

SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

191756

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 401/12

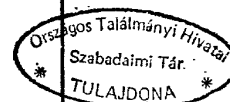
A 61 K 31/44

A bejelentés napja: (22) 84.04.27. (21) (1642/84)

A bejelentés elsőbbsége: (33) CH:
(32) 83.05.03.
(31) (2401/83)

A közzététel napja: (41) (42) 85.02.28.

Megjelent: (45) 1989. 03. 30.



Feltaláló(k): (72) dr. RAINER Georg, dr. SENN-BILFINGER Jörg
dr. SCHAEFER Hartmann, dr. RIEDEL Richard,
Konstanz, dr. FIGALA Volker, Prof. dr. KLEMM
Kurt, Allensbach, DE

Szabadalmas: (73)

BYK GULDEN LOMBERG Chemische
Fabrik, GmbH., Konstanz, DE

Eljárás új fluor-alkoxi-benzimidazol-származékok előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű új fluor-alkoxi-benzimidazol-származékok és sóik előállítására – a képletben

R_1 jelentése fluorrall teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy klór-difluor-metil-csoport,

R_1' jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil, vagy adott esetben fluorrall teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkoxycsoport,

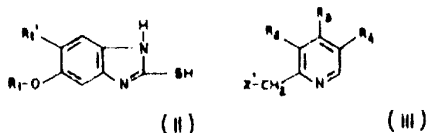
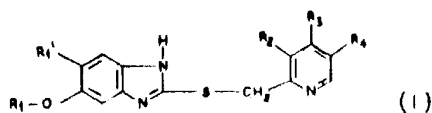
R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, vagy 1-3 szénatomos alkoxycsoport és

R_4 jelentése hidrogénatom, vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport – oly módon, hogy valamely (II) általános képletű merkaptó-benzimidazol-származékot vagy sóját egy (III) általános képletű pikolin-származékkal vagy sójával reagáltatunk, majd a kapott terméket kívánt esetben sóvá alakítjuk.

(a képletekben R_1 , R_1' , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fent megadott és Z. jelentése megfelelő kitépő csoport).

Az (I) általános képletű új vegyületek ulcusellenes hatásuk révén a gyógyászatban alkalmazhatók.



Találmányunk gyógyászati készítmények előállításánál és gyógyászatilag hatásos vegyületek készítésénél közbenő terméként felhasználható új fluor-alkoxi-benzimidazol-származékok előállítására vonatkozik.

Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű fluor-alkoxi-benzimidazol-származékok és sóik előállítására

– a képletben

R_1 jelentése fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy klór-difluor-metil-csoport,

R_1' jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, vagy adott esetben fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkoxicsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoport és

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport.

A fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkilcsoport pl. 1,1,2-trifluor-etil-, perfluor-propil-, perfluor-etil-, vagy előnyösen 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, trifluor-propil-, perfluor-etil- vagy előnyösen 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, trifluor-metil-, 2,2,2-trifluor-etil- vagy difluor-metil-csoport lehet.

A „túlnyomórészt” kifejezés azt jelenti, hogy a szóbanforgó alkil- illetve alkoxicsoport hidrogénatomjainak több mint a fele helyén fluoratom van jelen.

A „halogénatom” kifejezésen bróm-, klór- és –előnyösen – fluoratom értendő.

Az „1-3 szénatomos alkilcsoport” propil-, izopropil-, etil- vagy –előnyösen – metilcsoport lehet.

Az „1-3 szénatomos alkoxicsoport” kifejezésen oxigénatomot és a fentiekben meghatározott 1-3 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó csoportok értendők (előnyösen metoxicsoport).

A „fluoratommal teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkoxicsoport” oxigénatomot és a fentiekben meghatározott, fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó csoport lehet, pl. 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-, trifluor-metoxi-, 2,2,2-trifluor-etoxi- vagy –előnyösen difluor-metoxi-csoport.

Az (I) általános képletű szulfidok sói előnyösen savaddíciós sók lehetnek. Különösen előnyösek a gyógyászatban használatos és elfogadott, szerves vagy szerves savakkal képezett sók. Ezek a sók ismert módszerekkel állíthatók elő és a szokásos sók lehetnek. A sók pl. vízben oldhatatlan vagy vízoldható savaddíciós sók lehetnek (pl. hidrokloridok, hidrobromidok, hidrojodidok, foszfátok, nitrátok, szulfátok, acetátok, citrátok, glükonátok, benzoátok, hibenátok, fendizoátok, butirátok, szulfoszalicilátok, maleátok, laurátok, malátok, fumarátok, szukcinátok, oxalátok, tartarátok, amizonátok, embonátok, metembonátok, sztearátok, tozilátok, 2-hidroxi-3-naftoátok, 3-hidroxi-2-naftoátok vagy mezilátok stb.).

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint

előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületeket és sóikat állítunk elő, amelyekben R_1 jelentése fluoratommal teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkilcsoport, R_1' jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkoxicsoport és R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fent megadott.

Előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben R_1 jelentése trifluor-metil-, 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, difluor-metil-, vagy klór-difluor-metil-csoport, R_1' jelentése hidrogénatom, fluoratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport, R_3 jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoport, R_4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és R_2 , R_3 és R_4 közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű.

Előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben R_1 jelentése trifluor-metil-, 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, klór-difluor-metil- vagy difluor-metil-csoport, R_1' jelentése hidrogénatom, fluoratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_3 jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoport, R_4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R_2 , R_3 és R_4 közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű.

Különösen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik, amelyekben R_1 jelentése trifluor-metil-, 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, difluor-metil-, vagy klór-difluor-metil-csoport, R_1' jelentése hidrogénatom, R_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_3 jelentése metoxicsoport és R_4 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport.

Különösen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik, amelyekben R_1 jelentése difluor-metil-csoport, R_1' jelentése fluoratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_3 jelentése metoxicsoport és R_4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Különösen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik, amelyekben R_1 jelentése trifluor-metil-, 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, klór-difluor-metil- vagy difluor-metil-csoport, R_1' jelentése hidrogénatom, fluoratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_3 jelentése metoxicsoport és R_4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

2-(/4-metoxi-5-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-/2,2,2-trifluor-etoxi/-1H-benzimidazol,
2-(/4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil/-metil-tio)-5-/2,2,2-trifluor-etoxi/-1H-benzimidazol,
6-fluor-2-(/4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol,
5-/difluor-metoxi/-2-(/4-metoxi-5-metil-2-piridil/-me-

til-tio)-1H-benzimidazol,
 5-/difluor-metoxi/-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol,
 5-/klór-difluor-metoxi/-2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol,
 5,6-bisz/difluor-metoxi/-2-(4-metoxi-5-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol,
 5,6-bisz/difluor-metoxi/-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol,
 5-/difluor-metoxi/-6-fluor-2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol,
 5-/difluor-metoxi/-6-metoxi-2-(4-metoxi-5-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol,
 5-/difluor-metoxi/-6-metoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol,
 5-metoxi-2-(4-metoxi-2-piridil/-metil-tio)-6-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol,
 5-metoxi-2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-6-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol,
 5-metoxi-2-(4-metoxi-5-metil-2-piridil/-metil-tio)-6-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol,
 5-metoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil/-metil-tio)-6-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol,
 5-metoxi-2-(4-metoxi-2-piridil/-metil-tio)-6-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol,
 5-metoxi-2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-6-/1,1,2,2-tetrafluor-metoxi/-1H-benzimidazol,
 és sóik.

