

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) A bejelentés száma: 5746/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 09. 03.

(40) A közzététel napja: 1992. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 03. 01. SZKV 93/03

(11) Lajstromszám:

207 052 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 235/28
A 61 K 31/415

(72) Feltalálók:

dr. Harsányi Kálmán 24%, Budapest (HU)
Tétényi Péter 15%, Budapest (HU)
Nagy Tamás 5%, Budapest (HU)
Csehi Attila 2%, Göd (HU)
dr. Gizur Tibor 2%, Budapest (HU)
dr. Hegedűs Béla 2%, Budapest (HU)
dr. Maderspach Andrea 20%, Budapest (HU)
Jávor András 12%, Budapest (HU)
dr. Hajós György 10%, Budapest (HU)
dr. Szporny László 8%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.,
Budapest (HU)

(54) Eljárás új 5-benzil-szubsztituált-benzimidazolin-2-tion-származékok és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a hiperlipoproteinémia ellenes hatású (I) általános képletű, új 5-benzil-szubsztituált benzimidazolin-2-tion-származékok, valamint az ezen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

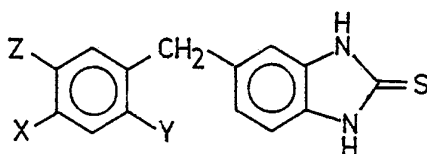
Az (I) általános képletben

X jelentése halogénatom, vagy metil-, etil-, metoxi- vagy etoxi-csoport, de abban az esetben, ha Y és Z

egyaránt metoxi- vagy etoxi-csoportot jelent, akkor X hidrogénatomot jelent,

Y jelentése hidrogénatom vagy metoxi- vagy etoxi-csoport, vagy X metoxi- vagy etoxi-csoport jelentése esetén hidroxil-csoport is lehet,

Z jelentése hidrogénatom, vagy X és/vagy Y metoxi és/vagy etoxi-csoport, illetve hidrogénatom jelentése esetén metoxi- vagy etoxi-csoport is lehet.



(I)

A találmány tárgya eljárás a hiperlipoproteinémia ellenes hatású (I) általános képletű, új 5-benzil-szubsztituált benzimidazolin-2-tion-származékok, valamint az ezen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

X jelentése halogénatom, vagy metil-, etil-, metoxi- vagy etoxi-csoport, de abban az esetben, ha Y és Z egyaránt metoxi- vagy etoxi-csoportot jelent, akkor X hidrogénatomot jelent,

Y jelentése hidrogénatom vagy metoxi- vagy etoxi-csoport, vagy X metoxi- vagy etoxi-csoport jelentése esetén hidroxil-csoport is lehet,

Z jelentése hidrogénatom, vagy X és/vagy Y metoxi és/vagy etoxi-csoport, illetve hidrogénatom jelentése esetén metoxi vagy etoxi-csoport is lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek az (Ia), illetve az (Ib) általános képletnek megfelelő tautomer alakban is leírhatók, de az egyszerűbb tárgyalhatóság kedvéért a vegyületeket a továbbiakban úgy tekintjük, mintha szerkezetük az (I) általános képletnek megfelelő „tion” formában lenne.

A találmányhoz tartoznak az ezen hatóanyagokat hatásos mennyiségben tartalmazó, érlelmeszesedést és trombus képződést gátló, hiperlipoproteinémia ellenes gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárások is.

Az atherosclerózis lassan progrediáló folyamat, amelynek egyik legfőbb jellemzője a plazma lipid komponensek, így a koleszterin észterek felszaporodása az érfa liúziókban. A folyamatot elindító esemény az érfa endothel rétegének sérülése. A sérülés helyén a vérfelmezek megtapadnak, belőlük különböző anyagok szabadulnak ki, amelyek az érfa simaizom sejtjeit szaporodásra készítik.

