



SZABADALMI LEÍRÁS

176675

Bejelentés napja: 1976. IX. 3. (HE-719)

Német Szövetségi Köztársaság-beli elsőbbsége:
1975. IX. 3. (P 25 39 220.5)

Közzététel napja: 1980. X. 28.

Megjelent: 1981. IX. 30.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 C 161/00,
C 07 D 295/10,
C 07 D 333/06,
C 07 D 327/08

Feltalálók:

Dr. Haake Manfred, gyógyszerész professzor, Marburg-Capper, Pothmann Reinhold, gyógyszerész, Bürgeln, Dr. Ahrens Kurt Henning, gyógyszerész, Schwaig, Dr. Fritschi Edgar, farmakológus, Röthenbach, Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:

Ludwig Heumann et Co GmbH,
Nürnberg,
Német Szövetségi Köztársaság

Eljárás helyettesített szulfoximidek és ilyen hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

1

2

A találmány tárgya tárgya eljárás új I általános képletű szubsztituált szulfoximid-származékok és e vegyületek gyógyászati szempontból alkalmas sóinak az előállítására — ahol a képletben

- R^1 és R^2 jelentése azonos vagy különböző, nevezetesen jelenthetnek 1–4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot, fenilcsoportot, vagy a kénatommal együtt tetrahidrotiofén- vagy fenoxatiin-gyűrűt képezhetnek,
- R^3 és R^4 jelentése azonos vagy különböző, nevezetesen jelenthetnek hidrogénatomot vagy fenilcsoportot,
- R^5 és R^6 jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy a nitrogénatommal együtt piperidin-, vagy pirrolidin-gyűrűt képezhetnek,
- R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,
- X jelentése bróm- vagy klóratom,
- n jelentése 0 vagy 1, —

oly módon, hogy valamely III általános képletű S,S-diszubsztituált szulfoximid-alkáli-származékot — ahol R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott és

Me alkálifématomot jelent —

- oldószerben vagy szuszpendálószerben valamely II általános képletű iminium-sóval — ahol R^3 , R^4 , R^5 és R^6 a tárgyi körben megadott jelentésű és Y jelentése egy anion, előnyösen halogenid-ion —
- 5 reagáltatunk és a reakcióterméket adott esetben gyógyászati szempontból alkalmas sójává, előnyösen kvaterner ammónium-sójává alakítjuk.

- 10 Az I általános képletű vegyületben R^1 és R^2 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos, előnyösen 1–3 szénatomos alkil-csoport, így metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-csoport vagy fenilcsoport.

- 15 R^1 és R^2 a kénatommal együttesen egy tetrahidrotiofén- vagy fenoxantiin-gyűrűt is képezhet.

R^5 és R^6 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–3 szénatomos alkilcsoport, így metil-, etil-, n-propil- vagy izopropilcsoport.

R^5 és R^6 a nitrogénatommal együtt egy piperidin- vagy pirrolidingyűrűt is képezhet.

R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkil-csoport, így metil-, etil-, n-propil-, izopropilcsoport.

A találmány szerinti eljárást az a) reakcióvázlat szemlélteti.

- A hidrolízisre érzékeny II általános képletű iminiumsók — ahol R^3 – R^6 jelentése a megadott, Y egy aniont, előnyösen halogenidiont jelent — reakcióját a III általános képletű S,S-diszubsztituált
- 30

szulfoximin-alkáli-származékokkal — ahol R^1 és R^2 jelentése a megadott és Me jelentése alkálifém-nedvesség-kizárással valamely oldó- vagy szuszpenzálszerben, például benzolban, tetrahidrofuranban, acetonitrilben végezzük -20 — $+60^\circ\text{C}$ hőmérsékleten. Reakcióképes iminiumsókat előnyösen alacsony hőmérsékleten, a kevésbé reakcióképeseket legfeljebb 60°C hőmérsékleten reagáltatjuk. A reakciókomponensekből mintegy ekvivalens mennyiségeket alkalmazunk, bár valamelyik kiindulási anyag lehet feleslegben is. Az Ib általános képletű bázisokat — ahol R^1 – R^6 jelentése a megadott — előnyösen úgy alakítjuk át Ia általános képletű sókká — ahol R^1 – R^7 és X jelentése a megadott —, hogy a szokásos alkilezési eljárásokkal kvaternerizáljuk, vízmentes, inert oldószerekben, például éterben vagy acetonitrilben, az R^7X általános képletű vegyület — ahol R^7 és X jelentése a megadott — hozzáadása közben.

