

Pg 3 1041

Közzététel
példány

11795
67314

Eljárás új triszubsztituált cikloalkán-származékok és ezeket tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

A bejelentés napja: 1993. 04. 09.

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás új triszubsztituált cikloalkán-származékok, savaddíciós sóik és kvaterner ammónium-származékaik, sztereo és optikai izomerjeik, valamint azok lehetséges keverékeinek előállítására. A találmány tárgya továbbá ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása.

A találmány szerint előállítható vegyületek (I) általános képletében

R hidrogénatomot, C_{1-4} alkil- vagy hidroxilcsoportot képvisel,

R^1 jelentése C_{1-12} alkilcsoport,

R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy, C_{2-12} szénatomos alkenil-csoportot vagy C_{1-12} szénatomos alkil-csoportot jelent, mely utóbbi hidroxihelyettesítőt hordozhat, de R^2 és R^3 a közbezárt nitrogénatommal együtt 4-7 szénatomot tartalmazó gyűrűt is képviselhet, amelybe egy oxigén, kén vagy további nitrogénatom is beépülhet, és utóbbi fenil, benzil- vagy C_{1-4} szénatomos alkil-szubsztituenst is hordozhat,

R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot vagy C_{1-4} alkoxicsoportot, vagy együttesen 3,4-metilén-dioxi-csoportot képvisel,

n 2 és 5 közötti egész szám,

A vegyértékvonalat vagy $-CH_2-$ csoportot jelent - .

A találmány szerinti vegyületek értékes gyomorfekély-gátló hatást tanúsítanak.



Pg. 1041

Közzétett példány

NSC 86

CO7C 251/55

CO7D 295/00 317/58, 405/12

AGAK 31/15 31/355 31/16

10178

67314

Szolgálati találmány

Eljárás új triszubsztituált cikloalkán-származékok és ezeket tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására

EGIS Gyógyszergyár RT, Budapest

Feltalálók:

Dr. Bajnógel Judit	7 %
Dr. Blaskó Gábor	10 %
Dr. Budai Zoltán	13 %
Dr. Egyed András	4 %
Dr. Fekete Márton	5 %
Karaffa Erika	7 %
Dr. Mezei Tibor	13 %
Dr. Reiter Józsefné	7 %
Dr. Simig Gyula	5 %
Dr. Szemerédi Katalin	7 %
Szirtné Kiszelly Enikő	22 %

Budapest

A bejelentés napja: 1993. 04. 09.

Találmányunk tárgya eljárás új triszubsztituált cikloalkán-származékok, savaddíciós sóik és kvaterner ammónium-származékaik, sztereo és optikai izomerjeik, valamint azok lehetséges keverékeinek előállítására.

A találmány tárgya továbbá ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása.

A találmány szerinti vegyületek értékes gyomorfekély-gátló hatást tanúsítanak.

A találmány szerint előállítható vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők. A képletben

R hidrogénatomot, C_{1-4} alkil- vagy hidroxilcsoportot képvisel,

R^1 jelentése C_{1-12} alkilcsoport,

R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy, C_{2-12} szénatomos alkenil-csoportot vagy C_{1-12} szénatomos alkil-csoportot jelent, mely utóbbi hidroxihelyettesítőt hordozhat, de R^2 és R^3 a közbezárt nitrogénatommal együtt 4-7 szénatomot tartalmazó gyűrűt is képviselhet, amelybe egy oxigén, kén vagy további nitrogénatom is beépülhet, és utóbbi fenil, benzil- vagy C_{1-4} szénatomos alkil-szubsztituenst is hordozhat,

R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot vagy C_{1-4} alkoxics csoportot, vagy együttesen 3,4-metilén-dioxi-csoportot képvisel,

n 2 és 5 közötti egész szám,

A vegyértékvonalat vagy $-CH_2-$ csoportot jelent - .

Az (I) általános képletű új triszubsztituált cikloalkán-származékok fogalmkörébe tartozik természetesen azok valamennyi lehetséges sztereoizomerje, optikai izomerje és azok keveréke is.

