyületek és savaddíciós sóik fekélyellenes
hatásúak.

A találmány szerint a megfelelő amino-katont
oximmá konvertáljuk, hidroximi-nezés alkalmazá-
sával.



A leírás terjedelme: 10 oldal, 1 ábra

HU 201 036 B

A találmány tárgya eljárás új etanon-oximszarmazékok és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására. Ezek a találmány szerint előállítható vegyületek hatékony fekélyellenes szerek.

Már sokféle vegyületet fejlesztettek ki fekélyellenes hatóanyag céljaira. Közülük a cimetidint, amely hisztamin H₂-antagonista, a közelmúltban kiterjedten alkalmazták annak kiváló fekélyellenes hatása miatt, de kitént, hogy használatánál komoly problémák is felmerülnek, pl. visszaesés fordul elő (l. pl. Nikkei Medical, 1984. május 14., 26–34. o.)

Különböző irányokban folytattunk tanulmányokat abból a célból, hogy olyan új oximszarmazékokat találjunk, amelyek kémiai szerkezete különbözik az eddig ismert ilyen típusú vegyületekétől és amelyek fekélyellenes hatása kiemelkedő.

Ilyen hatású pl. egy oxim-éterszarmazék, amelyet az elővizsgálat nélkül közzétett (KOKAI) 55-19287. sz. japán szabadalmi bejelentés ismertet. További vizsgálódásaink azt mutatták, hogy nagyobb fekélyellenes hatás érhető el olyan új etanon-oximszarmazékokkal — és gyógyászatilag elfogadható sóikkal —, amelyek (I) általános képletében

R¹ jelentése 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil-(1–3 szénatomos)aralkilcsoport, amely adott esetben a fenilcsoporton 1–3 szénatomos alkilcsoporttal, vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal lehet helyettesítve; adott esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenil-tio-csoport; fenil-szulfonilcsoport, adott esetben a fenilcsoportján 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenil-szulfonil-amino-csoport, fenoxicsoporthal, a nitrogénatomján 2–5 szénatomos alkil-karbonil- vagy fenilcsoporttal helyettesített fenil-aminocsoport; vagy imidazol-1-il-csoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoporthal;

R³ jelentése piperidinocsoport vagy 4-(1–4 szénatomos)-piperazinocsoport; vagy

R¹ és R² azokkal kapcsolódó fenilcsoporttal együtt alkot fenotiazin-2-ilcsoportot, N-acetil-fenotiazin-2-ilcsoportot, tiantrén-2-ilcsoportot, dibenzo-tiofén-3-il-csoportot, dibenzo-furán-3-il-csoportot vagy (1) általános képletű csoportot, amely képletben R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport.

A továbbiakban a találmányt részletesebben ismertetjük.

A találmány szerint előállítható új etanon-oximszarmazékok (I) általános képletében R¹ jelentése cikloalkilcsoport, pl. ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport; fenil-alkil-csoport, pl. benzil- vagy fenetil-csoport; fenoxicsoporthal; fenil-tio-csoport; vagy fenil-szulfonilcsoport. A fenil-alkil- vagy fenil-tio-csoportok is szubsztituáltak lehetnek 1–3 szénatomos alkilcsoporttal, pl. metil-, etil- vagy propilcsoporttal; 1–3 szénatomos alkoxicsoporthal, pl. metoxi-, etoxi- vagy propoxicsoporthal; a fenil-tio-csoport ezen felül még halogénatommal, pl. klór- vagy brómatommal.

R¹ jelentése lehet továbbá 4-alkilszubsztituált-piperazino-csoport, pl. 4-metil-1-piperazinocsoport, 4-etil-1-piperazinocsoport vagy 4-propil-1-piperazinocsoport; imidazol-1-il-csoport.

R¹ jelentése lehet továbbá szubsztituált aminocsoport, pl. difenil-aminocsoport, N-acetil-anilino-csoport, vagy benzolszulfonil-amino-csoport.

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoporthal, pl. metoxi-, etoxi- vagy propoxicsoporthal.

R³ jelentése piperidinocsoport vagy 4-alkil-szubsztituált-piperazinocsoport, pl. 4-metil-1-piperazino-, 4-etil-1-piperazino- vagy 4-propil-1-piperazinocsoport.

Továbbá R¹ és R² alkothat a velük kapcsolódó fenilcsoporttal együtt fenotiazin-2-il-, N-acetil-fenotiazin-2-il-, tiantrén-2-il-, dibenzo-tiofén-3-il-, dibenzo-furán-3-ilcsoportot vagy (1) általános képletű csoportot, amely képletben R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, pl. metil-, etil- vagy propilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösekként említhetők azok, amelyeknél R¹ jelentése ciklohexil-, benzil-, fenetil-, benzil-oxi-, fenil-tio- vagy fenil-szulfonilcsoport, amelyek a már fent említett módon szubsztituáltak is lehetnek, vagy imidazol-1-il-, difenil-amino-, N-acetil-anilino- vagy benzolszulfonil-amino-csoport vagy pedig R¹ és R² velük kapcsolódó fenilcsoporttal együtt alkotnak fenotiazin-2-il-, N-acetil-fenotiazin-2-ilcsoportot vagy (1) általános képletű csoportot, amely képletben R⁴ jelentése a már megadott; s R³ jelentése 1-piperidinocsoport vagy 4-alkil-1-piperazinocsoport.

Különösen előnyös hatóanyagok azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél R¹ fenilcsoportja a para-helyzetben szubsztituált.

Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek a következők:

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(4-fenil-tio-fenil)-etanon-oxim;

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(4-ciklohexil-fenil)-etanon-oxim;

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(4-benzil-fenil)-etanon-oxim;

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-[4(N-acetil-N-fenil-amino)-fenil]-etanon-oxim;

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(4-difenil-amino-fenil)-etanon-oxim;

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-[4-2-fenetil]-fenil]-etanon-oxim;

(Z)-2-(piperidin-1-il)-1-[4-2-fenetil]-fenil]-etanon-oxim;

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(N-acetil-fenotiazin-2-il)-etanon-oxim;

(Z)-2-(piperidin-1-il)-1-(N-acetil-fenotiazin-2-il)-etanon-oxim;

(E)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,b]ciklopentén-3-il)-etanon-oxim;

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(10,11-dihidro-5H-5-metil-dibenzo[a,b]ciklopentén-3-il)-etanon-oxim;

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(10,11-dihidro-5H-5-etil-dibenzo[a,b]ciklopentén-3-il)-etanon-oxim;

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(4-fenil-szulfonil-fenil)-etanon-oxim;

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(fenotiazin-2-il)-etanon-oxim;

(Z)-2-(piperazin-1-il)-1-[4-(imidazol-1-il)-feni l]-etanon-oxim;

(Z)-2-(piperazin-1-il)-1-[4-(imidazol-1-il)-feni l]-etanon-oxim;

(Z)-2-(piperazin-1-il)-1-(4-benzolszulfonil-am ino-fenil)-etanon-oxim;

(Z)-2-(piperazin-1-il)-1-(4-benzil-oxi-fenil)-et anon-oxim;

(Z)-2-(piperazin-1-il)-1-[4-(imidazol-1-il)-feni l]-etanon-oxim;

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-[2-etoxi-4-(2-f enetil)-fenil]-etanon-oxim; és

(Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1{4-[2-(2-izopr opoxi-fenil)-etil]-fenil}-etanon-oxim.

A találmány szerint előállítható új vegyületek kö- rébe tartoznak — mint már említettük — az (I) ál- talános képletű vegyületek savaddíciós sói is. Ezek lehetnek pl. hidrogén-kloridok, hidrogén-bromi- dok, szulfátok, foszfátok, nitrátok, acetátok, szuk- cinátok, adipátok, propionátok, tartarátok, maleá- tok, citrátok, benzoátok, toluol-szulfonátok és me- tán-szulfonátok.

A továbbiakban eljárást ismertetünk az (I) ál- talános képletű új vegyületek előállítására (A folya- matábra).

A találmány szerint úgy állíthatjuk elő az (I) ál- talános képletű új vegyületeket, hogy a megfelelő (II) általános képletű amino-ketont — R^1 , R^2 és R^3 jelentése az (I) képlethez már megadott — az ön- magában ismert hidroxí-iminezés alkalmazásával oximmá konvertáljuk. Az oximmá konvertáláshoz a hidroxí-amint szabad alakban vagy hidrogén-klo- ridja alakjában alkalmazhatjuk, a (II) általános képletű kiindulási anyagra számított 1–20 ekviva- lensnyi mennyiségben.

A reakcióelegyben alkalmazott oldószer lehet alkohol, pl. metanol vagy etanol; amid, pl. dimetil- formamid (DMF) vagy N-metil-2-pirrolidinon; szulfoxid, pl. dimetil-szulfoxid (DMSO); éter, pl. tetrahidrofuran (THF) vagy dioxán, bázikus, pl. pi- ridin vagy trietil-amin; víz; továbbá lehet a felsorol- tak közül kettőnek vagy többnek az elegye.

Ha a konverzióban a hidroxí-amint hidrogén- kloridja alakjában alkalmazzuk, célszerűen a reak- ciót megelőzően a fent felsorolt oldószerhez ekvi- moláris vagy ezt meghaladó mennyiségben egy ter- cier amin, pl. piridint, trietil-amint vagy hasonló szert; vagy egy szervesetlen sót, pl. nátrium-hidroxi- dot, kálium-hidroxiidot, kálium-karbonátot vagy nátrium-karbonátot adunk.

A reakcióhőmérséklet általában -20 °C és 150 °C, előnyösen 0 °C és 100 °C közötti.

A felsorolásból látható, hogy a fent leírt oxim- képző reakcióban nyerhető céltermék lehet Z-izo- mer vagy E-izomer; a reakciótermék lehet ezek ele- gye, s ezekből az egyes izomereket elkülöníthetjük.

Általában mindkét izomer úgy nyerhető, hogy a reakció után az (I) általános képletű céltermék sza- bad bázis alakjában van jelen, s azt hagyományos dolgozzuk fel tovább, pl. átkristályosítást vagy osz- lopkromatográfiát alkalmazva. Kívánt esetben az (I) általános képletű etanon-oxim savaddíciós sóját úgy állítjuk elő, hogy a reakcióterméket a kívánt savval reagáltatjuk.

A (II) általános képletű kiindulási anyagot, a

megfelelő amino-ketont előállíthatjuk a B, C vagy D folyamatábrán szemléltetett eljárások valamelyi- kével.

II-1. eljárás (B folyamatábra)

A képletekben R^1 , R^2 és R^3 jelentése az (I) kép- lethez már megadott, X jelentése halogénatom, pl. klóratom.

A II-1. eljárásban a (II) általános képletű kiin- dulási anyagot úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő (III) általános képletű α -halogén-acetofenont a megfelelő (IV) általános képletű aminnal reagáltat- juk. Ebben az aminező reakcióban a (III) általános képletű kiindulási anyagra számítva ekvimoláris vagy ezt meghaladó mennyiségben alkalmazzuk a (IV) általános képletű amint.