Az I, Ia és Ib általános képletű találmány szerinti vegyületek farmakológiai aktivitást mutatnak, nevezetesen görcsoldó hatásúak, és éppen ezért gyógyászati készítményekként alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek spazmolitikus és broncholitikus hatását megvizsgáltuk in vitro és in vivo. Az atropinnal összehasonlítva jó hatású spazmolitikumoknak bizonyultak, neurotróp és muszkulotróp hatással. A hisztaminnal vagy acetilkolinnal előidézett bronchospazmust hosszantartóan oldották. Az intragasztrális, illetve intraduodenális adagolásra észlelt jó hatás arra utal, hogy a találmány szerinti vegyületeknek igen jó az enterális reszorpciója. Ezenkívül az akut toxicitási vizsgálatoknál relatíve nem-toxikusoknak bizonyultak. Az egérnél tapasztalt LD_{50} intragasztrális nagyobb mint 1600 mg/kg . Az atropinnal ellentétben a találmány szerinti vegyületek egyformán antagonizálják mind a hisztamin, mind a báriumklorid által előidézett spazmusokat.

A találmány tárgyát képezi a gyógyászati készítmények előállításának eljárása is. A készítmények a szokásos hígító- és hordozóanyagokon kívül hatásos mennyiségű I általános képletű vegyületet tartalmaznak.

A készítmények lehetnek például tabletták, kapszulák, drázsék, cseppek, szuppozitóriumok vagy injekciók.

A készítményeket adagolhatjuk orálisan, rektálisan vagy injekció formájában.

Az alábbi példák a találmány szerinti eljárás és vegyületek illusztrálására szolgálnak, minden korlátozó jelleg nélkül.

1. példa

N-(Dietilaminometil)-S-metil-S-fenil-szulfoximid

0,05 mól S-metil-S-fenil-szulfoximid-nátriumsó és 0,05 mól dietilamino-metilén-iminium-klorid szuszpenzióját 150 ml abszolút benzolban, nedvesség kizárásával szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd szűrjük és vákuumban benzol-mentesítjük. 11,8 g (97%) gyakorlatilag tiszta cím szerinti

terméket kapunk sárgás olaj alakjában. A termék higroszkópos és vákuumdesztilláláskor elbomlik.

Összegképlet: $C_{12}H_{20}N_2OS$, molekulasúly: 240,40
 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum széntetrakloridban (δppm -ben):
 CH_3 (3,0), C_6H_5 (7,5, 7,9), CH_2 (3,8), $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (2,6, 1,0).

2. példa

N-(Piperidinometil)-S-metil-S-fenil-szulfoximid és N-(N'-metil-piperidiniummetil)-S-metil-S-fenil-szulfoximid-bromid

0,03 mól S-metil-S-fenil-szulfoximid-nátriumsó és 0,03 mól N-piperidino-metilén-iminium-klorid szuszpenzióját 80 ml abszolút benzolban, nedvesség kizárásával szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd szűrjük és vákuumban benzol-mentesítjük. 6,6 g (85%) gyakorlatilag tiszta cím szerinti bázist kapunk sárgás viszkózus olaj alakjában, amely hűtőszekrényben, hosszabb állás után kristályosodik és vákuumdesztilláláskor elbomlik.

Összegképlet: $C_{13}N_2O_2S$, molekulasúly: 252,4
 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum széntetrakloridban (δppm -ben):
 CH_3 (3,0), C_6H_5 (7,4, 7,8), CH_2 (3,7), $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ (2,4, 1,4).

A szulfoximid-származékból a cím szerinti metil-piperidinium-bromid-sót a 3. példával analóg módon állítjuk elő.