A leírásban alkalmazott "alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú telített alifás szénhidrogénekből képezhető csoportokra vonatkozik, amelyek az adott számú szénatomot tartalmazzák (pl. metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, stb.).

Az "alkenilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, legalább egy kettős kötést tartalmazó alifás szénhidrogén-csoportokra vonatkozik (pl. vinil, allil, 2-propenil, stb.). Az "alkoxics csoport" kifejezés a fent meghatározott alkilcsoportokat tartalmazó alkil-éter-csoportokat takar (pl. metoxi, etoxi, terc. butoxi, stb.). A "halogénatom" kifejezés mind a négy halogénatomot (fluór, klór, bróm, jód) magában foglalja. A "4-7 szénatomot tartalmazó gyűrű" kifejezésen aromás vagy hidrogénnel tetszőleges mértékben telített heterociklusos csoportot értünk, amely egy nitrogénatomot, és adott esetben egy oxigén-, kén-, vagy egy további nitrogénatomot tartalmaz heteroatomként (pl. piperidil, morfolinil, piperazinil, furil, imidazolil, pirimidinil, pirazolil, imidazolinil, stb.), és utóbbi heteroatom fenil-, benzil- vagy C_{1-4} alkilszubsztituens is hordozhat.

A szakirodalom néhány amino-hidroxi-propoxi-imino-származékot ismertet ugyan, de ezek szerkezete és hatása is távol áll a bejelentésben leírtaktól.

Beta-adrenerg blokkoló hatású például az IPS-339 jelű fluorén-származék (VI) és a Falintolol nevű metil-ciklohexil-ke-ton származék (VII). Ugyancsak

beta-adrenerg-blokkoló hatású vegyületeket ismertet a 8402.908 számú PCT-szabadalom. Az itt ismertetett vegyületek karbostiril-ketoxim származékok, amelyek galukoma ellen hatásosak. Benzo-tiofén származékokat ismertet a 886,471 számú belga szabadalom /(VIII), ahol Bt: benzo-tiofén-csoportot jelent/.

Említést érdemel még a lipidszint csökkentő Peraclopon (IX), valamint a vérnyomáscsökkentő hatású Peradoxime is (X).

A 4652 586 számú amerikai szabadalom szelektív β_2 -adrenerg-antagonista, a szem belső nyomását csökkentő fluorén-származékot ismertet. /(VIII), ahol Bt fluoréncsoport és B nitrogén-tartalmú bázikus csoportot jelent/.

A 4027052 sz. német közrebocsátási irat elsősorban antiarritmiás hatású diszubsztituált-cikloalkán származékokat ismertet, melyek a (XI) képlettel jellemezhetők. E képletben R hidrogénatomot vagy benzoil-csoportot, B pedig nitrogén-tartalmú bázikus csoportot képvisel.

Az 5129 számú európai szabadalom egy új, szubsztituált benzimidazol-származékot mutat be, amelyik az első képviselője a H^+/K^+ -ATP-áz gátló hatású vegyületeknek (XII).

A 194 244 számú magyar szabadalom (XIII) általános képletű H^+/K^+ -ATP-áz gátló hatású vegyületeket ismertet, mely képletben n jelentése 0 vagy 1, R^1 , R^2 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot, alkil- vagy alkoxi-csoportot jelent és R^3 , R^4 és R^5 egymástól függetlenül halogénatomot, alkil- vagy alkoxi-csoportot képvisel.

A találmány szerinti vegyületek szerkezetüket tekintve különböznek a szakirodalomból ismertté vált származékoktól, és hatásuk azok ismeretében nem volt előre várható.

