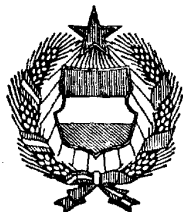


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11) 188 250

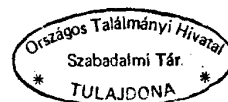
A bejelentés napja: (22) 83. 02. 08.

(21) 414/83

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 C 131/02;
C 07 D 295/04

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 12. 28.

Megjelent: (45) 1988. 05. 31.



Feltaláló(k): (72)

SZIRTNYÉ KISZÉLLY Enikő, biológus, 12%, SZABÓ Ferencné, okl. gyógyszerész, 8%, dr. GRASSER Katalin, orvos-farmakológus, 15%, dr. PETŐCZ Lujza, orvos, 15%, Budapest, dr. BUDAI Zoltán, vegyész/mérnök, 22%, dr. MEZEI Tibor, vegyész/mérnök, 16%, dr. LAY Lászlóné, okl. vegyész, 12%, Budapest

Szabadalmaz: (73)

EGIS Gyógyszergyár, Budapest

(54)

ELJÁRÁS BÁZIKUS OXIM-ÉTEREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás narkózipotenciórozó, fájdalomcsillapító és/vagy antiarrithmiás hatással rendelkező új (I) általános képletű bázikus oxim-éterek és gyógyászati algalmas savaddíciós sóik előállítására (mely képletben

A) ha n jelentése 4, úgy

A₁) R jelentése fenilcsoport, A jelentése trimetilencsoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropilcsoport vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt N-fenil-piperazino-csoportot képeznek; vagy

A₂) R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilencsoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropilcsoport; vagy

A₃) R jelentése fenilcsoport, A jelentése —CH₂—CH(CH₃)-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön metilcsoport; vagy

A₄) R jelentése 4-klór-fenil-csoport, A jelentése trimetilencsoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropilcsoport; vagy

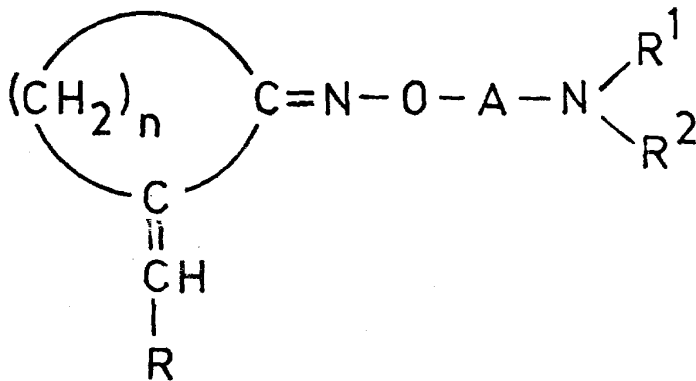
A₅) R jelentése 4-klór-fenil-csoport, A jelentése etilencsoport és R¹ és R² jelentése külön-külön metilcsoport; vagy

B) ha n jelentése 5, úgy

B₁) R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilencsoport és R¹ és R² azonos és jelentésük metil- vagy izopropilcsoport; vagy

B₂) R jelentése fenilcsoport, A jelentése —CH₂—CH(CH₃)-csoport és R¹ és R² jelentése metilcsoport; vagy

B₃) R jelentése 3-klór-fenil-csoport, A jelentése trimetilencsoport és R¹ és R² a szomszédos nitrogénatommal együtt N-benzil-piperazino-csoportot képeznek; vagy



C) ha n jelentése 6, úgy

C₁) R jelentése fenilcsoport, A jelentése trimetilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön metil-csoport; vagy

C₂) R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropil-csoport; azzal a feltétellel, hogy amennyiben n jelentése 5, R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropil-csoport, úgy az (I) általános képletű vegyület, Z,E-konfigurációjú és a többi esetben E,E-konfigurációjú.

Találmányunk narkózipotenciózó, fájdalomcsillapító és/vagy antiarritmiás hatással rendelkező új bázikus oxim-éterek előállítására vonatkozik.

A 169 298 sz. magyar szabadalmi leírásban helyierzéstelenítő, görcsoldó, antiparkinson, antiepileptikus és antidepresszáns hatású bázikus oxim-étereket írtak le. E vegyületek előállítása az említett magyar szabadalmi leírás szerint a megfelelő keton vagy tion és amino-alkil-hidroxilamin-származék reakciója, vagy a megfelelő oxim és halogén-alkilamin-származék reagáltatása, majd a keletkező halogén-származék aminálása útján történik.

Azt találtuk, hogy a 169 298 sz. magyar szabadalmi leírás általános képlete alá tartozó, azonban ott ténylegesen nem ismertetett bizonyos bázikus oxim-éterek a 169 298 sz. magyar szabadalmi leírásban közölt vegyületektől eltérő hatásspektrummal rendelkeznek. Így ezek az új vegyületek jelentős narkózipotenciózó, és fájdalomcsillapító hatást mutatnak kedvező antiarritmiás hatás mellett, ugyanakkor az antidepresszáns hatásra jellemző rezerpin antagonistá hatás gyakorlatilag megszűnik. A 169 298 sz. magyar szabadalmi leírásban a vegyületek narkózipotenciózó, fájdalomcsillapító és antiarritmiás hatásáról említés sem történt.