Kitermelés: csaknem kvantitatív.

Összegképlet: $C_{14}H_{23}N_2OSBr$, molekulasúly: 347,4
 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum deuterokloroformban (δppm -ben): SCH_3 (3,2); C_6H_5 (7,6, 7,9), CH_2 (4,6), NCH_3 (3,3), $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ (3,2, 1,8).

3. példa

N-(Dimetilaminometil)-S,S-difenil-szulfoximid és N-(N'-trimetilammónium-metil)-S,S-difenil-szulfoximid-bromid

0,05 mól S,S-difenil-szulfoximid-nátriumsó és 0,05 mól dimetilamino-metilén-iminium-klorid szuszpenzióját 150 ml abszolút benzolban, nedvesség kizárásával szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd szűrjük és vákuumban benzol-mentesítjük. 13,5 g (98%) gyakorlatilag analitikai tisztaságú cím szerinti bázist kapunk sárgás olaj alakjában, amely hűtőszekrényben, hosszabb állás után kristályosodik és vákuumdesztilláláskor elbomlik.

Összegképlet: $C_{15}H_{18}N_2OS$, molekulasúly: 274,4
 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum széntetrakloridban (δppm -ben): C_6H_5 (8,0, 7,5), CH_2 (3,9), $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (2,3).

A cím szerinti bázis kvaterner trimetilammónium-bromid-sóját úgy kapjuk, hogy az előbbieken kapott olajos bázist feloldjuk abszolút éterben, az oldatot lehűtjük -20°C -ra, hozzáadunk 5-szörös feleslegű metilbromidot és ledugaszolva szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Csaknem kvantitatív kitermeléssel kapjuk a kvaterner sót. Bomlás 150°C -től.

Összegképlet: $C_{16}H_{21}N_2OSBr$, molekulasúly: 369,4
 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum deuterokloroformban (δppm -ben): C_6H_5 (7,5, 7,9), CH_2 (4,7), $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ (3,4).

Az N-(N'-trimetilammónium-metil)-S,S-difenil-szulfamid-bromid (HK 1) farmakológiai tulajdonságait vizsgálva a következő táblázatokban rögzített eredményeket kaptuk. A kísérletek egy részénél direkt összehasonlítást végeztünk, míg más esetekben az ismert vegyületeknél irodalmi adatokra hagytunk.

A táblázatokban közölt adatokból látható, hogy

a HK 1 olyan spazmolitikum, melynek neurotrop és muszkulotrop hatása egyaránt kiváló. Mind enterális, mind parenterális adagolásnál kifejezett spazmolitikus hatást tapasztaltunk. A vizsgált tálmány szerinti vegyület esetében a midriazist, amely az ilyen vegyületek egy jellegzetes mellékhatása, lényegesen enyhébbnek találtuk, mint az ismert vegyületek tipikus képviselőjénél, az atropinnál.

I. Táblázat

Akut toxicitás
LD₅₀ (egér)

Anyag	Adagolás módja	A csoportonkénti állatok száma	LD ₅₀ mg/kg-ban megbízhatósági határ <0,05
HK 1	i.v.	10	13,4 (12,4–14,5)
	s.c.	10	360,2 (264,8–489,8)
	i.g.	10	1029,1 (724,7–1461,3)
Atropin	i.v.		90,0
	s.c.		900,0
	i.g.		400,0
Atrovent® (Ipratropiumbromid)	i.v.	10	12,3 (11,0–13,4)
	s.c.	10	300,0
	i.g.	10	1663,0 (1337–1973)
Sistalgin® (Praminverin)	i.v.		25 (21–28)
	i.g.		346 (289–406)
Buscopan® (Hyoscin-butyl-bromid)	s.c.		590
Alupent® (Orciprenalinszulfát)	s.c.	3	kb. 600
	i.g.	3	>1600
Atosil® (Prometazinhidroklorid)	i.v.		75
	s.c.		750
Papaverin	i.v.		40
	s.c.		kb. 700
	i.g.		>1600

i.v. = intravénás

s.c. = szubkután

i.g. = intragasztális

II. Táblázat Spazmolízis in vitro tengerimalac-ileum – pA₂

Agonista anyag	Acetilkinolin	Hisztamin	BaCl ₂	Szerotonin
HK 1	7,1	7,4	6,7	7,1
Atropin	9,7	6,5	6,7	9,2
Atrovent	9,9	4,9	4,9	+))
Sistalgin	9,7	6,5	6,5	9,3 +)