1984-ben a szakemberek megegyeztek abban, hogy a koronária szívbetegségek oka egyéb olyan kockázati faktorok mellett, mint a magas vérnyomás, dohányzás, cukorbetegség stb. elsősorban a magas szérum koleszterinszint (Consensus Development Conference: JAMA 1985, 253, 2080–2086). Mivel pedig a betegek többségénél a szérum koleszterinszint emelkedése nem egymagában jelentkezik, olyan ajánlás született (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Arch. Intern. Med., 1988, 148, 36–39), hogy a szérum koleszterinszintet 200 mg/dl értéken kívánatos tartani. A koleszterin a vérben lipoproteinekhez kötődve kering. Ebből a szempontból különösen fontos az LDL-frakció (low density lipoprotein), amely a vérben keringő koleszterin 60–75%-át hordozza és természeténél fogva a legveszélyesebb komponens. Ezért ennek csökkentése különösen kívánatos. Az LDL koleszterinszintnél az elérendő cél a kockázati faktorok meglététől függően 130–160 mg/dl. Ezek olyan szigorú feltételek, melyeknek csak gyógyszeres kezeléssel lehet eleget tenni. Ezen okoknál fogva megnőtt az igény a koleszterinszint csökkentő gyógyszerek iránt. Mivel pedig a cél nemcsak a szérum összkoleszterinszint csökkentése, hanem a koleszterin

hordozó lipoprotein frakciók arányának előnyös megváltoztatása is, az új és divatos koleszterin bioszintézist gátló gyógyszerek mellett nagy szükség van olyan anyagokra is, amelyek az összkoleszterin és az LDL-koleszterin csökkentése mellett rendelkeznek a védő hatású HDL (high density lipoprotein) frakciót növelő hatással is. Az újabb eredmények alapján pedig kívánatos, hogy a független kockázati faktorként számotartott trigliceridszerint is csökkenjen.

A koleszterin és triglicerid vérszint csökkentők körében terápiás alkalmazásra kerültek egyes ariloxi-alkánkarbonsavak, melyek közül pionir-vegyületnek tekinthető a Clofibrat [2-(4-klór-fenoxi)-2-metil-propionsav-etilészter]. Ehhez hasonló szerkezetű vegyületek is forgalomba kerültek, de e vegyületek szerkezetileg igen távol állnak jelen találmányunk szerintiektől.

Jelen találmányunk szerinti célvegyületekhez hasonló szerkezetű benzimidazol-származékok ismerhetők meg a 193 951 számú magyar szabadalmi leírásból. Az abban szereplő kéntartalmú benzimidazol-származékok abban térnek el a jelen találmány szerintiektől, hogy azokban a kettes helyzetben egy –S-alkil típusú szubsztituens áll ellentétben a jelen találmány szerinti –S szubsztituenssel, valamint a jelen találmány szerinti vegyületekben az ötös helyzetben álló szubsztituens egy, az aromás gyűrűn mindig szubsztituált benzil-csoport. Ezen eltérések eredményeként a vegyületek hatékonysága is növekedett, amint ezt a farmakológiai vizsgálatok eredményei is mutatják.

A találmány szerinti az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

egy (II) általános képletű, 4-es helyzetben szubsztituált 1,2-diamino-benzol-származékot, mely képletben X, Y és Z jelentése a fenti, és egy (III) általános képletű tio-szénsav-származékot, ahol V és W egymástól függetlenül klóratomot, vagy amino-csoportot jelent, vagy V egy me–S– általános képletű csoportot jelent, melyben me egy alkálifématomot jelent, és ekkor W jelentése metoxi- vagy etoxi-csoport, vagy V és W együttesen egy további kénatomot vagy külön-külön egy-egy 1-imidazol-csoportot jelent, reagáltatunk.

Kiemelkedően előnyös, ha a (II) általános képletű vegyületeket olyan (III) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk, amelyekben V egy me–S– általános képletű csoportot és W metoxi- vagy etoxi-csoportot jelent. Ilyen például a kálium-etil-xantogenát, mely szilárd, stabil anyag. Magát a szintézist az Org. Synth. Coll. Vol. 4, 569., (1963) helyen megadott módon hajthatjuk végre. A (II) általános képletű kiindulási anyagokat a –CH₂– csoport helyén –CO– csoportot tartalmazó vegyületből redukcióval készíthetjük. A 3,4-diamino-benzofenon szintézise ismeretes az irodalomból, bár az X, Y, illetve Z helyén a megadott szubsztituenseket is viselő diamino-benzofenonok új vegyületek.