Találmányunk tárgya eljárás narkózipotenciózó, fájdalomcsillapító és/vagy antiarritmiás hatással rendelkező (I) általános képletű bázikus oxim-éterek és gyógyászati alkalmas savaddíciós sóik előállítására (mely képletben

A) ha n jelentése 4, úgy

A₁) R jelentése fenilcsoport, A jelentése trimetilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropil-csoport vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt N-fenil-piperazino-csoportot képeznek; vagy

A₂) R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropil-csoport; vagy

A₃) R jelentése fenilcsoport, A jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön metilcsoport; vagy

A₄) R jelentése 4-klór-fenil-csoport, A jelentése trimetilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropil-csoport; vagy

A₅) R jelentése 4-klór-fenil-csoport, A jelentése etilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön metilcsoport; vagy

B) ha n jelentése 5, úgy

B₁) R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilén-

csoport és R¹ és R² azonos és jelentésük metil- vagy izopropilcsoport; vagy

B₂) R jelentése fenilcsoport, A jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ csoport és R¹ és R² jelentése metilcsoport; vagy

B₃) R jelentése 3-klór-fenil-csoport, A jelentése trimetilén-csoport és R¹ és R² a szomszédos nitrogénatommal együtt N-benzil-piperazino-csoportot képeznek; vagy

C) ha n jelentése 6, úgy

C₁) R jelentése fenilcsoport, A jelentése trimetilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön metil-csoport; vagy

C₂) R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropil-csoport;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben n jelentése 5, R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropil-csoport, úgy az (I) általános képletű vegyület Z,E-konfigurációjú és a többi esetben E,E-konfigurációjú oly módon, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel vagy savaddíciós sójával reagáltatunk (mely képletekben R, n, A, R¹ és R² jelentése a fent megadott; X jelentése oxigén- vagy kénatom és Y jelentése $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-$ képletű amino-oxi-csoport, vagy X jelentése $=\text{N}-\text{OH}$ képletű hidroxí-imino-csoport és Y jelentése halogénatom); vagy

b) valamely (II) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű halogén-származékkal reagáltatunk, majd a kapott (V) általános képletű vegyületet egy (VI) általános képletű aminallal vagy savaddíciós sójával hozzuk reakcióba (mely képletekben R, n, R¹, R², A, X és Y jelentése a fent megadott és Hal' jelentése halogénatom); majd kívánt esetben egy, az a) vagy b) eljárással kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk vagy sójából felszabadítunk.

A leírásban használt „halogénatom” kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot öleli fel.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói gyógyászati alkalmas szeretlen vagy szerves bázisokkal képezett sók lehetnek. A sóképzéshez pl. az alábbi savak alkalmazhatók előnyösen: só-sav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, illetve ecetsav, propionsav, metán-szulfonsav, p-toluol-szulfonsav, borkősav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav, citromsav, almasav, tejsav stb.

A találmányunk szerinti eljárás előnyös fogantatási módja szerint 2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(3'-diizopropil-amino-propoxi-imino)]-ciklohexánt vagy savaddíciós sóit állítjuk elő.

A találmányunk tárgyát képező a) eljárás egyik fogantatási módja szerint X helyén oxigénatomot vagy kénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet Y helyén $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-$ képletű amino-oxi-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyülettel hozunk reakcióba. A reakciót előnyösen bázikus kondenzálószer jelenlétében végezzük el. E célra előnyösen szerves aminokat, különösen piridint, pikolint vagy lutidint alkalmazhatunk. A reakciót inert oldószerben végezzük el. Reakció-

közegként előnyösen aromás szénhidrogéneket (pl. benzolt, toluolt) vagy alifás alkoholokat (előnyösen metanolt vagy etanolt) alkalmazhatunk. A reakciót 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre, előnyösen mintegy 40–80 °C-on dolgozhatunk. A (III) általános képletű hidroxilamin-származékot savaddíciós sója – előnyösen hidrokloridja – alakjában is felhasználhatjuk.

A találmányunk tárgyát képező a) eljárás másik foganatosítási módja szerint X helyén =NOH képletű hidroxímino-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet Y helyén halogénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót előnyösen bázikus kondenzálószer jelenlétében hajthatjuk végre. E célra előnyösen alkálifém-amidokat (pl. nátrium-amidot vagy kálium-amidot), alkálifém-hidrideket (pl. nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet), alkálifém-alkoholátokat (pl. nátrium-metilátot, nátrium-etilátot, kálium-tercier-butilátot) vagy alkálifém-hidroxidokat, (pl. nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot) alkalmazhatunk. A reakciót inert szerves oldószerben hajthatjuk végre. A reakcióközeget a bázikus kondenzálószerrel függően választjuk meg. Így alkálifém-amidok vagy alkálifém-hidridek felhasználása esetén a reakciót aromás szénhidrogénekben (pl. benzolban vagy toluolban) hajthatjuk végre. Amennyiben bázikus kondenzálószerként alkálifém-alkoholátokat alkalmazunk, a reakcióközeg szerepét előnyösen az alkoholátnak megfelelő alkohol tölti be. Alkálifém-hidroxidok felhasználása esetén előnyösen vizes közegben dolgozhatunk. A (III) általános képletű halogén-alkil-amint savaddíciós sója – előnyösen hidrokloridja – alakjában is alkalmazhatjuk. A reakciót 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük el, előnyösen mintegy 30 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten dolgozhatunk.

A találmányunk szerinti b) eljárás első lépésében egy (II) általános képletű vegyületet valamely (IV) általános képletű halogén-származékkal reagáltatunk. A reakciót előnyösen bázikus kondenzálószer jelenlétében végezhetjük el. E célra pl. alkálifém-amidokat (pl. nátrium-amidot vagy kálium-amidot), alkálifém-hidrideket (pl. nátrium-hidridet, kálium-hidridet) vagy alkálifémeket alkalmazhatunk. A reakciót előnyösen inert szerves oldószerben végezhetjük el. A reakcióközeget a felhasznált bázikus kondenzálószerrel függően választjuk meg. Alkálifém-amidok vagy alkálifém-hidridek felhasználása esetén a reakcióközeg szerepét előnyösen szénhidrogének (pl. benzol, toluol, xilol, kumol) tölthetik be. Alkálifémek felhasználása esetén előnyösen kis szénatomszámú alifás alkoholban (előnyösen metanolban vagy etanolban) dolgozhatunk. A (IV) általános képletű kiindulási anyagot savaddíciós sója – előnyösen hidrokloridja – alakjában is felhasználhatjuk.