II. Táblázat folytatása

Agonista anyag	Acetil-kolin	Hisztamin	BaCl ₂	Szerotonin
Buscopan [®]	7,2	4,6	5,6	
Alupent	4,9 nk	5,4 nk	5,6	—
Alupent [®]	7,2	10,2	7,9	8,3
Papaverin	4	4	5,9	

+) = becsült érték
nk = nem-kompetitív

20

III. Táblázat

tengerimalac-kolon — pA₂

Agonista anyag	Acetil-kolin	Hisztamin	BaCl ₂
HK 1	7,2	7,2	7,2
Atropin	8,8	—	—
Atosil [®]	—	9,4	—
Papaverin	—	—	5,6

IV. Táblázat

Bélút — egerek

Anyag	Adagolás módja	Dózis mg/kg	%-os gátlás
HK 1	s.c.	5	24
		10	32
		20	38
		40	46
	i.g.	25	4
Atropin	i.g.	50	16
		100	39
		5	28
		10	40

s.c. = szubkután
i.g. = intragasztális

V. Táblázat

(intraduodenális adagolás)

25

Anyag	HD 50 mg/kg (15–30')	Acetil-kolin
HK 1	kb. 30	kb. 40
Alupent	kb. 50	kb. 50

(intravénás adagolás)

35

Anyag	HD 50 µg/kg (1')	Acetil-kolin
HK 1	kb. 1,5	kb. 3

40

4. példa

45 N-(α-Dimetilaminobenzil)-S,S-difenil-szulfosimid és N-(N'-α-trimetilammónium-benzil)-S,S-difenil-szulfosimid-bromid

0,05 mól S,S-difenil-szulfosimid-nátriumsó és 0,05 mól dimetilamino-benzilidén-iminium-klorid szuszpenzióját 150 ml abszolút benzolban, nedveség kizárásával szobahőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük, majd szűrjük és vákuumban benzolmentesítjük. 90%-os kitermeléssel kapjuk a cím szerinti bázist sárga olaj alakjában, amely hűtőszekrényben állva kristályosodik.
Összegképlet: C₁₂H₂₂N₂OS, molekulásúly: 350,5
¹H-NMR-spektrum széntetrakloridban (δppm-ben): SC₆H₅ (7,4, 8,0), CC₆H₅ (7,3), CH (4,8), N(CH₃)₂ (2,2).

60 A cím szerinti bázis kvaterner trimetilammónium-bromid-sóját a 3. példával analóg módon kapjuk szintelen kristályok alakjában.
Összegképlet: C₂₂H₂₅N₂OSVBr, molekulásúly: 445,5

65

¹H-NMR-spektrum deuterokloroformban (δ ppm-ban): SC₆H₅ (7,5, 8,0), CC₆H₅ (7,3), CH (5,4), N(CH₃)₃ (2,9).

5. példa

N-(Piperidinometil)-S,S-dimetil-szulfoximid

0,03 mól S,S-dimetil-szulfoximid-nátriumsó és 0,03 mól N-piperidino-metilén-iminium-klorid szusz-

penzióját 100 ml abszolút benzolban, nedvesség kizárásával szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd szűrjük és vákuumban benzol-mentesítjük, 4,9 g (86%) gyakorlatilag tiszta cím szerinti terméket kapunk sárgás olaj alakjában. A termék higroszkópos és melegítés hatására szimmetrizálódik bisz-piperidino-metán- és metilén-bisz-szulfoximidet képezve.