Találmányunk tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények, előállítására szolgáló eljárás. A készítmények előállítása abban áll, hogy egy vagy több (I) általános képletű vegyületet a gyógyászati készítmé-

nyek előállításánál szokásosan alkalmazott töltő, hígító, stabilizáló, íz, illat beállító adalékanyagok, oldószer, nedvesítőszer, felületaktív anyagok, formulálási segédanyagok szükséges mennyiségével összekeverünk, és egységenként előnyösen 20–500 mg hatóanyagot tartalmazó kiszerezési formává alakítunk.

A találmányunk szerinti célvegyületek hatékonyságát az alábbi módon vizsgáltuk.

Vizsgálati módszerek

140–160 g-os Hannover–Wistar patkányokat 7 napig etettünk, 1,5% koleszterin és 0,5% nátriumm-kolát tartalmú LATI patkánytáppal [Schurr, P. E., Schultz, J. R., Day, C. E.: *Atherosclerosis Drug Discovery*, Ed: C. E. Day; Plenum Press, New York, 215. (1976)]. A táp hatására az állatok koleszterinszintje 200–250%-kal emelkedett, a HDL-koleszterin pedig 50%-kal csökkent. Az állatokból hatos csoportokat képeztünk. A vegyületekkel történő kezeléseket a koleszterines táp adásának 4. napján kezdtük és a kísérlet végéig folytattuk. A vegyületeket szájon át adtuk szuszpenzióban. A kezelési idő elteltével az állatokat 18 órán át éhezettük, éter narkózisban elvégeztettük és a szérumból elvégeztük a szérum összkoleszterin, triglicerid, LDL+VLDL, valamint a HDL-koleszterin mérését. A szérum összkoleszterint, HDL-koleszterint és a trigliceridet Beckman enzim teszttekkel mértük. Az LDL+VLDL mérése heparin-mangános lecsapás után turbidimetrián történt [Schurr, P. E., Schultz, J. R., Day, C. E.: *Atherosclerosis Drug Discovery*, Ed: C. E. Day, Plenum Press, New York, 215. (1976)].

Hatásmechanizmus vizsgálatokat is végeztünk a legjobbnak bizonyult vegyülettel, a 3. példa szerinti anyaggal. (A továbbiakban: RGH-4819.) A kísérleteket Triton WR-1339-cel [oktil-fenol-polietilén-glikol-éter – formaldehid polimer, a Serva Feinbiochemica GmbH et Co., Heidelberg NSZK cég gyártmánya] hiperlipidémiássá tett patkányokon végeztük. Az állatokat 10 napig kezeltük a vegyületek megfelelő dózisaival szájon át, majd levágás előtt 6 órával egyszeri vénás Triton kezelésben részesültek. A Triton WR-1339 hatására a szérum koleszterinszint másfélszeresére, a szérum trigliceridszint pedig a normál 60–70 mg/dl értékről 800–1500 mg/dl értékre emelkedik. A koleszterinszint a 6 órás kísérletben a bioszintézis fokozódásának következtében emelkedik. Ebben az időszakban indirekt módon következtethetünk a koleszterin bioszintézis gátlására. A magas triglicerid értékek a lebontási folyamat gátolt mivoltából erednek, azaz a Triton WR-1339, mint felületaktív anyag gátolja a trigliceridek katabolizmusában szerepet játszó lipoprotein lipáz működését.

A vizsgálatokban referens anyagként a 193 951 számú magyar szabadalmi leírásból ismert, kémiaiailag legközelebb álló egyik vegyületet, az 5-benzil-2-(2-propenil-tio)-benzimidazol-hidrokloridot (a továbbiakban 0202479 jelű vegyületet) alkalmaztuk.

Az eredményeket az 1., 2. és 3. táblázat tartalmazza. Az 1. táblázatban a koleszterinnel etetett patkányokon kapott szűrővizsgálati eredményeket tüntettük fel. A 2. táblázat a dózis-hatás összefüggést szemlélteti

10 napos kísérlet alapján koleszterinnel etetett patkányokon. A 3. táblázatban a hatásmechanizmusra vonatkozó kísérlet adatai vannak. Ezt Triton WR-1339-cel hiperlipidémiássá tett patkányokon végeztük.