Ez a reakció oldószer alkalmazása nélkül is vég- bemenet; ha oldószert alkalmazunk, az a reakcióra nézve semleges legyen; az oldószer lehet éter, pl. dioxán vagy THF; amid, pl. DMF vagy N-metil-2- pirrolidinon; alkohol, pl. metanol vagy etanol; víz; vagy a felsoroltak közül kettőnek vagy többnek az elegye. A reakcióhőmérséklet nem kritikus, tarto- mánya általában 0 – 150 °C.

A reakció során keletkező hidrogén-halogenid leköltése céljából a reakcióelegyhez adhatunk bázis- kus szereket, amivel javítjuk a reakciófeltételeket. Alkalmazhatunk szervesetlen bázisokat, pl. nátrium- hidroxidot, kálium-hidroxidot, nátrium-karbonátot vagy kálium-karbonátot, továbbá tercier aminokat, pl. piridint vagy trietil-amint. Általában a bázisokat a (III) általános képletű vegyületre számítva ekvi- moláris vagy ezt meghaladó mennyiségben alkal- mazzuk.

A (II) általános képletű amino-keton terméket kaphatjuk szabad bázis vagy savaddíciós só alakjáb- an, hidrogén-halogeniddel, a reakciókörülménye- itől függően. Minthogy a kitermelés nagy, az így ka- pott (II) általános képletű amino-ketont további tisztítás mellőzéseivel alkalmazhatjuk az oximképző reakcióban kiindulási anyagként, s akár úgy is eljár- hatunk, hogy a II-1. eljárásban keletkező, a (II) ál- talános képletű amino-ketont tartalmazó elegyhez egyszerűen hozzáadjuk a hidroxí-amint és így foga- natosítjuk az oximképző reakciót is.

II-2. eljárás (C folyamatábra)

A képletekben R^3 jelentése az (I) képlethez megadott, R^6 jelentése imidazol-1-il, 1-piperidino-, 4-metil-1-piperazincsoport vagy (2) általános képletű csoport, amely képletben R^7 jelentése - OMe, $-CH_3$ vagy $-Cl$.

A (II) általános képlet körébe tartozó (VII) ál- talános képletű kiindulási anyagokat úgy kaphat- juk, hogy a megfelelő (V) általános képletű tiolt vagy szekunder amint a megfelelő (VI) általános képletű fluoriddal reagáltatjuk. A reakció feltéte- lek kétféleképpen választhatók az alábbiak szerint.

Az egyik eljárásváltozat szerint az (V) és a (VI) általános képletű vegyületeket amid oldószerben, pl. DMF-ben vagy N-metil-2-pirrolidinonban rea- gáltatjuk szervesetlen só, pl. kálium-karbonát és réz- katalizátor, pl. rézpor jelenlétében. Ekkor a reak- cióhőmérséklet általában 60 és 120 °C közötti.

Az (V) általános képletű vegyületet a (VI) álta- lános képletű fluoridszármazék mennyiségére szá-

mított ekvimoláris vagy azt meghaladó mennyiségben alkalmazzuk. A szeretlen bázis, pl. káliumkarbonát mennyisége a (VI) általános képletű fluoridszármazék mennyiségére számítva 0,5 mólnyi vagy annál több, előnyösen 1–3 mólnyi. A rézkatalizátort a (VI) általános képletű fluoridszármazék mennyiségére számított 0,1–5 tömeg% arányban alkalmazzuk.

A másik eljárásváltozat szerint az (V) és a (VI) általános képletű kiindulási anyagokat inert oldószerben, pl. DMSO-ban, nátrium-hidrid jelenlétében reagáltatjuk. A (VI) általános képletű fluoridszármazék mennyiségére számítva az (V) általános képletű vegyületet ekvimoláris vagy azt meghaladó mennyiségben alkalmazzuk, míg a nátrium-hidrid mennyisége az (V) általános képletű vegyület mennyiségére számított 1–3 mólnyi. A reakcióhőmérséklet általában szobahőmérséklet és 120 °C közötti.

A (VI) általános képletű kiindulási anyagot úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelel (IV) általános képletű aminvegyületet 4-fluor- α -halogén-acetofenonnal reagáltatjuk a II-1. eljárásnál leírt körülmények között.

II-3 eljárás (D folyamatábra)

A képletekben R^3 jelentése az (I) képlethez megadott és R^1 jelentése fenil- vagy tolicsoport.

A (II) általános képlet körébe tartozó (X) általános képletű vegyületeket úgy kaphatjuk, hogy a megfelelő (VIII) általános képletű szulfonyl-kloridszármazékot a megfelelő (IX) általános képletű anilinszármazékkal reagáltatjuk a hagyományos reakciókörülmények között, vagyis: feloldhatjuk pl. a (IX) általános képletű anilinszármazékot piridin oldószerben, majd hozzáadjuk a (VIII) általános képletű szulfonyl-kloridszármazékot jeges hűtés közben.

A (IX) általános képletű anilinszármazék kiindulási anyagot úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő (IV) általános képletű aminvegyületet a II-1. eljárásban leírt körülmények között reagáltatjuk 4-acetil-amino- α -halogén-acetofenonnal, majd a reakcióterméket önmagában ismert módon hidrolizáljuk.

A II-1. eljárásban kiindulási anyagként alkalmazott (III) általános képletű α -halogén-acetofenont az alább leírt eljárásváltozatok valamelyike szerint állíthatjuk elő, az R^1 és R^2 szubsztituensek tulajdonságaitól függően.

(III-A) Friedel-Crafts reakció aromás vegyület és halogén-acetil-halogenid között

A G. Cavarrini és munkatársai által leírt módszert [J. Med. Chem., 6, 573–578 (1963)] a továbbiakban ismertetendő 1–19. példákban használt α -halogén-acetofenonszármazékok előállításához alkalmazhatjuk.