Az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat a találmányunk tárgyát képező eljárás szerint oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű merkaptó-benzimidazol-származékot – a képletben R és R₁ jelentése a fent megadott – vagy sóját valamely (III) általános képletű pikolin-származékkal – a képletben R₂, R₃, és R₄ jelentése a fent megadott és Z⁺ kilepő csoportot képvisel, – vagy sójával reagáltatunk, majd kívánt esetben az ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítjuk.

A (II)–(III) általános képletű kiindulási anyagokat sóik alakjában is felhasználhatjuk.

A Z⁺ helyén levő megfelelő kilepő csoport megválasztása a szakember kötelező tudásához tartozik. Így Z⁺ előnyösen halogénatom (különösen klóratom) vagy észterezéssel aktivált hidroxilcsoport (pl. p-toluol-szulfonsavval észterezett hidroxilcsoport) lehet.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját önmagában ismert módon végezhetjük el. A reakciót előnyösen poláros protikus vagy aprotikus oldószerekben (pl. metanol, izopropanol, dimetil-szulfid, aceton, dimetil-formamid vagy acetonitril), víz jelenlétében vagy víz kizárása mellett hajthatjuk végre. Előnyösen proton-akceptor jelenlétében dolgozhatunk. E célra pl. alkálifém-hidroxidokat (mint pl. nátrium-hidroxidot), alkálifém-karbonátokat (pl. kálium-karbonátot) vagy tercier aminokat (pl. piridint, trietil-amint vagy etil-dilzopropil-amint) alkalmazhatunk. Eljárhatunk oly módon is, hogy a reakciót proton-akceptor nélkül végezzük el, és ez esetben – a kiindulási anyagoktól függően – a savaddíciós sókat különösen tiszta alakban állíthatjuk elő. A reakciót 20–150°C-on végezhetjük el. Savmegkötő szer jelenlétében előnyösen 20–80°C-on, míg savmegkötő szer nélkül előnyösen 60–120°C-on – különösen előnyösen

a reakcióelegy forráspontján – dolgozhatunk. A reakcióidő félóra és 12 óra közötti időtartam. Az (I) általános képletű vegyületeket továbbá oly módon is előállíthatjuk, hogy

– valamely (IV) általános képletű benzimidazol-származékot vagy sóját egy (V) általános képletű merkaptó-pikolin-származékkal vagy sójával reagáltatunk, vagy

– valamely (VI) általános képletű o-fenilén-diamin-származékot vagy sóját egy (VII) általános képletű hangyasav-származékkal vagy sójával reagáltatunk.

(a képletekben R₁, R₁', R₂, R₃ és R₄ jelentése a fent megadott, Z⁺ jelentése kilepőcsoport, előnyösen halogénatom (különösen klóratom) vagy észterezéssel aktivált hidroxilcsoport (pl. p-toluol-szulfonsavval észterezett hidroxilcsoport)).

A (IV) és (V) általános képletű vegyületek reakcióját önmagában ismert módon, a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciója kapcsán ismertett reakciókörülményekhez hasonló körülmények között hajthatjuk végre.

A (VI) és (VII) általános képletű vegyületek reakcióját előnyösen poláros, adott esetben víztartalmú oldószerekben, erős sav (pl. sósav) jelenlétében, különösen előnyösen az oldószer forráspontján végezhetjük el.

A kiindulási anyagoktól – amelyeket adott esetben sóik alakjában is alkalmazhatunk – és a reakciókörülményektől függően az (I) általános képletű vegyületeket szabad formában vagy sóik alakjában nyerjük.

A sókat általában oly módon állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű szabad vegyületet a kívánt savat tartalmazó megfelelő oldószerben (pl. klórozott szénhidrogénben, mint pl. metilén-kloridban vagy kloroformban), kis szénatomszámú alifás alkoholban, éterben, pl. diizopropil-éterben, ketonban, pl. acetonban, vagy vízben oldjuk vagy a kívánt savat, adott esetben sztöchiometrikus mennyiségben, hozzáadjuk.

A sókat szűréssel, kicsapással, átsapással vagy az oldószer elpárologtatásával nyerhetjük ki.

A kapott sókat megülostitással (pl. vizet nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal) a szabad (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, amelyekből ismét sókat képezhetünk. A fenti módszerrel a vegyületeket tisztíthatjuk vagy gyógyászati alkalomra sókat gyógyászati szempontból elviselhető sókká alakíthatunk.

A (II) általános képletű vegyületek újak. A (III)–(VII) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módon, ismert vegyületek előállításával analóg módon állíthatók elő.

A (II) általános képletű vegyületeket pl. (VI) általános képletű vegyületek és szén-diszulfid alkálifém-hidroxidok vagy alkálifém-O-etil-ditio-karbonátok jelenlétében végrehajtott reakciójával állíthatjuk elő.

A (III) általános képletű vegyületek előállítása Schulz O. E. és Fedders S. módszerével (Arch. Pharm. (Weinheim) 210, 128–136, [1977]) történhet.

A (VI) általános képletű vegyületek előállítását az A-reakciósémán mutatjuk be.

Az (A1)(A3) általános képletű kiindulási anya-

gokat önmagukban ismert eljárásokkal vagy azokkal analóg módon állíthatjuk elő (pl. J. Org. Chem. 44, 2907–2910 /1979/, J. Org. Chem. 29, 1–11 /1964/, 2029.556 sz. DOS, J. Fluorine Chem. 18, 281–291 /1981/ Synthesis 1980, 727–728/). Az R¹ és R² helyén eltérő helyettesítőket tartalmazó vegyületek izomer-keverékek alakjában is képződhetnek.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk. A példákban szereplő „éter” kifejezésen „dietyl-éter” értendő.

1. példa

2-(/4-metoxi-2-piridil/-metil-tio)-5-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol előállítás

4,0 g 2-merkaptó-5-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol és 3,5 g 2-/klór-metil/-4-metoxi-piridin-hidroklorid 100 ml izopropanollal képezett elegyét nitrogén-atmoszférában 4,5 órán át forraljuk. A reakcióelegyet jégfürdőn lehűtjük. A cím szerinti vegyület 164–165°C-on bomlás közben olvadó dihidrokloridját kapjuk, kitermelés: 7,0 g (96%)

A kapott sót vízben oldjuk, aktívszénrel derítjük és a bázist kálium-hidrogén-karbonát-oldattal felszabadítjuk. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot ciklohexánból kristályosítjuk. 5,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 86%, op.: 134–135°C.