Az (I) általános képletű új triszubsztituált cikloalkán-származékokat a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy

- a) valamely (II) általános képletű cikloalkán-származékot - a képletben R^1 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott és X oxigén- vagy kénatomot képvisel - valamely (III) általános képletű szubsztituált alkánnal - a képletben D H_2N-O csoportot jelent, $R^6-NR^2R^3$ -csoportot képvisel, R és A jelentése a fent megadott -, vagy bázikus kondenzálószer jelenlétében annak savaddíciós sójával reagáltatunk; vagy
- b) azoknak a vegyületeknek előállítása céljából, amelyeknek (I) általános képletében R hidrogénatomot vagy C_{1-4} alkilcsoportot képvisel; vagy
 - b₁) valamely (II) általános képletű cikloalkán-származékot - a képletben R^1 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott és $X = N-OH$ -csoportot képvisel - valamely (III) általános képletű szubsztituált alkánnal - a képletben D halogénatomot, R hidrogénatomot vagy C_{1-4} alkilcsoportot, $R^6-NR^2R^3$ -csoportot képvisel és A jelentése a fent megadott -, reagáltatunk bázikus kondenzálószer jelenlétében; vagy
 - b₂) valamely (II) általános képletű cikloalkán-származékot - a képletben R^1 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott és $X = N-OH$ -csoportot képvisel - valamely (III) általános képletű halogén-vegyülettel - a képletben D és R^6 egymástól függetlenül halogénatomot képvisel - reagáltatunk bázikus kondenzálószer jelenlétében, és a kapott halogén-vegyületet valamely (IV) általános képletű aminnal - a képletben R^2 , R^4 és R^7 jelentése a fent megadott - reagáltatjuk; vagy
- c) azoknak a vegyületeknek előállítása céljából, melyeknek (I) általános képletében R hidroxilcsoportot, A $-CH_2$ -csoportot képvisel és R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott, valamely (II) általános képletű cikloalkán-származékot - a képletben $X = N-OH$ -csoportot képvisel és R^1 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent

megadott - valamely (III) általános képletű halogén-vegyülettel - a képletben D halogénatomot és A R⁶ és R együttesen -CH₂-O-csoportot képvisel - reagáltatunk bázikus kondenzálószer jelenlétében, és a kapott (V) általános képletű epoxi-vegyületet - a képletben R¹, R⁴, R⁵ és n jelentése a fent megadott - valamely (IV) általános képletű aminnal - a képletben R⁷ hidrogénatomot jelent, R² és R³ jelentése a fent megadott - reagáltatjuk, végül kívánt és lehetséges esetben az így kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóvá vagy kvaterner ammónium-származékká alakítjuk, vagy a só formájában kapott vegyületből a bázist felszabadítjuk és/vagy az optikailag aktív izomereket elkülönítjük.

A találmány szerinti eljárás a) változatánál valamely, X helyén oxigén- vagy kénatomot tartalmazó (II) általános képletű cikloalkán-származékot reagáltatunk valamely, D helyén H₂N-O csoportot tartalmazó (III) általános képletű szubsztituált alkánnal, vagy bázikus kondenzálószer jelenlétében annak savaddíciós sójával. A reakciót célszerűen inert oldószerben, vagy ilyen oldószerek keverékében hajtjuk végre. Erre a célra például alifás alkoholokat (pl. metanolt vagy etanolt), piridint vagy trietil-amint alkalmazhatunk. Bázikus kondenzálószerként előnyösen valamely szerves bázist (pl. piridint, piperidint vagy morfolint) alkalmazunk. Amennyiben az oldószer szerves bázis, külön kondenzálószer alkalmazására nincs szükség.

A b) eljárásváltozat szerint R helyén hidrogénatomot vagy C₁₋₄ alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő. A b₁) változat szerint valamely, X helyén =N-OH-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület és valamely, D helyén halogénatomot, R helyén hidrogénatomot vagy C₁₋₄ alkilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületet reagáltatunk. A b₂) változat szerint pedig a (II) általános képletű vegyületet D és R helyén egyaránt halogénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyülettel, majd (IV) általános képletű aminnal reagáltatunk.

A reakció valamely bázikus kondenzálószer jelenlétében játszódik le.