A találmányunk szerinti b) eljárás második lépésében a keletkező (V) általános képletű vegyületet a megfelelő (VI) általános képletű aminnal reagáltatunk. Az aminálást előnyösen nyomás alatt autoklávban végezhetjük el.

Az (I) általános képletű vegyületek izolálását és

tisztítását önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon alakíthatjuk savaddíciós sóikká. A sóképzést inert szerves oldószeres közegben hajthatjuk végre.

A találmányunk szerinti eljárásnál felhasznált kiindulási anyagok ismert vegyületek, illetve a 169 298 sz. magyar szabadalmi leírásban foglaltak szerint állíthatók elő.

Az (I) általános képletű új vegyületek – mint már említettük – értékes narkózispotenciőrozó, fájdalomcsillapító és antiaritmias hatással rendelkeznek. A gyógyászati hatékonyságot az alábbi standard tesztekkel határozzuk meg.

1. Akut toxicitás egéren

Az akut toxicitást CFLP törzstenyészetből származó, mindkét nembeli fehér egerekkel végezzük el. Az állatok testsúlya 18–24 g, a teszt-vegyületet orálisan 20 ml/kg térfogatban adagoljuk. Az állatokat kezelés után műanyag egérdobozban, faforgács almon, szobahőmérsékletű helyiségben tarjuk. Az állatok standard egértápot és csapvizet ad libitum kapnak. Az állatokat kezelés után 4 napon át figyeljük meg és toxicitási adatokat grafikus módszerrel határozzuk meg.

2. Narkózispotenciőrozó hatás egéren

20–24 g testsúlyú egereknek intravénásan 40 ml/kg Hexobarbitált adagolunk. Az alvásidőt a kezelt és kontroll-csoportok állatainál mérjük. Potenciőrozó hatásként a kontroll-csoport átlagának 2,5-szeresét elérő alvás időtartamot tekintjük és az ED₅₀ értékeket ennek alapján számítjuk ki. A kapott eredményeket az I. táblázatban foglaljuk össze.

I. Táblázat
Narkózispotenciőrozó hatás egéren

Teszt-vegyület	LD ₅₀ mg/kg	ED ₅₀ mg/kg	Terápiás index
Példaszám			
14.	2000	10	200,0
5.	800	40	20,0
11.	1000	2	500,0
9.	600	23	26,0
8.	800	22	36,4
1.	2000	200	10,0
Meprobamate 1100		260	4,2
A referens-vegyület		50 mg/kg dózisban hatástalan	
B referens-vegyület		140 mg/kg dózisban hatástalan	
C referens-vegyület		100 mg/kg dózisban hatástalan	
D referens-vegyület		320 mg/kg dózisban hatástalan	
E referens-vegyület		170 mg/kg dózisban hatástalan	

A fenti adatokból látható, hogy míg a találmányunk szerinti eljárással előállítható új vegyületek a kereskedelmi forgalomban levő Meprobamátnál szignifikánsan erősebb narkózipotenciórozó hatással rendelkeznek, addig a 169 298 sz. magyar szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek az alkal-mazott dózisokban nem mutatnak narkózipoten-ciózó hatást.

3. Fájdalomcsillapító hatás egéren

Egereknek intraperitoneálisan 0,4 ml 0,5%-os ecetsavat adagolunk, majd 5 perc elteltével a jelleg-zetes „Writhing” (rángatózó) reakciókat 5 perces időtartamon át megszámoljuk. A vizsgálandó ve-gyületet az ecetsav beadása előtt egy órával orális-an adagoljuk, a hatást a kontroll-csoport állatai-nál kapott érték százalékában fejezzük ki.

A kapott eredményeket a II. Táblázatban foglal-juk össze:

II. Táblázat
Fájdalomcsillapító hatás egéren

Teszt- vegyület	LD ₅₀ mg/kg	ED ₅₀ mg/kg	Terápiás index
Példa-szám			
2.	740	43	17,2
3.	1100	45	24,4
1.	> 2000	200	> 10,0
11.	1000	150	6,7
10.	400	58	6,9
Paracetamol	510	180	2,8
F referens- vegyület	1750	350 mg/kg dózisban hatástalan	
A referens- vegyület	250	50 mg/kg dózisban hatástalan	
G referens- vegyület	325	65 mg/kg dózisban hatástalan	

A II. táblázat adataiból kitűnik, hogy a találmá-nyunk szerinti eljárással előállítható új vegyületek fájdalomcsillapító hatása a kereskedelmi forgalom-ban levő Paracetamolét többszörösen felülmúlja. Ezzel szemben a 169 298 sz. magyar szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek fájdalomcsillapító hatással nem rendelkeznek.