A fenti eljárással analóg módon 2-merkaptó-5-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol és 2-/klór-metil/-4-metoxi-3-metil-piridin-hidroklorid reakciójával 2-(/4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol (op.: 180–181°C, ciklohexánból) illetve 2-(/4-metoxi-5-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol (op.: 148–149°C, vízből) állítunk elő.

A fenti eljárással analóg módon 2-merkaptó-5-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol és 2-/klór-metil/-4-metoxi-piridin-hidroklorid, 2-/klór-metil/-4-metoxi-3-metil-piridin-hidroklorid, 2-/klór-metil/-4-metoxi-5-metil-piridin-hidroklorid, illetve

2-/klór-metil/-3-metil-piridin-hidroklorid izopropanolban végrehajtott reakciójával az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

2-(/4-metoxi-2-piridil/-metil-tio)-5-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol, op.: 130–131°C (izopropanolból),

2-(/4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol, op.: 110–111°C (izopropanolból),

2-(/4-metoxi-5-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol, op.: 135–136°C (izopropanolból),

2-(/3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol, op.: 129–130°C (izopropanolból).

A fenti eljárással analóg módon

2-merkaptó-5-/2,2,2-trifluor-etoxi/-1H-benzimidazol, 5-/klór-difluor-metoxi/-2-merkaptó-1H-benzimidazol,

5-/difluor-metoxi/-2-merkaptó-1H-benzimidazol, 5,6-bisz-/difluor-metoxi/-2-merkaptó-1H-benzimidazol,

5-/difluor-metoxi/-6-fluor-2-merkaptó-1H-benzimidazol és

5-difluor-metoxi-2-merkaptó-6-metoxi-1H-benzimidazol és

2-/klór-metil/-4-metoxi-piridin illetve 2-/klór-metil/-4-metoxi-3-metil-piridin reakciójával az alábbi

vegyületeket állítjuk elő:
2-(/4-metoxi-2-piridil/-metil-tio)-5-/2,2,2-trifluor-etoxi/-1H-benzimidazol, op.: 134–135°C (toluolból),

2-(/4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-/2,2,2-trifluor-etoxi/-1H-benzimidazol, op.: 178–179°C (toluolból),

5-/klór-difluor-metoxi/-2-(/4-metoxi-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol, op.: 135–137°C (toluolból),

5-/klór-difluor-metoxi/-2-(/4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol, op.: 171–173°C (toluolból),

5-/difluor-metoxi/-2-(/4-metoxi-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol, op.: 115–117°C (toluolból),

5-/difluor-metoxi/-2-(/4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol, op.: 167–169°C (toluolból),

5,6-bisz-/difluor-metoxi/-2-(/4-metoxi-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol, op.: 132–134°C (toluolból),

5,6-bisz-/difluor-metoxi/-2-(/4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol, op.: 163–165°C (toluolból),

5-/difluor-metoxi/-6-fluor-2-(/4-metoxi-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol, op.: 140–142°C, (toluolból),

5-/difluor-metoxi/-6-metoxi-2-(/4-metoxi-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol, op.: 124–125°C (toluolból) és

5-/difluor-metoxi/-6-metoxi-2-(/4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol, op.: 194–195°C (toluolból).

2. példa

2-(/4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil/-metil-tio)-5-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol előállítás

2,34 g 2-merkaptó-5-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol és 2,2 g 2-/klór-metil/-4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-hidroklorid 50 ml etanollal képezett elegyéhez szobahőmérsékleten 5 ml 4 mólos nátrium-hidroxid-oldatot csepegtetünk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel elegyítjük, etil-acetáttal extraháljuk, az oldatot szárítjuk és a cím szerinti vegyület dihidrokloridját 4 mólos éteres sósavval kicsapjuk. Kitermelés: 4,3 g (95%).

A kiváló sötét vízben oldjuk, a pH-t híg nátrium-karbonát-oldattal 8-ra állítjuk be. A kiváló terméket diizopropil-éterből átkristályosítjuk. 3,0 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 78%, op.: 152–154°C.

A fenti eljárással analóg módon 2-merkaptó-5-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol és 2-/klór-metil/-4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-hidroklorid reakciójával 2-(/4-metoxi-3,5-dimetil-2-pi-

ridil/-metil-tio)-5-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol állítunk elő, op.: 120–122°C.

Az alábbi példákban a kiindulási anyagok előállítását ismertetjük.

3. példa

2-merkaptó-5-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol előállítása

a) 55 g 1-nitro-4-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-benzolt 300 ml etanolban 0,5 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében keringető hidrogénező reaktorban atmoszférikus nyomáson 1 órán át 20–45°C-on hidrogénezünk. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet 40°C vákuumban bepároljuk. A visszamaradó 4-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-anilint 100 ml jégeccel hígítjuk és szobahőmérsékleten 23 ml ecetsavanhidridet csepegtetünk hozzá, majd 30 perc elteltével 2 ml vizet adunk hozzá. Az oldatot rövid idő múlva 50°C-on vákuumban bepároljuk és a maradékot 500 ml jegesvízzel elegyítjük. 56 g N-(4-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-fenil)-acetamidot kapunk, kitermelés: 97%, op.: 121–122°C.

b) 55 g az előző bekezdés szerint előállított vegyületet 380 ml diklór-metánban oldunk, 55 ml 100%-os salétromsavat csepegtetünk 10 perc alatt szobahőmérsékleten hozzá, majd további 6 órán át keverjük. A szerves oldatot vizes nátrium-karbonát oldattal és vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 65 g N-(2-nitro-4-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-fenil)-acetamidot kapunk, kitermelés: 100%, op.: 80–81°C. (ciklohexánból).

c) 63 g az előző bekezdés szerint előállított vegyületet 450 ml metanolban oldunk, szobahőmérsékleten 106 ml 6 mólos nátrium-hidroxid-oldatot csepegtetünk hozzá, jégfürdőn lehűtjük és 900 ml vizet adunk hozzá, 53 g 2-nitro-4-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-anilint válik ki, kitermelés: 98%, op.: 85–86°C.

d) 33 g az előző bekezdés szerint előállított vegyületet kb. 600 ml izopropanolban 1 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében keringető hidrogénező berendezésben túlnyomás nélkül szobahőmérsékleten hidrogénezünk. A katalizátort leszűrjük és a szűrlethez 4 mólos éteres sósavat adunk. 34 g 4-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1,2-fenilén-diamin-dihidroklorid válik ki, kitermelés: 89%, op.: 275–276°C (bomlás).

e) 33 g az előző bekezdés szerint előállított vegyület, 330 ml etanol, 60 ml víz, 8,9 g nátrium-hidroxid és 22 g izopropanolból átkristályosított kálium-O-etil-ditiokarbonát elegyét 15 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd 1,2 liter jegesvizet adunk hozzá, a pH-t nátrium-hidroxid-oldattal 13–14 értékre állítjuk be, aktívszénnel derítjük és a pH-t híg sósavval 3,5-re állítjuk be. 27 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 91%, op.: 316–319°C (izopropanolból).