Összegképlet: C₈H₁₈N₂OS, molekulatömeg: 190,3

¹H-NMR-spektrum deuterokloroformban (δ ppm-ben) SCH₃ (3,0), CH₂ (3,8), N (CH₂)₅ (2,4, 1,5).

VI. Táblázat

Hisztamin-spray-asztma

Anyag	Adagolás módja	Dózis	Oldalfekvés		kapkodó légzés		Exitus	
			reagens vizsgált állatok	idő [perc]	reagens vizsgált állatok	idő [perc]	reagens vizsgált állatok	idő [perc]
Kontroll HK 1	s.c.	—	4/5	2,8	4/5	5,6	4/5	10,3
	s.c.	0,5	2/4	3,8	3/4	8,6	2/4	16,6
Kontroll HK 1 HK 1	s.c.	—	6/7	6,8	7/7	9,1	7/10	12,6
	s.c.	1	0/3	—	0/3	—	0/3	—
	s.c.	10	0/3	—	0/3	—	0/3	—
Kontroll HK 1	i.g.	—	6/6	4,6	6/6	4,9	6/6	10,8
	i.g.	50	4/6	4,5	5/6	7,9	2/6	9,2
Kontroll HK 1	i.g.	—	6/6	6,0	6/6	7,0	6/6	12,15
	i.g.	75	5/6	3,9	5/6	4,4	4/6	10,7
Kontroll HK 1	i.g.	—	3/4	1,9	3/4	4,2	3/4	7
	i.g.	100	4/4	6,9	3/3	7	2/4	10,2
Kontroll HK 1	i.g.	—	7/9	5,5	7/9	6,2	7/9	11
	i.g.	200	2/9	6,3	2/9	7,6	0,9	—
Kontroll Atosil	i.g.	—	5/5	8,6	5/5	9,1	5/5	12,8
	i.g.	10	0/5	—	0/5	—	0/5	—

VII. Táblázat

Anafilaktikus asztma

Anyag	Adagolás módja	Dózis	%-os védőhatás
HK 1	i.m.	1	66,7
		2	45,2
		4	126,7
Atosil (Pranetazin-hidroklorid)	i.m.	0,1	103,3
		0,2	81,5
		0,4	71,0
HK 1	i.g.	200	261,3
Alupent (Orciprenalin-szulfát)	i.g.	100	134,4

VIII. Táblázat

Midriazis (patkányok)
Pupilla-átmérő (mm)

Anyag	Adagolás módja	Dózis mg/kg	Idő (perc)					
			-30	0	30	60	90	120
Kontroll	s.c.	—	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5
HK 1	s.c.	10	0,5	0,6	1,6	1,7	1,7	1,4
Atropin	s.c.	2,5	0,6	0,6	3,6	3,8	3,8	3,0
Kontroll	i.g.	—	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
HK 1	i.g.	100	0,7	0,7	0,7	0,9	1,2	0,1
Atropin	i.g.	5	0,6	0,6	3,3	3,5	3,2	1,8

6. példa

N-(Piperidinometil)-S-n-butyl-S-metil-
-sulfoximid

A cím szerinti vegyületet az 5. példával analóg módon állítjuk elő. Csaknem szintelen higroszkópos olajként kapjuk.

Kitermelés: 6,2 g (88%).

Összegképlet: $C_{11}H_{24}N_2OS$, molekulasúly: 232,4
 1H -NMR-spektrum deuterokloroformban (δ ppm-
ben): CH_3 (2,9), n-butyl (3,1, 1,6, 1,0), CH_2
(3,8), $N(CH_2)_5$ (2,4, 1,5).

-ben): fenoxatiin (8,0, 7,4), CH_2 (3,8), $N(CH_2)_5$
(2,3, 1,3).

25

30

35

A cím szerinti bázis kvaterner metil-piperidini-
um-bromid-sóját úgy állítjuk elő, hogy a bázist fel-
oldjuk abszolút éterben, az oldatot lehűtjük
-40 °C-ra, hozzáadunk 5-szörös feleslegű metilbro-
midot, és miközben lassan felmelegítjük szobahő-
mérsékletre, éjszakán át keverjük. Gyakorlatilag
kvantitatív kitermeléssel kapjuk a csaknem anali-
tikai tisztaságú söt. Op: 128–129 °C.