4. Antiarrithmiás hatás patkányokon

Az antiarrithmiás hatás Marmo és tsai módosí-tott módszere szerint [Marmo E. és tsai: Arzneimit-telforschung (Drug Research) 20, 12 (1970)] 160 200 g testsúlyú vegyesnemű patkányokon vizs-gáljuk. Az aconitint bólus injekció formájában int-ravénásan adagoljuk. Az EKG-eltározásokat standard II. elvezetésben 5 percig követjük. A teszt-vegyületet 2 perccel az aconitin beadása előtt intravénásan adagoljuk. A kapott eredménye-ket a III. Táblázatban foglaljuk össze:

III. Táblázat
Antiarrithmiás hatás patkányon

Teszt-vegyület	Dózis mg/kg iv.	Aconitin hatás %-os gátlása
6.	1	86,2
13.	2	39,2
14.	2	35,3
5.	4	34,7
10.	4	57,6
Lidocain	4	23,5

A fenti adatok igazolják, hogy a találmányunk szerinti eljárással előállítható új vegyületek erősebb antiarrithmiás hatással rendelkeznek, mint a Lido-cain.

A IV. táblázatban a találmányunk tárgyát képe-ző eljárással előállítható vegyületek egyik előnyös képviselője és a 169 298 sz. magyar szabadalmi le-írásban ismertetett egyik vegyület antiarrithmiás hatását hasonlítjuk össze. A tesztet a III. táblázat előtt ismertetett módon végezzük el.

IV. Táblázat
Antiarrithmiás hatás patkányon

Teszt- vegyület	LD ₅₀ mg/kg i.v.	Aconitin %-os ED ₅₀ mg/kg i.v.	Terápiás index
4.	12,50	0,54	23,14
G referens- vegyület	21,19	2,00	10,59

A találmányunk szerinti eljárással előállítható új vegyület tehát mind az abszolút dózist, mind a terápiás indexet tekintve felülmúlja a 169 298 sz. magyar szabadalmi leírásban ismertetett, antiar-rithmiás hatás tekintetében leghatékonyabb mole-kula hatását.

A teszt-vegyületek antiarrithmiás hatását orális adagolás mellett is meghatározzuk. A kísérletet patkányon végezzük el és a kapott eredményeket az V. táblázatban foglaljuk össze

V. Táblázat
Antiarrithmiás hatás patkányon per os adagolással

Teszt-vegyület példa-száma:	Dózis mg/kg	Gátlás %
4.	50	55,2
G referens vegyület	60	4,6
Lidocain	60	0

A fentiekből látható, hogy a 4. példa szerinti vegyület orális adagolás esetében is jelentős gátlást mutat, míg az ismert G vegyület és a referens anyagként felhasznált Lidocain a megfelelő dózi-sokban hatástalan. A találmányunk szerinti eljá-rással előállítható készítmények tehát orális adago-lás mellett is jelentős antiarrithmiás hatást fejtenek

ki, ellentétben a referens vegyülettel, illetve az intravénás adagolás mellett legerősebb antiarritmiás hatást kifejtő rokonszerkezetű ismert vegyülettel.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös dózisait az alábbiakban ismertetjük:

Antiarritmiás kezelés esetében a napi hatóanyag-dózis általában 0,25–40 mg/kg, előnyösen 1–20 mg/kg, célszerűen három részletben beadagolva.

Fájdalomcsillapító kezelés esetében a napi hatóanyag-dózis általában 1–70 mg/kg, előnyösen 5–30 mg/kg, célszerűen három részletben adagolva.

Narkózipotencirozó kezelés esetében a napi hatóanyag-dózis általában 0,1–40 mg/kg, előnyösen 0,5–20 mg/kg, célszerűen három részletben adagolva.

A fenti dózis-tartományok tájékoztató jellegűek és az adott eset összes körülményeinek figyelembevételével, a kezelőorvos előírásának megfelelően kisebb vagy nagyobb dózisokat is alkalmazhatunk.

A tesztekkel az alábbi referens anyagokat alkalmaztuk:

Meprobamate = 2-metil-2-n-propil-1,3-propándiol-dikarbamát.

Paracetamol = 4-hidroxi-acetanilid.

Lidocaine = N,N-dietil-amino-2,6-dimetil-acetanilid.

A referens-vegyület = 2-benzil-1-(3'-dimetil-amino-propoxi-imino)-ciklohexán (162 298 lsz. magyar szabadalmi leírás, 34. példa).

B referens-vegyület = 1-[2'-metil-3'-(4''-metil-piperazinil-propoxi)-imino]-2-(p-metoxi-benzil)-ciklohexán (169 298 lsz. magyar szabadalmi leírás, 26. példa).

C referens-vegyület = 1-[2'-metil-3'-(dimetil-amino)-propoxi-imino]-2-(o-metoxi-benzál)-ciklohexán. (169 298 lsz. magyar szabadalmi leírás, 21. példa).

D referens-vegyület = 2-(p-klór-benzil)-1-[3'-(4''-metil-piperazinil)-propoxi-imino]-ciklohexán (169 298 lsz. magyar szabadalmi leírás 44. példa).

E referens-vegyület = 1-(3'-dimetil-amino-propoxi-imino)-2-(p-klór-benzil)-ciklohexán (169 298 lsz. magyar szabadalmi leírás, 45. példa).

F referens-vegyület = 1-(3'-dimetil-amino-propoxi-imino)-2-(p-metoxi-benzál)-ciklohexán (169 298 lsz. magyar szabadalmi leírás, 41. példa).

G referens-vegyület = 2-benzál-1-(2'-diizopropil-amino-etoxi-imino)-cikloheptán (169 298 lsz. magyar szabadalmi leírás, 14. példa).