4. példa

2-merkaptó-5-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol előállítása

A cím szerinti vegyületet a 3. példa e) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon, 4-/trifluor-metoxi/-1,2-fenilén-diamin-dihidroklorid (C. A. 55. 23408d, 1961) és kálium-O-etil-ditiokarbonát etanolos nátrium-hidroxid-oldatban végzett

reakciójával állítjuk elő. Kitermelés: 75%. Op.: 305–307°C (bomlás, toluolból).

5. példa

2-merkaptó-5-/2,2,2-trifluor-etoxi/-1H-benzimidazol előállítása

a) 50 g 1-/2,2,2-trifluor-etoxi/-4-nitro-benzolt (Syntesis 1980, 727. oldal) a 3. példa a) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon hidrogénezünk és acetilezünk. 50 g N-(4-/2,2,2-trifluor-etoxi/-fenil)-acetamidot kapunk, op.: 140–141°C. kitermelés: 95%.

b) 42 g az előző bekezdés szerint előállított vegyületet 9,7 ml 100%-os salétromsavval és 290 ml jégeccel szobahőmérsékleten 18 órán át keverünk, majd vizet adunk hozzá. 47 g N-(2-nitro-4-/2,2,2-trifluor-etoxi/-fenil)-acetamid válik ki, kitermelés: 94%, op.: 117–118°C.

c) A 47 g az előző bekezdés szerint előállított vegyületet a 3. példba c) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon hidrolizálunk. 38,7 g 2-nitro-4-/2,2,2-trifluor-etoxi/-anilint kapunk, kitermelés: 97%, op.: 84–85°C.

d) 37 g az előző bekezdés szerint előállított vegyületet a 3. példa c) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon hidrogénezünk. 41 g 4-/2,2,2-trifluor-etoxi/-1,2-fenilén-diamin-dihidrokloridot kapunk, kitermelés: 94%, op.: 230–233°C (bomlás).

e) 36 g az előző bekezdés szerint előállított vegyületből a 3. példa e) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon 30 g cím szerinti vegyületet állítunk elő, op.: 288–290°C, op.: kitermelés: 94%.

6. példa

5-/klór-difluor-metoxi/-2-merkaptó-1H-benzimidazol előállítása

a) 10,0 g N-(4-/klór-difluor-metoxi/-fenil)-acetamid (op.: 101–103°C, 4-/klór-difluor-metoxi/-anilin és ecetsavanhidrid reakciójával állítjuk elő) és 12,3 ml 100%-os salétromsav 80 ml diklór-metánnal képezett elegyét 4 órán át 20°C-on keverjük. A reakcióelegyet vizes kálium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, a szerves réteget bepároljuk. 11,4 g N-(4-/klór-difluor-metoxi/-2-nitro-fenil)-acetamidot kapunk, op.: 89–91°C, kitermelés: 96%.

b) 10,5 g az előző bekezdés szerint előállított vegyület 200 ml metanollal képezett oldatához 8,6 ml 30%-os metanolos nátrium-metilát-oldatot csepegtetünk, 2 óra alatt, hűtés nélkül. A reakcióelegyet jegesvízzel elegyítjük, a pH-t 8-ra állítjuk be. 8,7 g 4-/klór-difluor-metoxi/-2-nitro-anilint kapunk, op.: 40–42°C, kitermelés: 97%.

c) 8,5 g az előző bekezdés szerint előállított vegyületet 200 ml metanolban 0,8 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében túlnyomás nélkül hidrogénezünk. A reakcióelegyhez tömény sósavat adunk, szűrjük, bepároljuk és diizopropil-éterrel elkeverjük. 8,5 g 4-/klór-difluor-metoxi/-1,2-fenilén-diamin-dihidrokloridot kapunk, kitermelés: 97%.

d) 8,5 g az előző bekezdés szerint előállított vegyületből a 3. példa e) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon 6,3 g cím szerinti vegyületet állítunk elő. Kitermelés: 72%, op. 268–270°C (bomlás).

7. példa

5-/difluor-metoxi/-2-merkaptó-1H-benzimidazol előállítása

- a) 11,8 g N-(4-/difluor metoxi/-fenil)-acetamidot (Jagupolskii L. M. és tsai: J. General Chemistry (USSR) 39, 190 (1969)) 200 ml diklór-metánban 12,1 ml 100%-os sósavval szobahőmérsékleten másfél órán át keverünk. A 3. példa b) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon 13,3 g N-(4-/difluor metoxi/-2-nitro)fenil acetamidot állítunk elő, kitermelés: 92%, op.: 71–73°C.
- b) Az előző bekezdés szerint előállított vegyületből a 6. példa b) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon 4-/difluor-metoxi/-2-nitro-anilint állítunk elő, kitermelés: 96%, op. 68–70°C.
- c) Az előző bekezdés szerint előállított vegyületből a 6. példa c) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon 4-/difluor-metoxi/-1,2-fenilén-diamin-dihidrokloridot állítunk elő, kitermelés: 94%.
- d) Az előző bekezdés szerint előállított vegyületből a 3. példa e) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon, 78%-os kitermeléssel állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, op.: 250–252°C. (izopropanolból).

8. példa

5,6-bisz-/difluor-metoxi/-2-merkaptó 1H-benzimidazol előállítása

- a) 100 g 1,2-dihidroxi-benzol, 220 g nátriumhidroxid, 60 g nátrium-ditionit, 500 ml víz és 400 ml dioxán oldatába 50–55°C-on 275 g klór-difluor-metánt vezetünk. Sedova L. N. és tsai módszerével analóg módon (Zh. Org. Khim. 6, 568 (1970)). A 61–62°C-on (1,0–1,1 kPa végrehajtott desztilláció után az 1,2-bisz-/difluor-metoxi/-benzol- és 2-/difluor-metoxi/-fenil elegyét kapjuk, amelyet kovasavgélén történő kromatográfiával és 4 : 1 arányú ciklohexán/etil-acetát eleggyel végzett eluálással választunk szét.
- b) 15 g 1,2-bisz-/difluor-metoxi/-benzol, 15 ml 100%-os salétromsav és 150 ml diklór-metán-oldatát 7 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet kálium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, a szerves fázist elválasztjuk, kovasavgélén kromatografáljuk, és 4 : 1 arányú ciklohexán/etil-acetát eleggyel eluáljuk. A kapott 1,2-bisz-/difluor-metoxi/4-nitro-benzolt a 3. példa a) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon hidrogénezük és acetilezzük. Ily módon N-(3,4-bisz-/difluor-metoxi/-fenil)-acetamidot kapunk, op.: 81–83°C.

Az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon továbbá az alábbi vegyületeket állítjuk elő: N-(4,5-bisz-/difluor-metoxi/-2-nitro-benzil)-acetamid, op.: 65–67°C, N-(4,5-bisz-/difluor-metoxi/-2-nitro-anilin, op.: 107–109°C, 4,5-bisz-/difluor-metoxi/-1,2-fenilén-diamin-dihidroklorid és a cím szerinti vegyület, op.: 285–287°C (bomlás, izopropanolból).