Bázikus kondenzálószerként alkálifém-amidok - célszerűen nátrium-amid -, alkálifém-hidridek - célszerűen nátrium-hidrid -, alkálifémek, alkálifém-hidroxidok - például nátrium-hidroxid -, vagy ezek keverékei - például nátrium- és kálium-hidroxid 9:1 - 1:9 arányú keverékei - jöhetnek számításba.

A reakciót inert oldószerben hajtjuk végre. Erre a célra alifás vagy ciklusos éterek, pl. diizopropil-éter, dibutil-éter, dioxán vagy tetrahidrofurán, aromás szénhidrogének, pl. benzol, toluol, xilol, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid vagy ezek lehetséges keverékei alkalmazhatók.

A találmány szerinti eljárás c) változata szerint R helyén hidroxilcsoportot, A helyén hidroxil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő. Ebből a célból valamely, X helyén =N-OH-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet valamely, D helyén halogénatomot, A, R⁶ és R helyén -CH₂-O-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk bázikus kondenzálószer jelenlétében, majd a kapott (V) általános képletű epoxi-vegyületet egy (IV) általános képletű aminnal reagáltatjuk. A (II) és (III) általános képletű vegyület reagáltatását inert vagy relative inert oldószerben hajtjuk végre. Inert oldószerként alkoholokat, - célszerűen etil-alkoholt -, benzolt, toluolt, xilolt, vagy alifás vagy ciklusos étereket alkalmazunk. Bázikus kondenzálószerként alkálifém-amidot - célszerűen nátrium-amidot - vagy alkálifém-hidridet - célszerűen nátrium-hidridet - alkalmazunk. Kondenzálószerként természetesen használhatunk alkálifémet is. Ha kondenzálószerként alkálifém-hidroxidot alkalmazunk, úgy oldószerként víz

is használható (ebben az esetben a víz a "relative inert" oldószer, mert hosszabb reakcióidő és magasabb hőmérséklet hatására az epoxi-vegyülettel reakcióba lép). A (IV) és az (V) általános képletű vegyületek reakcióját ugyancsak inert oldószerben, például alkoholokban (célszerűen etil-alkoholban), acetonitrilben, dioxánban, tetrahidrofuránban stb. végezhetjük, de magasabb forráspontú aminok alkalmazása estében oldószer elhagyásával is végezhetjük a reakciót. Ilyenkor az amin feleslege szolgál oldószerként.

A reakció hőmérséklete tág határok között változtatható. Már szobahőmérsékleten is lejátszódik a reakció, de optimális reakciósebesség az elegy forráspontján érhető el.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben ismert módon gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóvá vagy kvaterner ammónium- származékokká alakíthatjuk. A savaddíciós sók előállítására használhatunk hidrogén-halogenideket, kénsavat, foszforsavat, borostyánkősavat, borkősavat, ecetsavat, fumársavat, maléinsavat, metánszulfonsavat, propionsavat, tejsavat, aszkorbinsavat stb. Kvaterner ammónium vegyületeket kvaternerezésre alkalmas vegyületek segítségével az (I) általános képletű vegyületekből állíthatunk elő. Ilyen kvaternerezésre alkalmas vegyületek például az alkil-halogenidek.

Az (I) általános képletű vegyületek a szubsztituensek jellegétől függően egy vagy két aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, ezért egy vagy több racém, illetve kettő vagy több optikailag aktív alakban állíthatók elő. Találmányunk az (I) általános képletű vegyületek racém, valamint optikailag

aktív formáira egyaránt kiterjed. Abban az esetben, ha az előbbi vegyületeket vagy közttermékeket diasztereomer keverékek alakjában állítjuk elő, úgy ezeket a keverékeket önmagukban ismert eljárásokkal - például frakcionált desztillációval, kristályosítással vagy kromatografálással - lehet racém vagy optikailag aktív izomerekké szétválasztani, vagy pedig úgy, hogy optikailag aktív savakkal diasztereomer sókat (például tartarátokat, dibenzoil-tartarátokat, kámfor-szulfonátokat stb.) képezünk és ezeket szétválasztjuk az egyes racém vagy optikailag aktív izomerekre.