(III-B) α -Halogén-acetofenonszármazékok konverziója

a) Szulfoxid előállítása szulfid oxidálása útján

Az ugyancsak G. Cavarrini és munkatársai már idézett cikkében leírt módszert alkalmazhatjuk olyan α -halogén-acetofenonszármazék előállításához, amilyen a továbbiakban ismertetendő 20. példában használt kiindulási anyag.

b) N-acetilezett származék hidrolízise

Így állíthatjuk elő a továbbiakban ismertetendő 21. és 22. példákban használt α -halogén-acetofenonszármazékokat.

(III-C) Acetofenon-származék α -halogénezése

Így állíthatjuk elő a továbbiakban ismertetendő 33–44. példákban használt α -halogén-acetofenonszármazékokat. A (III-C) eljárásban kiindulási anyagként alkalmazott acetofenonszármazékokat önmagában ismert módon állíthatjuk elő, pl. a 35. példában említett módon Grignard reagens és vízmentes ecetsav reakciójával vagy a 34. példában említett módon, Fries-átrendeződésnek alávetve a megfelelő fenil-acetátot.

A továbbiakban ismertetjük a találmány szerint előállítható (I) általános képletű etanon-oximszármazékoknál és savaddíciós sóknál tapasztalt farmakológiai hatékonyságot patkányokon végzett vizsgálatok eredményei alapján: a stressz kiváltotta gyomorfekélyre gyakorolt inhibíciós hatást vizsgáltuk az alábbiakban leírt módon.

220–250 g testtömegű, Douryu típusú — nem koplaltatott — hím patkányokból (szállító: Shizuoka Laboratory Animal Center) ötös csoportokat képezünk és a csoportokat huzalhálós stressz-ketrecben készítjük mozdulatlanosságra, majd bemejtjük 22 ± 1 °C hőmérsékletű vízfürdőbe a szegycsont kardnyúlványának mélységéig, stresszterhelés előidézése céljából. Tizenöt óra múlva agyontaglózzuk a patkányokat és kivesszük a gyomrokat, amelybe 15 ml-t injektálunk formalin 1%-os vizes oldatából. Ezután a gyomrokat bemejtjük a formalin 1%-os vizes oldatába mintegy tíz percen át és ebben a helyzetben rögzítjük. A rögzítés után a gyomorfalat annak nagyobb görbülete mentén bemejtjük és megmérjük a mirigyes részben keletkezett minden fekély nagyobb átmérőjét X10 típusjelű sztereomikroszkópban. A mm-ben kifejezett ezen átmérők összegét minősítjük fekély-együtthatónak. A tesztelendő hatóanyagmintákat arabmézga 1%-os vizes oldatában szuszpendáljuk és a patkányoknak orálisan beadunk testtömegre számított 2 ml/kg-nyi mennyiséget harminc perccel a stresszterhelés alkalmazása előtt. Az ellenőrző csoport-hoz tartozó patkányoknak is arabmézga 1%-os vizes oldatát adjuk be, de abban nincs hatóanyag. Az ellenőrző csoportnál kapott fekély-együtthatót egybevetjük a hatóanyagmintákat kapott csoportoknál mért együtthatóval és így határozzuk meg a vizsgált hatóanyagok inhibíciós rátáját. Valamennyi hatóanyagból 50 mg/kg-os adagot adunk be. Az eredményeket az 1. táblázat mutatja, a hatóanyagként alkalmazott vegyületeket az előállítási példákban adott sorszámaikkal azonosítjuk.

1. táblázat

Teszt vegyület (Példa száma)	Oxim izomer	Stressz kiváltotta fe- kély inhibíciós rátája (%)
1*	Z	76,9
3		59,7
5		100,0
6		85,7
7		74,6
8		65,7
11		53,0
13		100,0
14		51,9
17	E	78,0
18	Z	100,0
19		90,7
20		80,3
22		50,6
23		50,0
24		48,4
31		48,4
33		41,4
34		100,0
40		41,9
Cimethidine		69,7**

*A vegyület hidrogén-kloridját alkalmaztuk

**200 mg/kg P.O.

A vizsgálati eredmények mutatják, hogy a találmány szerint előállítható új, (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik jól használhatók fekélyellenes szerekként.

A találmány szerint előállítható új, (I) általános képletű etanon-oxim származékok és savaddíciós sóik fekélyellenes szerekként bármilyen úton beadhatók; tehát nemcsak parenterális beadás útján alkalmazhatók, amilyen a szubkután, intravénás, intramuszkuláris vagy intraabdominális stb. injekció, hanem orális beadás is megengedhető.

Az adagolás függ a beteg korától, egészségi állapotától, testtömegétől, a fekély kifejlődésének mértékétől, a kezelés gyakoriságától, az egyidejűleg esetleg alkalmazott másfajta kezeléstől és az elvárt hatékonyság mértékétől. A hatóanyag napi adagja általában testtömegre számított 0,1–10 mg/kg, előnyösen 0,3–5 mg/kg, akár napi egy adagban, akár napi több adagra elosztva.

Orális beadás céljára a találmány szerint előállítható (I) általános képletű hatóanyagok pl. kikészíthetők tablettá, kapszula, por, oldat vagy elixír alakjában; parenterális beadáshoz a kikészítési alak célszerűen steril folyadék, pl. oldat vagy szuszpenzió. Nem-mérgező farmakológiai szilárd vagy cseppfolyós hordozó adható a találmány szerint előállítható gyógyászati készítményhez. Szilárd hordozóként alkalmazható pl. zselatin típusú kapszula. Továbbá bármilyen más adjuváns is adható pl. a tablettázandó masszához vagy a porkészítményhez.