9. példa

5-/difluor-metoxi/-2-merkaptó-6-metoxi-1H-benzimidazol előállítása

- a) 55,5 g guajakol, 130 g nátrium-hidroxid, 300 ml víz és 300 ml dioxán oldatán 60°C-on kb. 58 g klór-difluor-metánt vezetünk. A reakcióelegyet

10°C-on szűrjük, a szerves réteget elválasztjuk, vízmentes kalcium-karbonát felett szárítjuk és ledesztilláljuk. 56 g 1-/difluor-metoxi/-2-metoxi-benzolt kapunk, kitermelés 73%, fp.: 75–76°C/0,9 kPa.

b) 47 g, az előző bekezdés szerint előállított vegyület és 230 ml diklór-metán oldatához 0–5°C-on 33,8 g 100%-os salétromsav és 90 ml diklór-metán oldatát csepegtetjük, majd a reakcióelegyet 30 perc elteltével 250 ml jegesvízzel elegyítjük és kálium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük. A szerves fázist szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot ciklohexánból átkristályosítjuk. 53 g 1-/difluor-metoxi/-2-metoxi-5-nitro-benzolt kapunk, kitermelés: 90%, op.: 48–49°C. A kapott terméket a 3. példa a) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon hidrogénezük és acetilezzük. A kapott N-(3-/difluor-metoxi/-4-metoxi-fenil)-acetamid 129–130°C-on olvad, kitermelés: 90%.

c) 46 g, az előző bekezdés szerint előállított vegyületet diklór-metánban, 33 ml 100%-os salétromsavval nitrálunk. Ily módon 99%-os kitermeléssel N-(5-/difluor-metoxi/-4-metoxi-2-nitro-fenil)-acetamidot állítunk elő, op.: 116–117°C.

d) 54 g az előző bekezdés szerint előállított vegyületet 810 ml metanolban 44,8 ml 30%-os metanolos nátrium-metilát-oldattal szobahőmérsékleten egy órán át keverünk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot jegesvízzel elegyítjük és jégcettel a pH-t 8-ra állítjuk be. A kapott 5-/difluor-metoxi/4-metoxi-2-nitro-anilin 144–145°C-on olvad. Kitermelés: 99%.

e) 25 g, az előző bekezdés szerint előállított vegyületet 300 ml metanolban 1,25 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében a 3. példa d) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon hidrogénezünk. 26 g 3-/difluor-metoxi/4-metoxi-1,2-fenilén-diamin-dihidrokloridot kapunk, op.: 218–220°C (bomlás), kitermelés 88%.

f) 25 g, az előző bekezdés szerint előállított vegyületet 19 g kálium-O-etil-ditiokarbonáttal a 3. példa e) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. 20 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 89%, op.: 280–282°C (bomlás, izopropanolból).

10. példa

5-/difluor-metoxi/-6-fluor-2-merkaptó-1H-benzimidazol előállítása

a) 2-fluor-fenol és klór-difluor-metán reakciójával, a 9. példa a) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon 1-/difluor-metoxi/-2-fluor-benzolt állítunk elő, fp.: 76°C/10 kPa, $n_D^{20} = 1,4340$.

b) 30 g, az előző bekezdés szerint előállított vegyület és 300 ml diklór-metán oldatához –10°C-on 38,4 ml 100%-os salétromsavat csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 órán át –10°C-on, majd 2,5 órán keresztül 0°C-on keverjük. A reakcióelegyet jegesvízzel elegyítjük, semlegesítjük, kovasavgélén kromatografáljuk és 4 : 1 arányú etil-acetát/ciklohexán eleggyel eluáljuk. 34 g olajat kapunk, amely kb. 90% 1-/difluor-metoxi/-2-fluor-4-nitro-benzolt és 10% 1-/difluor-metoxi/-2-fluor-5-nitro-benzolt tartalmaz (NMR spektrum).

c) 30 g, az előző bekezdés szerint előállított izomerkeveréket a 3. példa a) lépésénél ismertetett eljá-

rással analóg módon hidrogénezünk és acetilezünk. Toluolos átkristályosítás után 21 g N-(4-/difluor-metoxi-/3-fluor-fenil)-acetamidot kapunk, kitermelés: 65%, op.: 112–113°C.

d) 20 g, az előző bekezdés szerint előállított vegyület és 200 ml diklór-metán oldatához 20°C-on 30 perc alatt 22,5 ml 100%-os salétromsavat csepegtetünk, majd a reakcióelegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A 9. példa c) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon 89%-os kitermeléssel N-(4-/difluor-metoxi-/5-fluor-2-nitro-fenil)-acetamidot állítunk elő, op.: 72–74°C (ciklohexánból). A kapott terméket 8 mólos metanolos sósavval 60°C-on több órán át keverjük. Ily módon 95%-os kitermeléssel 4-/difluor-metoxi-/5-fluor-2-nitro-anilint (op.: 95–97,5°C) és a 9. példa e) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon 85%-os kitermeléssel 4-/difluor-metoxi-/5-fluor-1,2-fenilén-diamin-dihidrokloridot (op.: 210°C-tól, bomlás közben) állítunk elő.

e) 15 g, az előző bekezdés szerint előállított vegyületet 11,8 g kálium-O-etil-ditiokarbonáttal a 3. példa e) lépésénél ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. 11,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 84%, op.: 275–276°C (bomlás), izopropanolból).

11. példa

2-/klór-metil-/4-metoxi-piridin hidroklorid előállítása

10 g (0,072 mól) 2-/hidroxi-metil-/4-metoxi-piridin és 30 ml vízmentes kloroform –10°C-ra hűtött oldatához 15 perc alatt 15 ml tionil-kloridot csepegtetünk. Az oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, másfél órán át keverjük, végül az oldószert és a tionil-klorid fölöslegét ledesztilláljuk. A színtelen kristályokat izopropanolból átkristályosítjuk. 12,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 149–150°C (bomlás), kitermelés: 87%.

A fenti eljárással analóg módon

2-/hidroxi-metil-/4-metoxi-3-metil-piridin,
2-/hidroxi-metil-/4-metoxi-3,5-dimetil-piridin,
2-/hidroxi-metil-/4-hidroxi-5-metil-piridin illetve
2-/hidroxi-metil-/3-metil-piridin és tionil-klorid reakciójával az alábbi vegyületeket állítjuk elő:
3-/klór-metil-/4-metoxi-3-metil-piridin-hidroklorid,
op.: 157–157°C (bomlás, izopropanol-éter elegyből),

2-/klór-metil-/4-metoxi-3,5-dimetil-piridin hidroklorid, op.: 135–136°C (bomlás, izopropanol-éter elegyből),

2-/klór-metil-/4-metoxi-5-metil-piridin-hidroklorid, op.: 147°C (bomlás) illetve

2-/klór-metil-/3-metil-piridin-hidroklorid, op.: 163–165°C.