A találmányunk szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületekből és gyógyszerilag alkalmas savaddíciós sóikból a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel készíthetünk gyógyszerilag készítményeket. E készítmények a hatóanyagon kívül inert, nem-toxikus, gyógyszerilag alkalmas szilárd vagy folyékony hordozóanyagokat tartalmazhatnak. A készítményeket orális (pl. tabletta, drászé, kapszula stb.) vagy parenterális (pl. injekció) adagolásra alkalmas formában állíthatjuk elő. Inert hordozóanyagként pl. keményítőt, magnézium-sztearátot, polivinil-pirrolidont, talkumot, kalcium-karbonátot, tejcukrot, vizet, polipropilenglikolt stb. alkalmazhatunk.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük, anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-(E)-(4'-fenil-piperazinil-propoxi-imino)-ciklohexán

Keverővel felszerelt készülékbe bemérünk 50 cm³ vizet, 40 g nátrium-hidroxidot és 10 g kálium-hidroxidot. Teljes oldódás után 20,1 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklohexán-1-on-(E)-oxim 20 cm³ dimetil-szulfoxiddal készült oldatát, majd több részletben 32,73 g (0,105 mól) N-fenil-N'-(3-klór-propil)-piperazin diklórhidrátot adunk hozzá. E közben a reakcióelegy hőmérséklete 50–55 °C-ra emelkedik. Ezt követően néhány órán át szobahőmérsékleten utóreagáltatjuk, majd 150 g jeges vízbe öntjük és benzollal extraháljuk.

Nyeredék: 33,09 g (82%) cím szerinti vegyület.

A diklórhidrát 189,5–193,5 °C-on olvad.

Analízis a C₂₆H₃₄ClN₃O (440,04) képlet alapján: számított: C: 70,97%, H: 7,79% Cl: 8,06% N: 9,55%; mért C: 70,97% H: 7,98% Cl: 7,94% N: 9,46%.

2. példa

2-(E)-(m-klór-fenil-metilén)-1-[(E)-(4'-benzil-piperazinil-propoxi-imino)]-cikloheptán

Az 1. példa szerinti készülékbe bemérünk 50 cm³ vizet és 50 g kálium-hidroxidot. Teljes oldódás után 24,97 g (0,1 mól) 2-[(E)-(m-klór-fenil-metilén)]-cikloheptán-1-on-(E)-oxim 25 cm³ acetonitrillel készült oldatát adjuk hozzá. 1 órán át 60 °C-on történő utóreagáltatást követően 35,72 g (0,11 mól) N-benzil-N'-(3-klór-propil)-piperazin-diklórhidrátot adagolunk hozzá apró részletekben. A teljes mennyiség beadagolása után 60 °C-on néhány órát reagáltatjuk, 100 g tört jégre öntjük, diklóretánnal extraháljuk, majd a szerves fázist oldószermentesítjük.

Nyeredék: 36 g (79,8%) cím szerinti vegyület. A 2-(E)-buténdioát (½) 196–199 °C-on olvad. Analízis a C₃₅H₄₂ClN₃O (684,20) képlet alapján: számított: C: 61,44% H: 6,18% Cl: 5,18% N: 6,14%; mért C: 61,58% H: 6,34% Cl: 5,21% N: 6,24%.

U.V.: λ_{max} = 274 nm (ε = 137006)

3. példa

2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)-1-[(E)-(3'-diizopropil-amino-propoxi-imino)]-ciklohexán

Keverővel felszerelt készülékbe bemérünk 50 cm³ vizet, 40 g nátrium-hidroxidot és 10 g kálium-hidroxidot. Teljes oldódás után 23,57 g (0,1 mól) 2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-ciklohexán-1-on-(E)-oximot, 30 cm³ dimetil-szulfoxidot és 15,65 g (0,1 mól) 1-brom-3-klór-propánt 50–60 °C-on adunk a reakcióelegyhez, majd néhány órán át ezen a hő-

mérsékleten tartjuk. A felső olajos fázist elválasztjuk (súlya: 26,5 g), 100 cm³ dimetil-formamidot és 20,2 g (0,2 mól) N,N-diizopropil-amint adva hozzá, 100 °C-on 5 órán át reagáltatjuk, majd 200 g jeges vízre öntjük, benzollal extraháljuk, a benzolos oldatot neutrálisra mossuk és bepároljuk.

Nyeredék: 32,05 g (85%) cím szerinti vegyület halványsárga olaj.

A 2-(E)-buténdioát (1/1) 87–89,5 °C-on olvad.

Analízis a C₂₆H₃₇ClN₂O₅ (493,06) képlet alapján: számított: C: 63,34% H: 7,56% Cl: 7,19 % N: 5,68%;

mért: C: 63,28% H: 7,6% Cl: 7,15% N: 5,63%.

U.V.: λ_{max} = 280 nm (ε = 17456)

A 2-(E)-buténdioát – víz (1/1/1) só 117–119 °C-on olvad.

Analízis a C₂₆H₃₉ClN₂O₆ (511,05) képlet alapján: számított: C: 61,10% H: 7,69% Cl: 6,94% N: 5,48%;

mért: C: 61,15% H: 7,73% Cl: 6,95% N: 5,43%.

4. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(3'-diizopropil-amino-propoxi-imino)]-ciklohexán

20,13 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklohexán-1-on-(E)-oximból kiindulva, a 3. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 28,47 g (83,1%) cím szerinti vegyület.

A 2-(E)-buténdioát (1/1) só 129–131 °C-on olvad.

Analízis a C₂₆H₃₈N₂O₅ (458,61) képlet alapján: számított: C: 68,09% H: 8,35% N: 6,10%;

mért: C: 67,94% H: 8,47% N: 6,15%.