Ezek a kapszulák, tabletták és porok a hatóanyagot általában 5 és 95 tömeg%, előnyösen 25 és 90 tömeg% közötti arányban tartalmazzák, más szóval

ezekben a kikészítési alakokban a hatóanyag tartalom előnyösen 5–500 mg, célszerűen 5–100 mg.

Folyékony hordozóként alkalmazható pl. víz, petróleum, állati vagy növényi eredetű olajok, pl. földimogyoró olaj, szójabab olaj, ásványi olaj és szeszolaj vagy szintetikus olaj, továbbá előnyös folyékony hordozók a fiziológiai sóoldatok, dextróz vagy más hasonló szacharid oldata, glikolok, pl. etilén-glikol, propilén-glikol vagy poli(etilén-glikol). Injekciós oldathoz különösen előnyös a fiziológiás sóoldat alkalmazása, amelyben a hatóanyagtartalom általában 0,5 és 20 tömeg%, előnyösen 1 és 10 tömeg% közötti.

Ha orálisan adunk be folyékony készítményt, előnyösen a folyadék szuszpenzió vagy szirup, amelynek hatóanyagtartalma 0,5 és 10 tömeg% közötti. Ebben az esetben a hordozó előnyösen vízszerű, célszerűen illatosított, továbbá lehet szirup vagy farmakológiai micella.

Amint azt a fentiekben részletesen kifejtettük, a találmány szerint előállítható (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik új vegyületek és hatékony fekélyellenes szerek.

A továbbiakban előállítási példákkal magyarázunk részletesebben a találmányt, de a találmány — a megoldási eszméjén belül — nem korlátozódik az alábbi konkrét példákra.

1. példa

2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1-(4-fenil-tio-fenil)-etanon-oxim előállítása

50 ml metanolban feloldunk 10,0 g 4-klór-acetil-difenil-szulfidot, majd hozzáadunk 7,7 g N-metil-piperazint és az elegyet szobahőmérsékleten egy órában át keverjük, majd visszafolyatódó hűtő alkalmazásával való forralás közben további két órában át keverjük. Szobahőmérsékletre való lehűtés után 5,3 g hidroxil-amin-hidrogén-kloridot adunk az elegyhez, azt egy órában át keverjük, majd éjszakán át állni hagyjuk. Ezután a reakcióoldatot bepároljuk és a szilárd maradékhoz hűtés közben kloroformot és kálium-karbonáttal telített vizes oldatot adunk és a folyékony fázisokat elkülönítjük. A szerves fázist vízzel mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk; így a Z- és E-izomerek elegyét kapjuk. Az elegyet ezután szilikagélen oszlopkromatográfiásan szeparáljuk, eluensként kloroform és metanol 97:3 arányú elegyet alkalmazva, majd az elkülönített komponenseket etanolból átkristályosítjuk; így kapunk 6,6 g (Z)-2-(metil-piperazin-1-il)-1-(4-fenil-tio-fenil)-etanon-oximot (olvadáspont: 189–190 °C) és 2,5 g (E)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(4-fenil-tio-fenil)-etanon-oximot (olvadáspont: 168–169 °C).

A termék savaddíciós sóját az alábbiak szerint kapjuk.

A Z-izomerből 3,0 g-t forralás közben feloldunk 180 ml etanolban, majd az elegyet lehűtjük és szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 1,1 ml-t hidrogén-klorid 30%-os etanolos oldatából. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk az elegyet, amíg az etanol mennyisége mintegy felére csökken, s így keverjük jeges hűtés közben egy órában át. A kicsapott kristályokat kiszűrjük és szárítjuk; így kapunk 3,1 g (Z)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-

(4-fenil-tio-fenil)-etanon-oxim-hidrogén-kloridot, amelynek olvadáspontja 217–219 °C (bomlási hőfok).

2-19. példa

A 2. és a 3. táblázatban szereplő vegyületeket az 1. példában leírt módon állítjuk elő.

20. példa

(Z)-2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1-(4-fenil-aminofenil)-etanon-oxim előállítás

10,0 g 2-klór-1-[4-(N-acetil-N-fenil-amino)-fenil]-etanont feloldunk 100 ml ecetsavban, majd hozzáadunk 40 ml tömény hidrogén-kloridot és az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával keverés közben, nitrogén atmoszférában forraljuk négy órán át. A reakcióelegyet lehűtjük és vízbe öntjük, a kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk; így 6,5 g 2-klór-1-(4-fenil-amino-fenil)-etanont kapunk.

Az így kapott kloridszármarékból 6,5 g-t felhasználva, az 1. példa szerinti konverzióval 3,3 g-t kapunk a cím szerinti vegyületből, amelynek olvadáspontja 196–197 °C.

22. példa

(Z)-2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1-[4-(imidazol-1-il)-fenil]-etanon-oxim előállítás

Nátrium-hidrid 50%-os olajos elegyéből 3,6 g-t tartalmazó 50 ml DMSO-hoz szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában, keverés közben 5,2 g imidazol adunk és a keverést szobahőmérsékleten harminc percig folytatjuk. Ezután hozzácsepegtünk 30 ml DMSO-ban feloldott 6,0 g 2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(4-fluor-fenil)-etanont és az elegyet egy órán át 100 °C hőmérsékleten keverjük, majd lehűtjük. A reakcióoldatot ezután jeges vízbe öntjük, kloroformmal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Az így kapott szilárd maradékhoz 50 ml metanol és 7 ml trietil-amin adunk és az oldódás befejezése után hozzáadunk 3,5 g hidroxilamin-hidrogén-kloridot. A konverziót az 1. példánál leírt módon foganatosítva, 2,5 g-t kapunk a cím szerinti termékéből, amelynek olvadáspontja 199–200 °C.