A hidroxi-metil-piridin származékokat Schulz O. E. és Fedders S. módszerével (Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 128 /1977/) állítjuk elő. A megfelelő előtermékek előállítása Brown H. C., Johnson S. és Podall H. módszerével (J. Am. Chem. Soc. 76, 5556 /1954/) történik.

12. példa

2-/hidroxi-metil-/4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-hidroklorid előállítása

18 g 2,3,5-trimetil-piridin (Bohlmann F., Eng-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

lisch A., Politt J., Sander H. és Weisse W.: Chem. Ber. 88, 1831 /1955/), 17 ml 30%-os hidrogén-peroxid és 80 ml jégcezet elegyét 2,5 órán át 100°C-on melegítjük. A reakcióelegyhez további 100 ml 30%-os hidrogén-peroxidot adunk és a hőmérsékletet további 8 órán át a fenti értéken tartjuk. A reakcióelegyet vizsugárszivattyúval előidézett vákuumban térfogatának felére bepároljuk és peroxid-tesztnek vetjük alá. Amikor az elegy peroxidot már nem tartalmaz, az összes oldószert vákuumban lehajtjuk és a maradékot magasvákuumban ledesztilláljuk. 19,2 g 2,3,5-trimetil-piridin-N-oxid megy át 95–98°C-on és 0,01 Hgmm (1,33 Pa) nyomáson. Kitermelés: 95%.

5,0 g, az előző bekezdés szerint előállított terméket 7 ml füstölő salétromsav és 7 ml tömény kén-sav elegyében oldunk és az oldatot 40°C-os fürdőhőmérsékleten 18 órán át melegítjük. A reakcióelegyet jegesvízbe öntjük és hűtés közben tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott nyers 2,3,5-trimetil-4-nitro-piridin-N-oxidot további tisztítás nélkül 20 ml vízmentes metanolban oldjuk. Az oldathoz 4,7 ml kereskedelmi forgalomban levő metanolos nátrium-metilátot adunk, 12 órán át 50°C-on melegítjük, majd az oldószert eltávolítjuk. A maradékot kevés vízben felvesszük és etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószert ledesztillálása után olaj alakjában visszamaradó nyers 4-metoxi-2,3,5-trimetil-piridin-N-oxidot további tisztítás nélkül 20 ml 100°C-os forró ecetsavanhidridbe öntjük és 1 órán át ezen a hőmérsékleten melegítjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk, további tisztítás nélkül 20 ml %-os vizes sósavban felvesszük és 2,5 órán át 50°C-on melegítjük. Az elegyet vákuumban térfogatának felére bepároljuk, kálium-karbonáttal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Az olajos maradékot 50 ml etil-metil-ketonban oldjuk és a terméket éteres sósavval kvantitatíven kicsapjuk. A csapadékot dioxánból kevés izopropanol segítségével átkristályosítjuk. 3,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 126°C. A szabad bázis kovasavgélén történő kromatografálás után 49–51°C-on olvad. A hidrokloridot sósavas étterrel csapjuk le, a só 133,5°C-on bomlás közben olvad.

A 2-/hidroxi-metil-/4-metoxi-5-metil-piridint (op.: 102–104°C) a fenti eljárással analóg módon állítjuk elő.

Az (I) általános képletű új fluor-alkoxi-vegyületek és sóik értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezek a vegyületek melegvérűeken a gyomorra és a bélre kifejezett védőhatást fejtenek ki. A fenti gyomor- és bélvédőhatás már a gyomorsavkiválasztást gátló dózisoknál alacsonyabb dózisok beadása esetében is megfigyelhető.

A „gyomor- és bélrendszer megvédésére” szolgáló szerek a gyomor-bélrendszer mikroorganizmusok, baktérium-toxinok, gyógyszerek (pl. bizonyos gyulladásgátló és reumaellenes gyógyszerek), kemikáliák (pl. etanol) vagy stresszhatások stb. által előidézett betegségei – különösen a gyomor-bélrendszer gyulladásos betegségei és sérülései (pl. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, gastritis, hiperaciditás vagy

gyógyszerek által előidézett gyomoridegesség) kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek előnye, hogy viszonylag nagy kémiai stabilitással rendelkeznek.

A találmányunk szerinti eljárással előállítható új vegyületek az irodalomból ismert vegyületek hatását jelentősen felülmúlják.

Az (I) általános képletű triciklikus éterek fenti tulajdonságaik révén a humán- és állatgyógyászatban eredményesen alkalmazhatók, elsősorban a gyomor- és bélrendszer betegségeinek kezelésére és megelőzésére, és pedig elsősorban fokozott gyomorsavkiválasztáson alapuló betegségek esetében.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati alkalmas sóját inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

A gyógyászati készítményeket a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel állíthatjuk elő. A hatóanyagot pl. tablettá, drázsé, kapszula, kúp, emulzió, szuszpenzió vagy oldat alakjában készíthetjük ki. A gyógyászati készítmények előnyösen 0,1–95% hatóanyagot tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítmények előállításánál felhasználható hordozó- és segédanyagok megválasztása a szakember kötelező tudásához tartozik. A gyógyászati készítmények oldószereket, gélképző anyagokat, kúp-alapanyagokat, tablettázási segédanyagokat és más hordozókat (pl. antioxidánsokat, diszpergáló-, emulgeáló-, habzágátlószerket, ízfajvító adalékokat, konzerválószerket, oldásköszvetítőket vagy színezékeket stb.) tartalmazhatnak.

A hatóanyagot orális vagy perenterális adagolásra alkalmas formában készíthetjük ki, előnyösen az orális vagy intravénásan adagolható készítmények.

A gyógyászati készítményeket a humán gyógyászatban orális adagolás esetében általában kb. 0,01–20 mg hatóanyag/kg testtömeg, előnyösen kb. 0,05–5 mg hatóanyag/kg testtömeg, különösen előnyösen kb. 0,1–1,5 mg hatóanyag/kg testtömeg napi dózisban, egy vagy több – előnyösen 1–4 – részletben adagolhatjuk. Parenterális adagolás esetében hasonló illetve – különösen intravénás adagolás mellett – általában kisebb dózisokat alkalmazhatunk. Az optimális dózis és adagolási forma megállapítása az orvos előírásai alapján történik és a szakember kötelező tudásához tartozik.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények adott esetben egy vagy több további gyógyászati hatásos anyagot is tartalmazhatnak, pl. antacid anyagokat (pl. alumínium-hidroxidot, magnézium-aluminátot) nyugtatókat (pl. benzodiazepin-származékokat, mint pl. diazepamot), spazmolitikumokat (pl. biletaminverint, camylofint), antikolinerg szereket (pl. oxyhencyclimint, phencarbamidot), helyi érzéstelenítőket (pl. tetracaint, procaint) és adott esetben fermentumokat, vitaminokat vagy aminosavakat.

13. példa

Ebben a példában az (I) általános képletű vegyü-

leteket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítását mutatjuk be.