U.V.: λ_{max} = 275 nm (ε = 14196)

5. példa

2-(Z)-fenil-metilén-1-[(E)-(2'-diizopropil-amino-etoxi-imino)]-cikloheptán

21,53 g (0,1 mól) 2-(Z)-fenil-metilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximból és 23,55 g (0,11 mól) 1-diizopropil-amino-3-klór-propán-hidrokloridból indulunk ki, amelyet keverővel felszerelt készülékbe mérünk. Ezután 150 cm³ xilolt és 18,9 g (0,35 g) nátrium-metilátot adunk hozzá, a keverőt elindítjuk és atmoszférikus nyomáson 30 cm³ xilolos metilalkoholt kidesztillálunk. Ezt követően néhány órán át forraljuk a reakcióelegyet, majd 200 g jeges vízre öntjük és a xilolos fázist oldószermentesítjük.

Nyeredék: 31,3 g (91,4%) cím szerinti vegyület, halványsárga olaj.

A 2-(E)-buténdioát (1/1) só 117–120 °C-on olvad.

Analízis a C₂₆H₃₈N₂O₅ (458,6) képlet alapján: számított: C: 68,09% H: 8,35% N: 6,11%;

mért: C: 68,03% H: 8,44% N: 6,13%.

U.V.: λ_{max} = 358 nm (ε = 11182)

6. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(3'-diizopropil-amino-propoxi-imino)]-ciklohexán

20,13 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklohexán-1-on-(E)-oximból és 23,55 g (0,11 mól) 1-diizopropil-amino-3-klór-propán hidrokloridból indulunk ki és az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 31,99 g (93,4%) cím szerinti vegyület.

A 2-(E)-buténdioát (1/1) só 128,5–131,5 °C-on olvad.

Analízis a C₂₆H₃₈N₂O₅ (458,61) képlet alapján: számított: C: 68,09% H: 8,35% N: 6,10%;

mért: C: 68,28% H: 8,35% N: 6,28%.

U.V.: λ_{max} = 275 nm (ε = 14196)

7. példa

2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-1-[(E)-(3'-diizopropil-amino-propoxi-imino)]-ciklohexán

23,57 g (0,1 mól) 2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-ciklohexán-1-on-(E)-oximból és 23,55 g (0,11 mól) 1-diizopropil-amino-3-klór-propán-hidrokloridból kiindulva, egyébként az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 35,63 g (94,5%) cím szerinti vegyület.

A 2-(E)-buténdioát (1/1) só 87–89,5 °C-on olvad.

Analízis a C₂₆H₃₇ClN₂O₅ (493,06) képlet alapján: számított: C: 63,34% H: 7,56% Cl: 7,19% N: 5,68%;

mért: C: 63,30% H: 7,54% Cl: 7,13% N: 5,60%.

U.V.: λ_{max} = 280 nm (ε = 17456)

8. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(2'-dimetil-amino-2'-metil-1-etoxi-imino)]-cikloheptán

2,4 g (0,1 mól) nátrium-hidrid 50 cm³ vízmentes toluolos szuszpenzióhoz állandó keverés közben, 85 °C-on hozzácepegtetünk 21,53 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-cikloheptán-1-on-(E)-oxim 200 cm³ vízmentes toluóllal készült oldatát. 2 óra forralás után 16,6 g (0,105 mól) 2-dimetil-amino-2-metil-1-klór-etán 30 cm³ vízmentes toluóllal készült oldatát adagoljuk a reakcióelegyhez. További 6 óra forralás után a 30 °C-ra hűtött oldatot 100 cm³ vízzel mossuk, majd 15 g (0,1 mól) borkősav vizes oldatával (vagy 0,15 mól híg vizes sósav-oldattal) extraháljuk. A vizes oldatot ammónium-hidroxiddal pH 10-ig lúgosítjuk és az olajosan elváló bázist diklór-etánnal extraháljuk. Az oldószer lepárlása után a nyeredék: 20,49 g (68,2%) halványsárga olaj.

A 2-(E)-buténdioát (1/1) só 121–123 °C-on olvad.

Analízis a C₂₃H₃₂N₂O₅ (416,51) képlet alapján: számított: C: 66,32% H: 7,75% N: 6,73%;

mért: C: 66,48% H: 7,95% N: 6,70%.

U.V.: λ_{max} = 262 nm (ε = 17595)

9. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(2'-dimetil-amino-2'-metil-1-etoxi-imino)]-ciklohexán

20,13 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklohexán-1-on-(E)-oximból és 16,6 g (0,105 mól) 2-dimetil-amino-2-metil-1-klór-etánból kiindulva, egyébként a 2. példa szerint járunk el.
Nyeredék: 26,9 g (93,9%) cím szerinti vegyület.
A 2-(E)-buténdioát (1/1) só 113–117 °C-on olvad.
Analízis a $C_{22}H_{30}N_2O_5$ (402,48) képlet alapján:
számított: C: 65,64% H: 7,51% N: 6,96%;
mért: C: 65,98% H: 7,60% N: 7,00%.
U.V.: λ_{max} = 273 nm (ϵ = 13475)

10. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(2'-diizopropil-amino-etoxi-imino)]-ciklooktán

22,93 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklooktán-1-on-(E)-oximból és 22,02 g (0,11 mól) 1-diizopropil-amino-2-klór-etánból kiindulva, egyébként az 5. példa szerint járunk el.
Nyeredék: 33,22 g (93,2%) cím szerinti vegyület.
A hidroklorid só 159–161 °C-on olvad.
Analízis a $C_{23}H_{37}ClN_2O$ (393,0) képlet alapján:
számított: C: 70,29% H: 9,47% Cl: 9,02% N: 7,13%;
mért: C: 69,78% H: 9,32% Cl: 9,11% N: 7,32%.
U.V.: λ_{max} = 276 nm (ϵ = 14170)

11. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(3'-dimetil-amino-propoxi-imino)]-ciklooktán