A rövid időtartamú (7 nap koleszterin etetés, 4 nap kezelés) vizsgálatokban a találmány szerinti vegyületek kiemelkedő koleszterinszint csökkentő hatásának mutatkoztak. Jelentős mértékben csökkentették a triglicerid- és az LDL+VLDL-szintet is. A védőhatású HDL-koleszterinszint megváltoztatásában a vegyületek váltakozó hatást mutattak (1. táblázat).

A több dózisszinten elvégzett dózis-hatás összefüggés vizsgálatok eredményei (2. táblázat) azt mutatták, hogy a találmány szerinti vegyület a dózissal arányosan csökkentette a szérum koleszterinszintjét. Hasonlóan jó eredményt kaptunk az aterogén hatású LDL+VLDL-frakció esetében is. Kis mértékben emelkedett a védőhatású HDL-frakció mennyisége is. A trigliceridszint csökkenése kisebb volt. Ezek a hatások felülmúlták a referens vegyület hatását.

A Triton WR-1339-cel hiperlipidémiássá tett patkányokon végzett hatásmechanizmus vizsgálatok adatai (3. táblázat) azt mutatták, hogy a találmány szerinti vegyület hatásosabb a referens anyagnál. A nagyobb hatásosság a szérum trigliceridszintjének csökkentésében mutatkozott meg elsődlegesen, de a koleszterinszint csökkenése is dózistól függően alakult. Ez a vizsgálat közvetve arról ad felvilágosítást, hogy a hatóanyag vagy a koleszterin bioszintézisét, vagy a koleszterin felszívódását gátolja. A trigliceridszint csökkenés minden bizonnyal annak a következménye, hogy a hatóanyag aktivizálja a trigliceridek lebontásában fontos szerepet betöltő, és a Tritonnal gátolt lipoprotein lipáz enzim működését.

1. táblázat

Lipidcsökkentő aktivitások koleszterinnel etetett patkányokon mérve (koleszterin etetés 7 nap, kezelés 4 nap)

Vegyület (példa)	Dózis mg/kg p. o.	Szérum			
		kolesz- terin	triglice- rid	LDL + VLDL	HDL- kolesz- terin
		% -os változás			
2.	30,0	-22,3	-22,9	-35,4	40,6
3.	30,0	-39,7	-35,7	-73,6	15,1
8.	30,0	-34,6	0,0	-45,3	64,3
1.	30,0	-26,1	0,0	-38,3	-20,8
11.	30,0	-36,2	-64,5	-36,1	16,7
9.	30,0	-43,5	-43,2	-53,5	2,0
10.	30,0	-33,0	-33,0	-33,9	-7,6
0202479	30,0	-36,5	-22,3	-50,2	24,6

2. táblázat

RGH-4819 hatása koleszterinnel etetett patkányokon
(10 napos kísérlet)

Vegyület (példa)	Dózis mg/kg p. o.	Szérum			
		koleszte- rin	triglice- rid	LDL + VL DL	HDL- kolesz- terin
		% -os változás			
3.	1,0	-4,4	23,5	-21,7	4,9
3.	3,0	-33,1**	-14,8	45,8**	0,5
3.	10,0	-53,8**	-28,5*	-72,7**	18,6*
3.	30,0	-46,5**	-18,4	-68,7**	16,6
0 202 479	3,0	-3,6	-1,4	-15,9	9,4
0 202 479	10,0	-13,2	-13,0	-28,1*	10,5
0 202 479	30,0	-36,5**	-22,3	-50,2**	24,6*

3. táblázat

RGH-4819 hatása Triton WR-1339-cel kezelt
patkányokon 6 órás Triton lipémia

Vegyület (példa)	Dózis mg/kg p. o.	Szérum	
		koleszterin %-os változás	triglicerid %-os változás
3.	10,0	-19,4	-36,0**
3.	30,0	-24,9	-40,7**
3.	100,0	-28,7	-48,5**
0 202 479	30,0	-20,4	-19,1
0 202 479	100,0	-25,2	-18,2

* = 0,01 < P < 0,05; ** = P < 0,01

Az eljárás további részleteit példák mutatják be
anélkül, hogy az eljárást kizárólag a példákban leírtak-
ra kívánnánk korlátozni.