5 a) 40 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták készítése
20 kg 2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-(trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol), 40 kg tejcukrot, 26 kg kukoricakeményítőt és 3 kg polivinil-pirrolidont kb. 20 liter vízzel megnedvesítünk és 1,25 mm nyílású szitán granulálunk. A granulátumot örvénylőréteges szárítóban 50–60%-os relatív nedvességtartalomig szárítjuk, majd 8 kg nátrium-karboxi-metil-cellulózzal, 2 kg talkummal és 1 kg magnézium-sztearáttal összekeverjük. A granulátumból 200 mg súlyú, 8 mm átmérőjű tablettákat préselünk.

10 b) 30 mg hatóanyagtartalmú kapszulák készítése
300 g 2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-(trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol), 695 g mikrokristályos cellulózt és 5 g amorf kovasavat összekeverünk, finoman elporítunk, ismét átkeverünk és 4-es nagyságú keményszelatinkapszulákba töltünk.

20 c) 10 mg hatóanyagtartalmú kapszulák készítése
100 g 2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol), 895 g mikrokristályos cellulózt és 5 g amorf kovasavat összekeverünk, finoman elporítunk, ismét alaposan átkeverünk és 4-es nagyságú keményszelatinkapszulákba töltünk.

25 d) 10 mg hatóanyagtartalmú ampullák készítése
3,16 g 2-(4-metoxi-2-piridil/-metil-tio)-5-(trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol-nátriumsót), 165,5 g mannit és 0,5 g nátrium-karbonát 1300 ml desztillált vízzel készített oldatában oldunk, az oldatot desztillált vízzel 1500 ml-re töltjük fel és sterilen szűrjük. A kapott oldatból 5–5 ml-t 15 ml-es ampullákba töltünk és liofilizálunk. A liofilizátumot felhasználás előtt 10 ml vízben oldjuk.

35 Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatását az alábbi tesztekkel igazoljuk.

Az (I) általános képletű új vegyületek kiváló gyomorvédőhatását és gyomorsavkiválasztást gátló hatását állatkísérleteken a Shay-patkány modellen igazoljuk. Az alábbi teszt-vegyületeket alkalmazzuk:

- 40 A vegyület sorszáma A vegyület kémiai neve
1. 2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-(trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol)
 2. 2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-(1,2,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol)
 3. 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil/-metil-tio)-5-(trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol)
 4. 2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi/-1H-benzimidazol)
 5. 5,6-bis-(difluor-metoxi)-2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol
 - 50 6. 5-(difluor-metoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol

A táblázatban az (I) általános képletű vegyületek alábbi hatásait tüntetjük fel:

- 55 – pilorus-ligatura (4 óra, ún. Shay-patkányokon) által előidézett gyomorsérülésre kifejtett hatás,
– 100 mg/kg acetyl-salicilsav orális beadása által előidézett gyomorsérülésre kifejtett hatás,
– 4 óra alatt kiválasztott gyomornedv (sósav) mennyiségére kifejtett hatás.

60

I. táblázat
Gyomorvédő és gyomorsavkiválasztáscsökkentő hatás

A teszt vegyület sor-száma	n állatok száma	Gyomorsavkiválasztás (patkány) HCl-kiválasztás %-os gátlása	ED ₂₅ ⁺ (mg/kg, p. o.)	ED ₅₀ (mg/kg, p. o.)
1.	16	0,3	20	0,35
2.	24	0,5	40	0,35
3.	24	1,0	10	1,4
4.	24	0,5	25	0,5
5.	16	<1,0		
6.	16	<1,0		

+ = ED₂₅ illetve ED₅₀ = az a dózis, amelynek hatására a kezelt csoport sérülési indexe illetve a patkánygyomor sósav-kiválasztása (4 óra) a kontroll-csoportéhoz viszonyítva 25 illetve 50%-kal csökken.

++ = az ulcusgátló ED₅₀ beadása után.

Az antiulcerogén hatást az ún. Shay-patkányok módszerével határozzuk meg:

Az ulcust 24 óráig gyógyszeres kezelés nélkül tartott állatokon (nőstények, 180–200 g testsúly, magas ráccsal ellátott ketrecekben 4–4 állat) pylorus-ligatúrával (diethyl-éter narkózisban) vagy 100 mg/10 ml/kg acetyl-salicilsav orális beadásával idézzük elő. A teszt-vegyületet orálisan (10 mg/kg) egy órával a pylorus-ligatura előtt adjuk be. A sebet Michel-kapcsokkal zárjuk le. 4 óra múlva az állatokat éter-narkózisban Atlast-dislokációval leöljük és a gyomrut felnyitjuk. A gyomrot hosszirányban nyitjuk fel és paraffalemezen rögzítjük, az elválasztott gyomorsav mennyiségét (terfogat) előzetesen megmérjük, majd sósav-tartalmát nátrium-hidroxidos titrállással meghatározzuk. A jelenlévő ulcusokat sztereomikroszkóppal meghatározzuk. A jelenlévő ulcusokat sztereomikroszkóppal 10-szeres nagyítás mellett meghatározzuk (mérjük az ulcusok számát és nagyságát, azaz átmérőjét). Az alábbi skála szerint kifejezett súlyossági fok és az ulcusok számának szorzata adja az egyéni sérülési indexet.

Az alábbi pont-skálát alkalmazzuk:

Nincs ulcus	0
Ulcus átmérő 0,1–1,4 mm	1
1,5–2,4 mm	2
2,5–3,4 mm	3
3,5–4,4 mm	4
4,5–5,4 mm	5
> 5,5 mm	6

Az antiulcerogén hatás mértékéeként a kezelt csoport közepes sérülési indexének a kontroll-csoport megfelelő értékéhez (=100%) viszonyított csökkenése szolgál. ED₂₅ illetve ED₅₀ dózist az a dózist tekintjük, amelynek hatására a közepes sérülési index illetve a sósav-kiválasztás a kontroll-hoz viszonyítva 25 illetve 50%-kal csökken.

Az (I) általános képletű vegyületek toxicitása

egéren 1000 mg/kg p. o. feletti érték.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

5

1. Eljárás (I) általános képletű fluor-alkoxi-benzimidazol-származékok és sóik előállítására – a képletben

10

R₁ jelentése fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy klór-difluor-metil-csoport,

15

R₁' jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil, vagy adott esetben fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkoxycsoport,

20

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,
R₃ jelentése hidrogénatom, vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport – azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű merkaptó-benzimidazol-származékot – a képletben R₁ és R₁' jelentése a fent megadott – vagy sóját valamely (III) általános képletű pikolon-származékkal – a képletben R₂, R₃ és R₄ jelentése a fent megadott és Z' kilepő csoportot képvisel – vagy sójával reagáltunk, majd kívánt esetben az ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítjuk.
(Elsőbbség: 1984. április 27.)

25

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁ jelentése fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkilcsoport, R₁' jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkoxycsoport és R₂, R₃ és R₄ jelentése az 1. igénypontban megadott azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1983. május 3.)

30

35

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁ jelentése fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkilcsoport és R₁', R₂, R₃ és R₄ jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy a megfelelő helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1984. április 27.)