A találmány szerinti eljárás a) változatához kiindulási anyagként használt, X helyén oxigén- vagy kénatomot tartalmazó vegyületek a J.Chem.Soc. 1955, 1126 vagy a J.Am.Chem.Soc. 77, 624 (1955) irodalmi helyen ismertetett módszerrel állíthatók elő. Azokat a (III) általános képletű vegyületeket, amelyeknél R hidroxilcsoportot képvisel, a J.Pharm.Sci. 58, 138 (1969) szerint állítjuk elő. A (III) általános képletű, D helyén H₂N-O csoportot tartalmazó vegyületek a J.Pharm.Sci. 58, 138 (1969) irodalmi helyen leírtak szerint állíthatók elő.

A találmány szerinti eljárás b) és c) változatához használt, X helyén =N-OH-csoportot tartalmazó kiindulási vegyületek például az Org.Synth.Coll.Col. II. 70 irodalmi helyen ismertetett módszerrel állíthatók elő. A (III) általános képletű, D helyén halogénatomot tartalmazó kiindulási vegyületek a Helv.Chim.Acta 41, 1072-1108 (1958) vagy a Beilstein 17, 1/v 20 irodalmi helyen ismertetett módon állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek vizsgálata során a savszekréció jelentős gátlását figyeltük meg. Hatékonyan gátolják a vegyületek a gyomor

H⁺/K⁺ATP-áz aktivitását is, ugyanakkor toxicitásuk csekély. Így a vegyületek gyógyszer-készítmények hatóanyagául alkalmazhatók.

Hatékonyaságukat az alábbi kísérletekkel igazoljuk:

I. Toxicitás

A toxicitást Litchfield és Wilcoxon módszere szerint mértük [Litchfield, J.T. és Wilcoxon, F.W.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99 (1949)] CFLP törzstenyészetből származó, 10-22 g tömegű fehér egéren. Dózisonként 10 állatot alkalmaztunk. Anyagainkat per os, 20 cm³/kg volumenben adagoltuk. A kezelés után 14 napos megfigyelést végeztünk. A kapott adatokat az I. táblázatban tüntetjük fel.

I. táblázat

Vegyület (példa)	Toxicitás egéren	
	LD ₅₀ , ip.	mg/kg pö.
31	> 300	> 1000
44	100-300	> 1000
9	kb.300	600
34	88	kb.1000
35	100-300	> 1000
40	100-300	> 1000
41	100-300	> 1000

II. Gyomorfekély-gátló hatás

Az alkalmazott módszerek a következők:

1. Sertés gyomor H^+/K^+ -ATP-áz aktivitás mérése. A méréseket Rabon és Sachs (E. C. Rabon, W. B. I. and G. Sachs: Preparation of gastric H^+/K^+ ATP-ase Methods in Enzymology vol. 157, pp. 649-654. 1988). módszere szerint végeztük. A preparált enzim aktivitását K^+ ionok jelenlétében és távollétében mértük. A mért foszfor felszabadulás különbsége adta az enzim aktivitását.
2. A gyomorsav- szekréció vizsgálatát patkányokon Shay és mtsai (Shay, H., Komarov, S. A., Fels, S. S., Meranze, D., Gruenstein, M. and Sipler, H.: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. Gastroenterology 5, 43-61. 1945.) szerint mértük. A felszabadult gyomorsav mennyiséget a duodenum 4 órás leköttése után határoztuk meg titrimetriásan.
3. A citoprotektív hatást Robert (A. Robert: Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology 77:761-767, 1979) módszere szerint mértük 200-250 g testsúlyú patkányokon. Abs. alkohol 1 ml-ének a gyomorba való adagolásával váltottunk ki gyomorfal-eróziót. Mértük az elváltozások nagyságát (eróziós index) és frekvenciáját (erózió-frekvencia). Ezen elváltozásoknak a vegyületek okozta gátlását a vivőszerrel kezelt kontrollhoz viszonyítva százalékosan számítottuk.