24-27. példa

A 4. táblázatban szereplő vegyületeket a 23. példánál leírt módon állítjuk elő.

28. példa

(Z)-2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1-[4-(4-metoxifenil-tio)-fenil]-etanon-oxim előállítás

5,4 g 4-metoxi-benzol-tiolt, 5,3 g vízmentes kálium-karbonátot, 0,06 g rézport és 20 ml DMF-t adunk 6,0 g 2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(4-fluor-fenil)-etanonhoz és az elegyet nitrogén atmoszférában, 110 °C hőmérsékleten két órán át keverjük, majd lehűtjük. Ezután a reakcióoldatot jeges vízbe öntjük, kloroformmal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott szilárd maradékot feloldjuk 50 ml metanol és 7 ml trietil-amin elegyében, majd hozzáadunk 3,5 g hidroxilamin-hidrogén-kloridot. Az 1. példa szerinti végzett konverzióban 3,4 g cím sze-

rinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 176–178 °C.

29. és 30. példa

Az 5. táblázatban szereplő vegyületeket a 28. példánál leírt módon állítjuk elő.

31. példa

(Z)-2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1-(4-benzolszulfonil-amino-fenil)-etanon-oxim előállítás

1,8 g nátrium-hidroxidot feloldunk 10-10 ml víz és etanol elegyében és az oldatot hozzáadjuk az 1. példával egyezően előállított 4,0 g 2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(4-acetil-amino-fenil)-etanonhoz. Az elegyet 85 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszférában keverjük két órán át, majd kidesztilláljuk az etanolt és a lerakódott olajos terméket kloroformmal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szárazon pároljuk; így 2,7 g 2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(4-amino-fenil)-etanont kapunk. E termékéből 2,7 g-hoz adunk előbb 16 ml piridint, majd jeges hűtés és keverés közben 2,1 g benzolszulfonil-kloridot. Az elegyet szobahőmérsékleten három órán át keverjük, majd hozzáadunk 1,6 g hidroxilamin-hidrogén-kloridot. A konverziót az 1. példa szerint végezzük; így 2,2 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 196–199 °C (bomlási hőfok).

32. példa

(Z)-2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1-[4-(p-toluolszulfonil-amino)-fenil]-etanon-oxim előállítás

A 31. példa szerint járunk el, a kapott, cím szerinti termék olvadáspontja 192–193 °C.

33. példa

2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1-(4-benzil-oxifenil)-etanon-oxim-hidrogén-klorid előállítás

20 ml 1,4-dioxán és 20 ml THF elegyében feloldunk 4,0 g 4-benzil-oxi-acetofenont, majd jeges hűtés és keverés közben 0,1 g vízmentes alumínium-kloridot és 3,1 g elemi brómot adunk az elegyhez, amelyet jeges hűtés közben öt órán át keverünk. A reakcióoldatot ezután szilárd közzé pároljuk, a maradékhoz vizet és kloroformot adunk és a folyékony fázisokat elkülönítjük. A kloroformos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szilárd közzé pároljuk és szilikagéles oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluensként benzol és n-hexán egyenlő arányú (1:1) elegyét alkalmazva; így 4,1 g 2-bróm-1-(4-benzil-oxi-fenil)-etanont kapunk. Az 1. példában leírt módon ebből a bromidszármarékból 3,0 g-t koximmá konvertálva, a cím szerinti vegyületből 2,2 g Z-izomert [olvadáspont: 208–210 °C (bomlási hőfok)] és 0,7 g E-izomert (olvadáspont: 210–212 °C) kapunk.

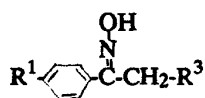
34. példa

(Z)-2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1-[2-etoxi-4-(2-fenetil)-fenil]-etanon-oxim-hidrogén-klorid előállítás








10,0 g 3-(2-fenetil)-acetoxi-benzolhoz adunk 40 ml nitro-benzolt és 7,2 g vízmentes alumínium-kloridot és az elegyet 130 °C hőmérsékleten, nitrogén atmoszférában harminc percig keverjük, majd le-

hűtjük. A kapott reakcióoldatot jég és hidrogén-klorid elegyében öntjük, kloroformmal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szárazon pároljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluensként benzol és n-hexán egyenlő arányú (1:1) elegyét alkalmazva; így olajos anyagként 8,3 g 1-[2-hidroxi-4-(2-fenetil)-fenil]-etanont kapunk, ebből a 8,3 gnyi hidroxiszármazékból a 33. példában leírt módon kapunk 5,4 g 2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-[2-hidroxi-4-(2-fenetil)-fenil]-etanont.

Ezt az 5,4 g-nyi terméket feloldjuk 100 ml toluolban, hozzáadunk 3,2 g kálium-hidroxidot és 50 ml vízben oldott 0,6 g tetrabutil-ammónium-bromidot és az elegyet nitrogén atmoszférában, szobahőmérsékleten harminc percig keverjük, majd hozzáadunk 3,7 g dietil-szulfátot és további három óráig folytatjuk a keverést 90 °C hőmérsékleten, majd lehűtjük az elegyet. Az oldatot szeparáljuk, a toluolos fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és hozzáadunk hidrogén-klorid 20%-os etanos oldatából 3,2 ml-t. A kivált kristályokat kiszűrjük és 2-propanolból átkristályosítjuk; így 3,6 g 2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-[2-etoxi-4-(2-fenetil)-fenil]-etanon-dihidrogén-kloridot és az 1. példánál leírtak szerint végzett konverzió után 1,5 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 206–209 °C (bomlási hőfok).