1. példa

5-[(4-Klór-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benzimid-
azol-2-tion

6,54 g (99 mmól) 85%-os szilárd kálium-hidroxidot
feloldunk 40 ml etanol és 18 ml víz elegyében, majd
13,75 g (45 mmól) 4-[(4-klór-fenil)-metil]-o-fenilén-
diamin-dihidrokloridot adunk hozzá, és 60 °C-on – az
anyag teljes beoldódásáig (kb. 5 perc) – keverjük. Ez-
után 8,65 g (54 mmól) O-etil-S-kálium-ditio-karboná-
tot adunk az oldathoz, és forraljuk 9 órán keresztül. A
reakcióelegyet 400 ml vízre öntjük, és állandó keverés
mellett, kis részletekben hozzáadott ecetsavval (kb.
10 ml) megsavanyítjuk. Az így nyert szuszpenziót to-
vábbi 1 órán keresztül keverjük, a terméket szűrjük,

majd 5×80 ml vízzel szulfidmentesre mossuk. A nuccs-
nedves anyagot n-butanolból, forrón csontszénnel de-
rítve átkristályosítjuk. Termelés: 10,3 g (83%). Op.:
275–280 °C.

5

2. példa

5-[(4-Metil-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benzimid-
azol-2-tion

A cím szerinti vegyületet 12,83 g (45 mmól) 4-[(4-
metil-fenil)-metil]-o-fenilén-diamin-dihidrokloridból
kiindulva állítjuk elő, az 1. példában leírt molarányok
és reakciókörülmények alkalmazásával. A nyers termé-
ket n-butanolból kristályosítjuk. Termelés: 9,77 g
(85%). Op.: 258–260 °C.

15

3. példa

5-[(4-Metoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benz-
imidazol-2-tion

1,15 g (17 mmól) 85%-os szilárd kálium-hidroxidot
feloldunk 70 ml etanol és 23 ml víz elegyében. 19,00 g
(83,2 mmól) 4-[(4-metoxi-fenil)-metil]-o-fenilén-di-
amint és 15,4 g (95,8 mmól) O-etil-S-kálium-ditio-kar-
bonátot adunk hozzá, és forraljuk 9 órán keresztül. A
reakcióelegyet ezután 900 ml vízre öntjük. A nyers
termék izolálásakor az 1. példában leírtak szerinti já-
runk el. A nuccsnedves anyagot 800 ml i-propanolból –
forrón csontszénnel derítve – kristályosítjuk. Termelés:
18,0 g (80%). Op.: 254–255 °C.

25

30

4. példa

5-[(4-Metoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benz-
imidazol-2-tion

22 ml etanol, 3,5 ml víz és 0,83 g (12,6 mmól)
85%-os kálium-hidroxid keverékéhez 2,5 g
(10,95 mmól) 4-[(4-metoxi-fenil)-metil]-o-fenilén-di-
amint és 0,96 g (0,76 ml, 12,6 mmól) szén-diszulfidot
adunk, és az elegyet 5 órán át visszafolyatás közben
forraljuk. A reakcióelegyet ezt követően lehűtjük,
25 ml vizet adunk hozzá, majd külső hűtés és intenzív
keverés közben 2,80 g 50%-os ecetsav-oldattal
(23,3 mmól) megsavanyítjuk. 1 órás keverés után a
nyers terméket szűrjük, háromszor 20 ml vízzel mos-
suk. A nuccsnedves terméket 70 ml i-propanolból –
forrón csontszénnel derítve – kristályosítjuk. Termelés:
1,64 g (55,4%) fehér, kristályos cím szerinti vegyület.
Op.: 254–255 °C.

45

5. példa

5-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benzimid-
azol-2-tion

50

0,35 g (1,16 mmól) 4-[(4-metoxi-fenil)-metil]-o-fe-
nilén-diamin-dihidrokloridot és 0,286 g (3,76 mmól)
tiokarbamid keverékét olajfürdőben 150–160 °C-on
megömlesztjük, és 2 órán át ezen a hőmérsékleten tart-
juk. A lehűlt reakcióelegyet 10%-os, vizes nátrium-kar-
bonát-oldattal eldörzsöljük és 1 órán át keverjük a
szuszpenziót. A nyers terméket szűrjük, vízzel négy-
szer mossuk, majd i-propanolból – forrón csontszén-
nel derítve – kristályosítjuk. Termelés: 88 mg (28%). Op.:
252–254 °C.