Összegképlet: $C_{19}H_{23}BrN_2O_2S$, molekulasúly:
423,4
 1H -NMR-spektrum deuterodimetilsulfoxidban
(d_6 -DMSO) (δ ppm-ben): fenoxatiin (8,2, 7,6), CH_2
(4,6), $N(CH_2)_5$ (3,3, 1,7), NCH_3 (3,0)

7. példa

N-(Piperidinometil)-tetrahidrotiofén-S,S-oximid

A cím szerinti vegyületet az 5. példával analóg módon állítjuk elő. Csaknem szintelen, higroszkópos olaj alakjában kapjuk.

Kitermelés: 6,3 g (97%).

Összegképlet: $C_{10}H_{20}N_2OS$, molekulasúly: 216,3
 1H -NMR-spektrum deuterokloroformban (δ ppm-
ben): $(CH_2)_4S$ (3,1, 2,2), CH_2 (3,8), $N(CH_2)_5$
(2,4, 1,5).

40

9. példa

45

N-(Dimetilaminometil)-fenoxatiin-S,S-oximid és
N-(N'-trimetilammónium-metil)-fenoxatiin-S,S-
-oximid-bromid

A cím szerinti bázist az 5. példával analóg mó-
don állítjuk elő. Sárgás, higroszkópos olajat ka-
punk.

Kitermelés: 8,0 g (93%)

Összegképlet: $C_{15}H_{16}N_2O_2S$, molekulasúly: 288,4

50

1H -NMR spektrum deuterokloroformban (δ ppm-
ben): fenoxatiin (7,9, 7,3), CH_2 (3,8), $N(CH_3)_2$
(2,1).

55

8. példa

N-(Piperidinometil)-fenoxatiin-S,S-oximid és
N-(N'-metil-piperidiniummetil)-fenoxatiin-S,S-
-oximid-bromid

A cím szerinti bázist az 5. példával analóg mó-
don állítjuk elő, sárgás, higroszkópos olaj alakjában
kapjuk.

Kitermelés: 6,2 g (94%).

Összegképlet: $C_{18}H_{20}N_2O_2S$, molekulasúly: 328,4

1H -NMR-spektrum deuterokloroformban (δ ppm-
ben): fenoxatiin (8,2, 7,6), CH_2 (4,6),
 $N(CH_3)_3$ (3,0).

60

A cím szerinti bázis trimetilammónium-bromid-
sóját a 8. példával analóg módon kapjuk.

Kitermelés: kvantitatív.

Összegképlet: $C_{16}H_{19}BrN_2O_2S$, molekulasúly:
382,3

1H -NMR-spektrum deuterodimetilsulfoxidban (δ
ppm-ben): fenoxatiin (8,2, 7,6), CH_2 (4,6),
 $N(CH_3)_3$ (3,0).

65

10. példa

N-(Pirrolidino-metil)-S,S-difenil-szulfoximid

5,4 g (0,025 mól) S,S-difenil-szulfoximidet, 1,8 g (0,025 mól) pirrolidint és 2,2 g 35%-os formalin-oldatot 100 ml benzolban – vízelválasztó alkalmazásával – addig forralunk, amíg elválnak a számított mennyiségű víz (mintegy 1 órán keresztül). Ezután lepároljuk az oldószert, amelynek utolsó maradványait nagyvákuumban távolítjuk el. Olajos maradékot kapunk, amely szobahőmérsékleten kristályossá alakul. Színtelen kristályokat kapunk. Op: 59–61 °C.

Kitermelés: 7,4 g (98%).

Összegképlet: $C_{17}H_{20}N_2OS$, molekulasúly 300,43
Elementáranalízis a fenti összegképlet alapján:

számított: C = 67,97%, H = 6,71%,
N = 9,32%, S = 10,67%,
talált: C = 67,72%, H = 6,16%,
N = 8,78%, S = 10,85%.