40

45

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁' jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-3 szénatomos alkoxycsoport és R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy a megfelelő helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagokat alkalmazzuk.
(Elsőbbség: 1984. április 27.)

50

55

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₁ jelentése trifluor-metil-, 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, difluor-metil-, vagy klór-difluor-metil-csoport, R₁' jelentése hidrogénatom, fluoratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport, R₂ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R₃ jelentése hidrogénatom vagy metoxycsoport, R₄

60

jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport és R_2 , R_3 és R_4 közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1984. április 27.)

6. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 jelentése trifluor-metil-, 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, vagy difluor-metil-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom, fluoratom, vagy difluor-metoxi-csoport, R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_4 jelentése hidrogénatom vagy metoxicsop-

ort és R_2 , R_3 és R_4 közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1983. május 3.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 jelentése trifluor-metil-, 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, vagy difluor-metil-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom, fluoratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport, R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R_2 , R_3 és R_4 közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű, azzal jellemezve, hogy a megfelelő helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1984. április 27.)

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 jelentése trifluor-metil-, 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, difluor-metil- vagy klór-difluor-metil-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy difluor-metoxi-csoport, R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_4 jelentése hidrogénatom vagy metoxicsop-

ort és R_2 , R_3 és R_4 közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1984. április 27.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 jelentése trifluor-metil-, 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, difluor-metil- vagy klór-difluor-metil-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom, R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_4 jelentése metoxicsop-

ort és R_2 , R_3 és R_4 közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű, azzal jellemezve, hogy a megfelelő helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1984. április 27.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 jelentése difluor-metil-csoport, R_2 jelentése fluoratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport, R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, azzal jellemezve,

hogy a megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1984. április 24.)

11. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 jelentése trifluor-metil-, 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil- vagy difluor-metil-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom, R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_4 jelentése metoxicsop-

ort és R_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1983. május 3.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 jelentése trifluor-metil-, 1,1,2,2-tetrafluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil- vagy difluor-metil-csoport, R_2 jelentése fluoratom, metoxi- vagy difluor-metoxi-csoport, R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_4 jelentése metoxicsop-

ort és R_2 jelentése metoxicsop-

ort és R_2 jelentése metoxicsop-

15. A 2. igénypont szerinti eljárás 2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-(trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol, 2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-/1,1,2,2-tetrafluor-etoxi/-1H-benzimidazol, 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil/-metil-tio)-5-/trifluor-metoxi/-1H-benzimidazol, 2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-5-/2,2,2-trifluor-etoxi/-1H-benzimidazol, 5,6-bisz/difluor-metoxi-2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol és 5-/difluor-metoxi/-6-metoxi-2-(4-metoxi-3-metil-2-piridil/-metil-tio)-1H-benzimidazol

és gyógyszerileg alkalmas sók előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1984. április 27.)

16. Eljárás gyógyszerileg készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyszerileg alkalmas sóját mint hatóanyagot inert, szilárd vagy folyékony gyógyszeri hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyszeri készítménnyé alakítunk.

191 756

(Elsőbbség: 1984. április 27.)

17. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R_1, R_1', R_2, R_3

5

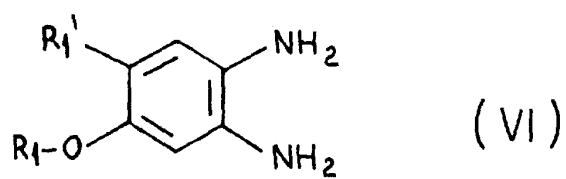
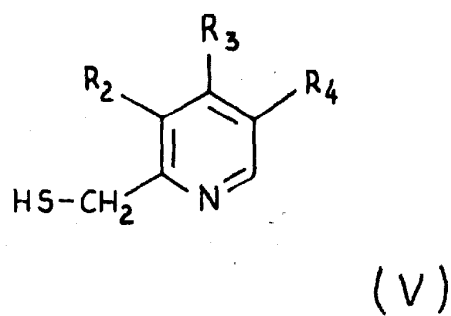
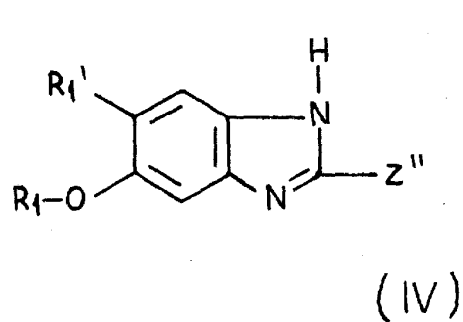
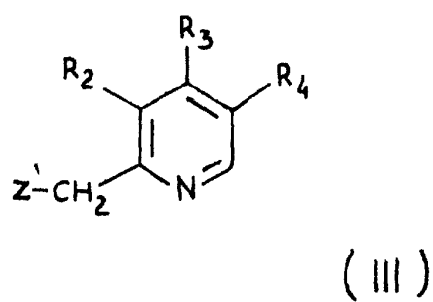
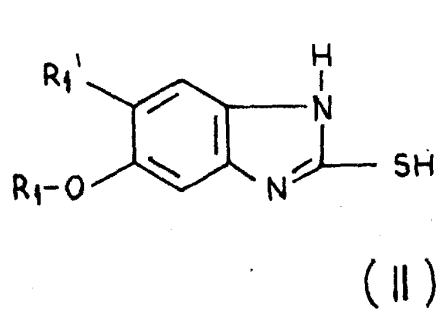
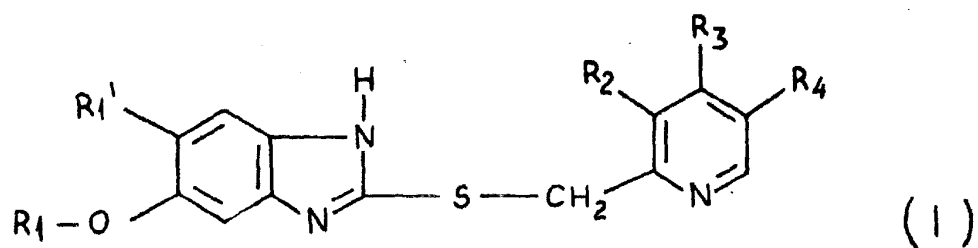
és R_4 jelentése a 2. igénypontban megadott – vagy gyógyászatiilag alkalmas sóját mint hatóanyagot inert, szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk (Elsőbbsége: 1983. május 3.)

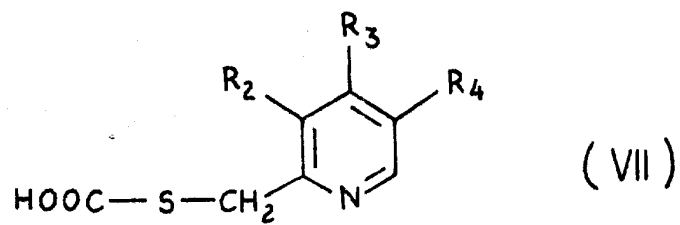
10

 3 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
 Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

 KÓDEX





A-reakciósema