60

6. példa

5-[(4-Metoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-tion

1,14 g (5,0 mmól) 4-[(4-metoxi-fenil)-metil]-o-fenilén-diamin 30 ml vízmentes tetrahidro-furános oldathoz külső vizes hűtés mellett 0,98 g (5,5 mmól) N,N'-tiokarbonil-diimidazol 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük, majd 1,5 ml vizet adunk hozzá, és még fél órán át keverjük. Ezt követően az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a bepárlási maradékot vízzel kezeljük. A kapott nyers terméket szűrjük, vízzel háromszor mossuk és az 5. példában megadottak szerint i-propanolból kristályosítjuk. Termelés: 0,9 g (51,0%). Op.: 253–255 °C.

7. példa

5-[(4-Metoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-tion

0,51 g (5,0 mmól) trietil-amin és 1,14 g (5,0 mmól) 4-[(4-metoxi-fenil)-metil]-o-fenilén-diamin 35 ml kloroformmal készített oldathoz külső jeges hűtés közben 0,58 g (5,0 mmól) tiofoszgen 10 ml kloroformmal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A bepárlási maradékot 5%-os nátrium-karbonát-oldattal eldörzsöljük és 2 órás keverés után szűrjük. A nyers terméket háromszor vízzel mossuk, majd az 5. példában megadott módon i-propanolból kristályosítjuk. Termelés: 0,68 g (50,3%). Op.: 254–255 °C.

8. példa

5-[(3,4-Dimetoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-tion

A cím szerinti vegyületet 18,30 g (70,9 mmól) 4-[(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-o-fenilén-diaminból kiindulva állítjuk elő, a 3. példában leírt molarányok és reakciókörülmények alkalmazásával. A nyers terméket n-butanolból történő kristályosítással tisztítjuk. Termelés: 7,1 g (33%). Op.: 253–256 °C.

9. példa

5-[(2-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-tion

A cím szerinti vegyületet 22,83 g (100 mmól) 4-[(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-metil]-o-fenilén-diaminból kiindulva állítjuk elő, a 3. példában leírt molarányok és reakciókörülmények alkalmazásával. A nyers terméket n-butanolból történő kristályosítással tisztítjuk. Termelés: 14,0 g (49%). Op.: 248–250 °C.

10. példa

5-[(4-Etoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-tion

A cím szerinti vegyületet 12,1 g (50,0 mmól) 4-[(4-metoxi-fenil)-metil]-o-fenilén-diaminból kiindulva állítjuk elő, a 3. példában leírt molarányok és reakciókörülmények alkalmazásával. A nyers terméket n-butanolból történő kristályosítással tisztítjuk. Termelés: 11,6 g (82%). Op.: 243–246 °C.

11. példa

5-[(2,5-Dimetoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-tion

A cím szerinti vegyületet 18,30 g (70,9 mmól) 4-[(2,5-dimetoxi-fenil)-metil]-o-fenilén-diaminból kiindulva állítjuk elő, a 3. példában leírt molarányok és reakciókörülmények alkalmazásával. A nyers terméket n-butanolból történő kristályosítással tisztítjuk. Termelés: 15,5 g (73%). Op.: 210–211 °C.

12. példa

4-[(4-Metoxi-fenil)-metil]-o-fenilén-diamin

1000 ml-es, észterező feltétellel, csepegtető tölcserrel, hőmérővel, visszafolyató hűtővel (melynek a légkörrel érintkező felső nyílásához dietilén-glikollal töltött buborékolót csatlakoztattunk) és mágneses keverővel felszerelt 4 nyakú gömblobbikba bemérünk 86,01 g (355 mmól) (3,4-diamino-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanont és 520 g (465 ml) dietilén-glikolt. A keverést megindítjuk, majd szobahőmérsékleten beadagolunk 79,73 g (1208 mmól) 85%-os szilárd kálium-hidroxidot. A szuszpenziót 5 percig keverjük, majd szobahőmérsékleten hozzácsepegtetünk 49,08 g (47,56 ml, 961 mmól) 98%-os hidrazin-hidrátot. Ezt követően a reakcióelegyet 2,5–3 óra alatt, egyenletes ütemben külső olajfűtés alkalmazásával, állandó keverés közben 170–185 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten keverjük további 3,5 órán át. Ezután a reakcióelegyet visszahűtjük 40–50 °C-ra, és lassan, állandó keverés közben 2400 ml hideg vízbe csorgatjuk. A kivált kristályos nyers terméket fél óráig tartó keverés után szűrjük, 3×200 ml vízzel mossuk, és leszívjuk. A nedves terméket 180 ml i-propanolból – aktív szeszes és celites derítés után – átkristályosítjuk. A kapott kristályokat 30 ml i-propanollal mossuk, és 30–40 °C-on levegőn szárítjuk. 45 g 87–88 °C olvadáspontú cím szerinti terméket kapunk.