22,93 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklooktán-1-on-(E)-oximból és 17,39 g (0,1 mól) 1-dimetil-amino-3-klór-propán hidrokloridból kiindulva, 3,9 g (0,1 mól) nátrium-amid felhasználásával, a 8. példa szerint járunk el.
Nyeredék: 19,14 g (63,7%) cím szerinti vegyület.
A 2-(E)-buténdioát (1/1) só 136–139 °C-on olvad.
Analízis a $C_{23}H_{32}N_2O_5$ (416,52) képlet alapján:
számított: C: 66,32% H: 7,75% N: 6,73%;
mért: C: 66,74% H: 7,96% N: 6,65%.
U.V.: λ_{max} = 276 nm (ϵ = 14395)

12. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(2'-dimetil-amino-etoxi-imino)]-cikloheptán

21,53 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximból és 18,07 g (0,105 mól) 1-dimetil-amino-2-klór-etán-hidrokloridból kiindulva a 2. példa szerint járunk el.
Nyeredék: 28,99 g (92,2%) cím szerinti vegyület.
A 2-(E)-buténdioát (1/1) só 86–88 °C-on olvad.
Analízis a $C_{24}H_{34}N_2O_5$ (430,53) képlet alapján:
számított: C: 66,95% H: 7,96% N: 6,51%;
mért: C: 67,12% H: 8,06% N: 6,46%.
U.V.: λ_{max} = 264 nm (ϵ = 16395)

13. példa

2-(E)-fenil-metilén-1-[(E)-(2'-diizopropil-amino-etoxi-imino)]-ciklohexán

20,13 g (0,1 mól) 2-(E)-fenil-metilén-ciklohexán-1-on-(E)-oximból és 22,02 g (0,11 mól) 1-diizopropil-amino-2-klór-etán hidrokloridból kiindulva, egyébként a 2. példa szerint járunk el.
Nyeredék: 30,99 g (94,3%) cím szerinti vegyület.
A 2-(E)-buténdioát (1/1) só 103–104 °C-on olvad.
Analízis a $C_{23}H_{36}N_2O_5$ (444,58) képlet alapján:
számított: C: 67,54% H: 8,16% N: 6,30%;
mért: C: 67,54% H: 8,34% N: 6,34%.
U.V.: λ_{max} = 275 nm (ϵ = 17304)

14. példa

2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-1-[(E)-(2'-dimetil-amino-etoxi-imino)]-ciklohexán

23,57 g (0,1 mól) 2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-ciklohexán-1-on-(E)-oximból és 12,24 g (0,105 mól) 1-dimetil-amino-2-klór-etánból kiindulva az 1. példa szerint járunk el.
Nyeredék: 28,60 g (93,2%) cím szerinti vegyület.
A 2-(E)-buténdioát (1/1) só 169–171 °C-on olvad.
Analízis a $C_{21}H_{27}ClN_2O_5$ (422,92) képlet alapján:
számított: C: 59,64% H: 6,44% Cl: 8,38% N: 6,62%;
mért: C: 59,42% H: 6,38% Cl: 8,27% N: 6,67%.
U.V.: λ_{max} = 275 nm (ϵ = 19292)

15. példa

2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-1-[(E)-(2'-dimetil-amino-etoxi-imino)]-ciklohexán

22,7 g (0,1 mól) 2-[(E)-(p-klór-fenil-metilén)]-ciklohexán-1-on, 17,7 g (0,1 mól) dimetil-amino-etoxi-imin hidroklorid, 150 cm³ vízmentes etil-alkohol és 75 cm³ piridin elegyét 3 órán át forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot meglúgosítjuk, és a bázist éterrel extraháljuk, majd az éteres oldatot oldószermentesítjük.
Nyeredék: 27,34 g (89,1%) cím szerinti vegyület.
A 2-(E)-buténdioát (1/1) só olvadáspontja 169–171 °C.
Analízis a $C_{21}H_{27}ClN_2O_5$ (422,92) képlet alapján:
számított: C: 59,64% H: 6,44% Cl: 8,38% N: 6,62%;
mért: C: 59,59% H: 6,40% Cl: 8,33% N: 6,60%.
U.V.: λ_{max} = 275 nm (ϵ = 19292)

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás narkózispotenciózó, fájdalomcsillapító és/vagy antiarritmiás hatással rendelkező (I) általános képletű bázikus oxim-éterek és gyógyászati algalmas savaddíciós sóik előállítására (mely képletben

A) ha n jelentése 4, úgy

A₁) R jelentése fenilcsoport, A jelentése trimeti-

lénscsoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropilcsoport vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt N-fenil-piperazino-csoportot képeznek; vagy

A₂) R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropilcsoport; vagy

A₃) R jelentése fenilcsoport, A jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön metilcsoport; vagy

A₄) R jelentése 4-klór-fenil-csoport, A jelentése trimetilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropilcsoport; vagy

A₅) R jelentése 4-klór-fenil-csoport, A jelentése etilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön metilcsoport; vagy

B) ha n jelentése 5, úgy

B₁) R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilén-csoport és R¹ és R² azonos és jelentésük metil- vagy izopropilcsoport; vagy

B₂) R jelentése fenilcsoport, A jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ csoport és R¹ és R² jelentése metilcsoport; vagy

B₃) R jelentése 3-klór-fenil-csoport, A jelentése trimetilén csoport és R¹ és R² a szomszédos nitrogénatommal együtt N-benzil-piperazino-csoportot képeznek; vagy

C) ha n jelentése 6, úgy

C₁) R jelentése fenilcsoport, A jelentése trimetilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön metilcsoport; vagy