2. táblázat

Pld.sz.	R ¹	R ³	Oxim-izomer	Addíciós só	Olvadáspont
2		-N(CH ₂) ₄ -CH ₃	Z	HCl	225–228 °C (boml. hőfok)
3.		"	"	szabad bázis	196–198 °C
4		"	"	"	173–174 °C
5		"	"	"	180–182 °C
6		"	"	"	207–208 °C
7		"	"	"	214–215 °C (boml. hőfok)
		"	"	HCl	175–183 °C (boml. hőfok)
8'	"	"	E	"	198–200 °C
9	"	-N(CH ₂) ₄ -C ₂ H ₅	Z	"	191–192 °C
10	"	-N(CH ₂) ₄ -C ₃ H ₇			187–190 °C (boml. hőfok)
11	"	-N(CH ₂) ₄		szabad bázis	120–122 °C

35. példa

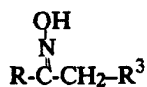
2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1-[3-(2-fenetil)-fenil]-etanon-oxim előállítás

5 30 ml THF-ben 1,0 g magnéziumól és 10,0 g 3-(2-fenetil)-bróm-benzolból szintetizált grignard reagenst csepegtetünk -60 °C hőmérsékleten, nitrogén atmoszférában, keverés közben három perc alatt 20 ml THF-ban oldott 7,6 g vízmentes ecetsavhoz és az elegyet további egy órán át keverjük, majd beleöntjük jeget és ammónium-klorid telített vizes oldatát tartalmazó elegybe és toluollal extraháljuk. Az oldatot szeparáljuk és mossuk előbb 2n nátrium-hidroxidos vizes oldattal, majd telített sósvizes oldattal, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szárazon pároljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluensként benzol és n-hexán egyenlő arányú (1:1) elegyét alkalmazva; így olajos anyagként 7,9 g 1-[3-(2-fenetil)-fenil]-etanon-oxim-hidrogén-kloridot [olvadáspont: 185–188 °C (bomlási hőfok)] és 0,5 g (E)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-[3-(2-fenetil)-fenil]-etanon-oximot (olvadáspont: 133–134 °C) kapunk.

25 36–44'. példa

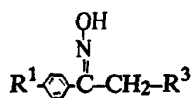
A 6. táblázatban szereplő vegyületeket a 35. példában leírt módon állítjuk elő.

3. táblázat



Pld.sz.	R	R ³	Oxim-izomer	Add.só	Olvadáspont
12			Z	szabad bázis	199–200 °C
12'	"	"	E	"	122–124 °C
13	"		Z	"	192–193 °C
14			"	"	214–215 °C
15		"	"	"	193–195 °C
16		"	"	"	193–195 °C
17		Z	HCl	195–207 °C	(bomlási hőfok)
17'	"	"	E	"	187–194 (bomlási hőfok)
18		"	Z	"	180–187 °C (bomlási hőfok)
18'	"	"	E	"	159–165 °C (bomlási hőfok)
19		"	Z	"	160–175 °C (bomlási hőfok)

4. táblázat

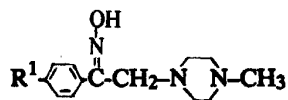



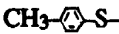
Példa száma	R ¹	R ³	Oxim-izomer	Alak	Olvadáspont
24	N N-		Z	szabad bázis	138–142 °C
25			"	"	161–164 °C

8

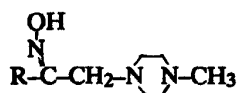
26		"	"	"	192–194 °C
27		"	"	"	168–170 °C



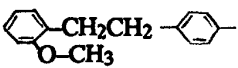
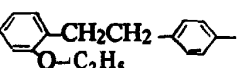
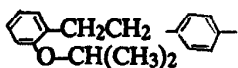
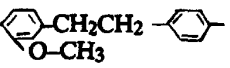
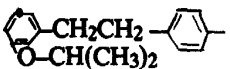
5. táblázat

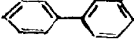
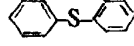


Példa száma	R ¹	Oxim-izomer	Add. só	Olvadáspont
29		Z	HCl	181–182 °C
30		"	"	214–218 °C (boml. hőfok)

6. táblázat



Pld.sz.	R	Oxim-izomer	Add.só	Olvadáspont
36		Z	HCl	178–185 °C (bomlási hőfok)
36'	"	E	"	178–182 °C (bomlási hőfok)
37		Z	"	208–210 °C (bomlási hőfok)
38		"	"	193–200 °C (bomlási hőfok)
38'	"	E	"	160–185 °C (bomlási hőfok)
39		Z	"	186–190 °C (bomlási hőfok)
39'	"	E	"	169–178 °C (bomlási hőfok)
40		Z	"	179–183 °C (bomlási hőfok)
40'	"	E	"	150–158 °C (bomlási hőfok)
41		Z	"	170–173 °C (bomlási hőfok)
42		"	"	135–137 °C

Pld.sz.	R	Oxim-izomer	Add.só	Olvadáspont
43		"	"	198–200 °C
44		"	2HCl	145–147 °C
44'	"	E	"	146–148 °C

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás új etanon-oximszárma-
zék és gyógyászati-
lag elfogadható sóik előállítására, amelyek
(I) általános képleté-
ben