1H -NMR-spektrum deuterokloroformban (δ ppm-ben): pirrolidin (1,5–1,95 és 2,5–2,95, m) CH_2 (4,1, s) aromás CH (7,2–8,2 m)

IR-spektrum kálium-bromidban (ν cm^{-1} -ben): 3060, 2950, 2860, 1580, 1475, 1440, 1390, 1350, 1230 (N=S=O aszimmetrikus), 1150, 1120 (N=S=O szimmetrikus), 1070, 1025, 1000, 880, 760, 730.

11. példa

N-(N'-Metil-pirrolidinium-metil)-S,S-difenil-szulfoximid-bromid

6 g (0,02, mól) N-(pirrolidino-metil)-S,S-difenil-szulfoximidet feloldunk 150 ml vízmentes acetonnitrilben és inert gáz bevezetése közben lehűtjük mintegy –40 °C hőmérsékletre. Az intenzíven kevert oldathoz hozzáadunk 9,5 g (0,1 mól) metilbromidot és a reakcióelegyet mintegy 12 órán keresztül keverjük és közben lassan szobahőmérsékleten melegítjük. Az oldószert ezután rotációs lepároló segítségével lepároljuk. A maradékot acetonnitril/éteres átkristályosítással tisztítjuk. Színtelen kristályokat kapunk. Op.: 138–140 °C.
Kitermelés: 6,7 g (85%).

Összegképlet: $C_{18}H_{23}BrN_2OS$, molekulasúly: 395,36.

Elementáranalízis a fenti összegképlet alapján:

számított: C = 54,68%, H = 5,86%,
N = 7,08%, S = 8,11%,
talált: C = 54,55%, H = 5,75%,
N = 7,09%, S = 8,05%.

1H -NMR-spektrum deuterodimetilszulfoxidban (δ ppm-ben): Pirrolidin (1,8–2,3 és 3,3–3,8, m), CH_3 (3,15, s), CH_2 (4,6, s), aromás CH (7,5–8,3, m).

IR-spektrum kálium-bromidban (ν cm^{-1} -ben): 3040, 3000, 2980, 1575, 1465, 1440, 1405, 1295, 1260, 1230 (N=S=O aszimmetrikus), 1150 (N=S=O szimmetrikus), 1080, 1020, 990, 960, 930, 900, 885, 775.

12. példa

10 N-(N'-Metil-pirrolidinium-metil)-S,S-difenil-szulfoximid-klorid

Keverővel, hőmérővel, gázbevezetőcsővel és szárítócsővel ellátott 1 literes háromnyakú lombikban 18 g (0,06 mól) N-(pirrolidino-metil)-S,S-difenil-szulfoximidet feloldunk 250 ml vízmentes acetonnitrilben és az oldatot inert gáz bevezetése közben mintegy –40 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldatot intenzíven keverjük és keverés közben mintegy 2 óra leforgása alatt felesleges mennyiségű metilkloridot vezetünk és a kapott reakcióelegyet –20 °C hőmérsékleten mintegy 12 órán keresztül keverjük. Az oldatot ezután vákuumban mintegy felére bepároljuk. A maradék-oldatból a kvaterner só vízmentes éter hozzáadásával leválasztjuk, nedvesség kizárása mellett leszűrjük, vízmentes éterrel mossuk és vákuumban szárítjuk. Színtelen kristályokat kapunk. Op: 148–150 °C (higroszkópos).

Kitermelés: 21 g (100%), molekulasúly: 350,91

1N -NMR-spektrum deuterokloroformban (δ ppm-ben): pirrolidin (1,9–2,5 és 3,5–4,1, m), CH_3 (3,4, s), CH_2 (4,75, s), aromás CH (7,3–8,2, m). IR-spektrum kálium-bromidban (ν cm^{-1} -ben): 3300–3600 (H_2O), 3050, 3000, 1580, 1465, 1450, 1410, 1300, 1265, 1235 (N=S=O aszimmetrikus), 1155 (N=S=O szimmetrikus), 1085, 1025, 995, 965, 930, 905, 885, 780.