C₂) R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben n jelentése 5, R jelentése fenilcsoport, A jelentése etilén-csoport és R¹ és R² jelentése külön-külön izopropilcsoport, úgy az (I) általános képletű vegyület Z,E-konfigurációjú és a többi esetben E,E-konfigurációjú) *azzal jellemezve, hogy*

a) valamely (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel vagy savaddíciós sójával reagáltatunk (mely képletekben R, n, A, R¹ és R² jelentése a fent megadott; X jelentése oxigén- vagy kénatom és Y jelentése H₂N—O-képletű amino-oxi-csoport, vagy X jelentése =N—OH képletű hidroximi-ino-csoport és Y jelentése halogénatom); vagy

b) valamely (II) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű halogén-származékkal reagáltatunk, majd a kapott (V) általános képletű vegyületet egy (VI) általános képletű aminnal vagy savaddíciós sójával hozzuk reakcióba (mely képletekben R, n, R¹, R², A, X és Y jelentése a fent megadott és Hal' jelentése halogénatom); majd kívánt esetben egy, az a) vagy b) eljárással kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati-lag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk vagy sójából felszabadítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve, hogy* az X helyén oxigénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyület és Y helyén H₂N—O képletű amino-oxi-csoportot tartalmazó (III) általános képletű

vegyület reakcióját bázikus kondenzálószer jelenlétében végezzük el.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás,

azzal jellemezve, hogy

bázikus kondenzálószerként piridint alkalmazunk.

4. A 2. vagy 3. igénypont szerinti eljárás,

azzal jellemezve, hogy

a reakciót inert oldószerben végezzük el.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás,

azzal jellemezve, hogy

inert oldószerként alifás alkoholokat, előnyösen etanolt alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás,

azzal jellemezve, hogy

az X helyén =N—OH képletű hidroximi-ino-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület és az Y helyén halogénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyület reakcióját bázikus kondenzálószer jelenlétében végezzük el.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás,

azzal jellemezve, hogy

bázikus kondenzálószerként alkálifém-amidot, alkálifém-hidridet vagy kis szénatomszámú alkálifém-alkoholátot alkalmazunk.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás,

azzal jellemezve, hogy

a reakciót aromás szénhidrogénben, előnyösen xilolban vagy toluolban végezzük el.

9. A 6. igénypont szerinti eljárás,

azzal jellemezve, hogy

bázikus kondenzálószerként alkálifém-hidroxidot alkalmazunk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás,

azzal jellemezve, hogy

a reakciót vizes közegben végezzük el.

11. A 6–10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás,

azzal jellemezve, hogy

a reakciót 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük el.

12. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás,

azzal jellemezve, hogy

(II) és (IV) általános képletű vegyületek reakcióját bázikus kondenzálószer jelenlétében végezzük el.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás,

azzal jellemezve, hogy

bázikus kondenzálószerként alkálifém-hidroxidot alkalmazunk.

14. Az 1. igénypont szerinti a) és b) eljárás 2-[(E)-fenil-metilén]-1-[(E)-(3'-diizopropil-amino-propoxi-imino)]-ciklohexán és savaddíciós sói előállítására,

azzal jellemezve, hogy

kiindulási anyagként olyan (II), (III), (IV) és (VI) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben R jelentése fenilcsoport, A jelentése trimetilén-csoport, R¹ és R² jelentése külön-külön izopropilcsoport, n jelentése 4, és X, Y és Hal' jelentése az 1. igénypontban megadott.

15. Eljárás gyógyászati készítmények – különösen narkózispotencirozó, fájdalomcsillapító és/vagy antiarritmiás hatással rendelkező gyógyászati készítmények előállítására,

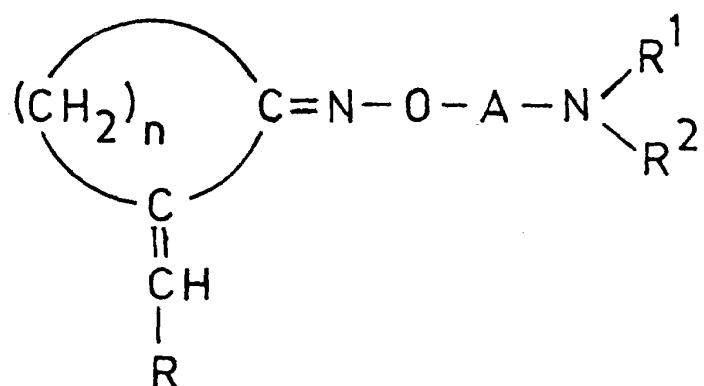
azzal jellemezve, hogy

valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállí-

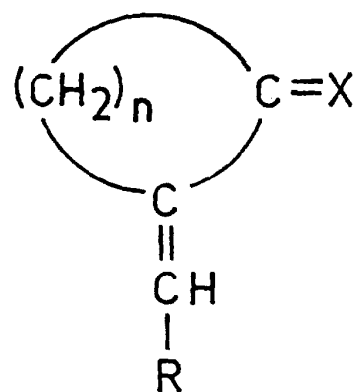
tott (I) általános képletű vegyületet (mely képletben n, R, A, R¹ és R² jelentése az 1. igénypontban megadott) vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját mint hatóanyagot inert, nem-toxikus, szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 2-(E)-fenilmetilén-1-[(E)-(3'-diizopropil-amino-propoxi-imino)]-ciklohexánt vagy savaddíciós sóját alkalmazunk.

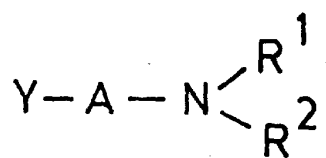
2 oldal rajz



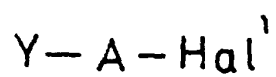
I



II



III



IV

NSZO₄: C 07 C 131/02;
C 07 D 295/04