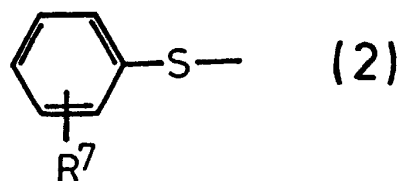
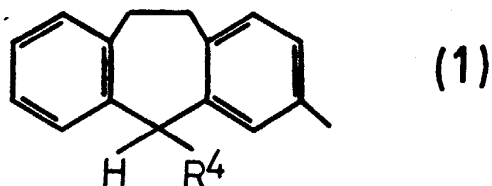
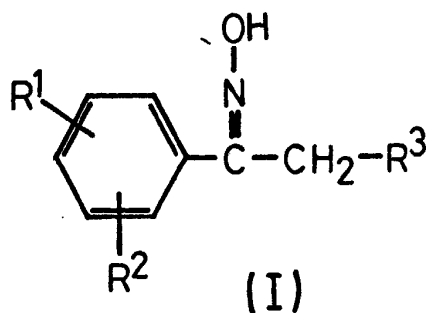
R¹ jelentése 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport,
fenil-(1–3 szénatomos)aralkilcsoport, amely adott
esetben a fenilcsoporton 1–3 szénatomos alkilcso-
porttal, vagy 1–6 szénatomos alkoxycsoporttal lehet
helyettesítve; adott esetben halogénatommal, 1–4
szénatomos alkoxycsoporttal vagy 1–4 szénatomos
alkilcsoporttal helyettesített fenil-tio-csoport; fe-
nil-szulfonilcsoport, adott esetben a fenilcsoport-
ján 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fe-
nil-szulfonil-amino-csoport, fenoxycsoport, a nitro-
génatomján 2–5 szénatomos alkil-karbonil- vagy fe-
nilcsoporttal helyettesített fenil-aminocsoport;
vagy imidazol-1-il-csoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos
alkoxycsoport;

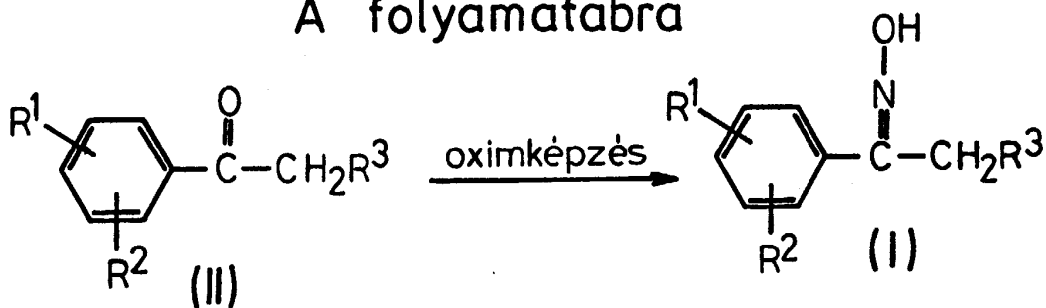
R³ jelentése piperidinocsoport vagy 4-(1–4 szén-
atomos)-piperazinocsoport; vagy

R¹ és R² azokkal kapcsolódó fenilcsoporttal
együtt alkot fenotiazin-2-ilcsoportot, N-acetil-fe-
notiazin-2-ilcsoportot, tiantrén-2-ilcsoportot, di-
benzo-tiofén-3-il-csoportot, dibenzo-furán-3-il-
csoportot vagy (I) általános képletű csoportot,
amely képletben R⁴ jelentése hidrogénatom vagy
1–3 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy
a megfelelő (II) általános képletű amino-ketont —
R¹, R² és R³ jelentése a tárgyi körben megadott —
oximmá alakítjuk hidroximi-nezés alkalmazásával
(a hidroxami-nt reagensként szabad bázis alakjá-
ban vagy hidrogén-kloridja alakjában használva) és
kívánt esetben a szabad bázisként kapott reakció-
terméket annak savaddíciós sójává alakítjuk.

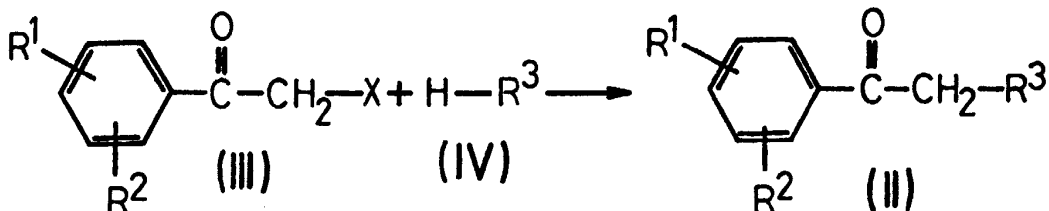
2. Eljárás fekélyellenes új gyógyászati készítmé-
nyek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igény-
pont szerint előállított, legalább egy (I) általános
képletű vegyületet — R¹, R² és R³ jelentése az 1.
igénypontban megadott — a gyógyszergyártásban
szokásos hordozó és/vagy egyéb segédanyagokkal
gyógyászati preparátummá kikészítjük.



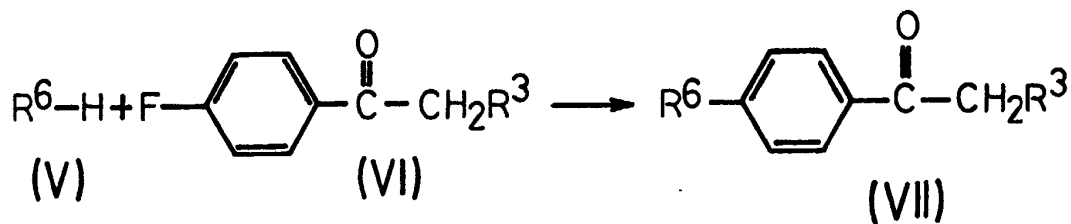
A folyamatábra



B folyamatábra



C folyamatábra



D folyamatábra