A 11. illetve 12. példa szerint előállított vegyületek farmakológiai hatását a következő táblázatokban szereplő adatok szemléltetik.

IX. Táblázat

Akut toxicitás.

LD_{50} -értékek 1 hetes megfigyelés után, hím NMRI-egerek esetében

Hatóanyag példaszáma	Alkalmazási mód	LD_{50} mg/kg-ban megbízhatósági határ: $p < 0,05$
11	intragasztrális	330,98 (224,48–487,99)
12	intragasztrális	319,55 (254,95–400,53)
11	intravénás	7,91 (6,78–9,22)
12	intravénás	7,33 (5,94–9,04)

X. Táblázat

Tengerimalac-ileum — pA₂ (50%-os gátlási) értékek

Hatóanyag példaszáma	Acetilkinin (ACH)	Hisztamin	Báriumklorid ED ₅₀ (mól)
11	8,21 ± 0,25	8,21 ± 0,21	mintegy 1 × 10 ⁻⁸
12	8,0 ± 0,23	8,0 ± 0,35	mintegy 3,3 × 10 ⁻⁸

XI. Táblázat

Broncholízis

Hatóanyag példaszáma	Intravénás adagolásnál ED ₅₀ (μg/kg)		Intraduodenális adagolásnál ED ₁₀₀ (mg/kg)	
	1 perccel az adagolás után Hisztamin	Acetilkinin	30 perccel az adagolás után Hisztamin	Acetilkinin
11	0,3	1,2	25	50
12	0,5	2,5	25	50

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás új I általános képletű szubsztituált szulfoximid-származékok előállítására — ahol a képletben

R¹ és R² jelentése azonos vagy különböző, nevezetesen jelenthetnek 1–4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot, fenilcsoportot, vagy a kénatommal együtt tetrahidrotiofén- vagy fenoxatiin-gyűrűt képezhetnek,

R³ és R⁴ jelentése azonos vagy különböző, nevezetesen jelenthetnek hidrogénatomot vagy fenilcsoportot,

R⁵ és R⁶ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport vagy a nitrogénatommal együtt piperidin-, vagy pirrolidin-gyűrűt képezhetnek

R⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

X jelentése bróm- vagy klóratom, n jelentése 0 vagy 1 —

azzal jellemezve, hogy valamely III általános képletű S,S-diszubsztituált szulfoximid-alkáli-származékot, — ahol R¹ és R² jelentése a tárgyi körben megadott és

Me alkálifématomot jelent —

30 oldószerben vagy szuszpendálószerben valamely II általános képletű iminium-sóval — ahol R³, R⁴, R⁵ és R⁶ a tárgyi körben megadott jelentésű és Y jelentése egy anion, előnyösen halogenidion-reagáltatunk, és a reakcióterméket kívánt esetben R⁷X általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R⁷ és X jelentése a tárgyi körben megadott.

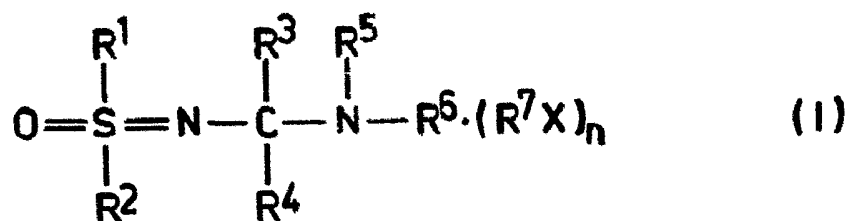
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót –20–+60 °C hőmérsékleten végezzük.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót valamely aprotikus oldószerben vagy szuszpendálószerben végezzük.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás továbbfejlesztése spazmolitikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely I általános képletű vegyületből — ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ X és n jelentése az 1. igénypontban megadott — legalább egyet a gyógyszergyártásban szokásos hordozó-, hígító- és segédanyagokkal kombinálva, ismert módon gyógyszerkészítményeket, előnyösen tablettákat, szuppozitóriumokat, oldatokat készítünk.

1 lap képletekkel

60



1/1

a) reakcióvázlat