13. példa

30 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták előállítás

A tablettakészítés ismert módszerrel 9 mm átmérőjű, 250 mg tömegű, metszett élű tablettákat állítunk elő az alábbi összetétellel:

5-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-tion	30,0 mg,
laktóz	130,0 mg,
keményítő	64,0 mg,
polivinil-pirrolidin (polividon)	5,0 mg,
mikrokristályos cellulóz	10,0 mg,
talkum	7,5 mg,
magnézium-sztearát	2,5 mg,
koloidális kovasav	1,0 mg

14. példa

125 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulák előállítás

Nº.1-es méretű önzáró, kemény zselatinkapszulákat kapszulánként az alábbi összetételű keverékkel töltünk meg:

5-[(4-metoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ion	125,0 mg,
polivinil-pirrolidin (polividon)	5,0 mg,
mikrokristályos cellulóz	58,0 mg,
talkum	6,0 mg,
magnézium-sztearát	5,0 mg,
kolloidális kovasav	1,0 mg,

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű, új 5-benzil-szubsztituált benzimidazolin-2-ion-származékok – ahol

X jelentése halogénatom, vagy metil-, etil-, metoxi- vagy etoxi-csoport, de abban az esetben, ha Y és Z egyaránt metoxi- vagy etoxi-csoportot jelent, akkor X hidrogénatomot jelent,

Y jelentése hidrogénatom vagy metoxi- vagy etoxi-csoport, vagy X metoxi- vagy etoxi-csoport jelentése esetén hidroxil-csoport is lehet,

Z jelentése hidrogénatom, vagy X és/vagy Y metoxi- és/vagy etoxi-csoport, illetve hidrogénatom jelentése esetén metoxi- vagy etoxi-csoport is lehet –

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

egy (II) általános képletű, 4-es helyzetben szubsztituált 1,2-diamino-benzol-származékot, mely képletben X, Y és Z jelentése a fenti, és egy (III) általános képletű tio-szénsav-származékot, ahol V és W egymástól függetlenül klóratomot, vagy amino-csoportot jelent, vagy V egy me-S- általános képletű csoportot jelent, melyben me egy alkálifématomot jelent, és ekkor W jelentése metoxi- vagy etoxi-csoport, vagy V és W együttesen egy további kénatomot vagy külön-külön egy-egy 1-imidazolil-csoportot jelent, reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (III) általános képletű tio-szénsav-származékot alkalmazunk, amelyben V és egy me-S- általános képletű csoportot, ahol me kálium- vagy nátriumatomot jelent, és W metoxi- vagy etoxi-csoportot képvisel.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (III) általános képletű tio-szénsav-származékot alkalmazunk, amelyben V és W együttesen egy kénatomot képvisel.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (III) általános képletű tio-szénsav-származékot alkalmazunk, amelyben V és W egy-egy amino-csoportot képvisel.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (III) általános képletű tio-szénsav-származékot alkalmazunk, amelyben V és W egy-egy klóratomot képvisel.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (III) általános képletű tio-szénsav-származékot alkalmazunk, amelyben V és W egy-egy 1-imidazolil-csoportot képvisel.

7. Eljárás hiperlipoproteinémia ellenes hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1–6. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, ahol X, Y és Z jelentése az 1. igénypont szerinti, a gyógyászati készítmények előállításánál szokásosan alkalmazott hígító, töltő, stabilitás fokozó, pH, ozmózis nyomás befolyásoló, íz, illat adó, valamint a formulálást megkönnyítő, illetve lehetővé tevő adalék- és segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