4. Parietális sejtek ^{14}C -aminopirin-felvételének mérése. Vizsgálatainkhoz patkány-gyomorból izolálunk parietális sejteket: a gyomrot dekapitálás után gyorsan kivesszük, átmoszuk, majd kifordítjuk. a pylorumot elkötjük, majd a nyelőcső csomóján keresztül 2,5 mg/ml pronáz, és megfelelő iontartalmú oldattal töltjük fel a gyomrot. Ezt követően azt carbogénnal átbuborékolgatott médiumban 60 percig 37°C -on inkubáljuk, majd 45 percig szobahőmérsékleten lassan kevertetve a "zsákocskákat", a serosa felől emésztett mucosából a sejteket e mechanikus behatással felszabadítjuk. A levált sejteket mossuk és viabilitásukat tripán-kékkel ellenőrizzük. A parietális sejtek százalékos arányát morfológiai jellegzetességük alapján határozzuk meg.

Az így preparált sejtek savtermelése is indukálható dibutíryl-cAMP-vel, hisztaminnal (izobutil-metil-xantin jelenlétében), vagy carbachollal. A savtermelés intenzitásának meghatározása ^{14}C -aminopirin akkumulációjának mérésével történik. Ez a gyenge bázis disszociálatlan formában bejut a sejt savtartalmú kompartmentjeibe, majd ott a membrán számára impermeábilis disszociált állapotba kerül. Az extra és intracelluláris térben található aminopirin egyensúlyi arányából következtethetünk a sejtek savtermelésének intenzitására. W. Schepp, J. Schmidtler, C. Tatge, V. Sxhusdzarra and M. Classen Am. J. Physiol. 259 (Gastrointest. Liver Physiol. 22) G646-G-654 1990.

EREDMÉNYEK

1. A H^+/K^+ -ATP-áz (proton-pumpa) enzim gátló aktivitása több molekulának a mérési körülményeink közt erős, az IC_{50} értékek $5\text{-}30\ \mu\text{M}$ közé esnek (l. a megadott táblázat). A vegyületek alacsony

koncentrációban gátolták az indukált savtermelés fokozódást izolált parietális sejteken (aminopirin felvétel gátlás).

II. táblázat

H^+/K^+ -ATP-áz gátlás

(részlegesen tisztított sertés mikroszóma preparátumon)

Vegyület (példa)	H^+/K^+ -ATP-áz gátlás IC_{50} (μM)
30	> 30
42	10
9	> 30
33	5
34	13
38	7
39	17

2. Leghatékonyabb vegyületeink ED_{50} értéke a szabadsav-szekréció gátlást mérve 1,1 ill. 5,4 mg/kg intraduodenalis adagolás mellett. Ez azt mutatja, hogy vegyületeink a terápiában használható kiváló savszekréció-gátló hatással rendelkeznek in vivo körülmények között.

3. A vegyületek citoprotektív hatása jelentős és az irodalom szerint (Wilson, D.e.: Therapeutic aspects of prostaglandins in the treatment of

peptic ulcer disease. Dig. Dis. Sci. 1986. 31.: 42-46S) kedvező sajátság a potenciális terápia hasznát tekintve.

III. táblázat

Gyomorsavszekréció-gátló és citoprotektív hatás

Vegyület (példa)	Savszekréció gátlás ED ₅₀ mg/kg p.o.	Eróziós index ED ₅₀ mg/kg p.o.	Savszekréció gátlás/erózió- gátlás hányados
30	200	3,9	50
42	50-200	1,6	> 50
9	30-120	1,2	25-100
33	102,7	1,4	73,4
34	< 200	2,9	≤ 70
38	52,9	2,6	20
Omeprazol	3,9	4,5	0,9
Cimetidin	59,1	100-200	0,3-0,6
Pirenzepin	7,9	18,6	0,4
Sucralfate	-	69,0	-

Az eredmények alapján a vegyületek mérsékelten toxikus anyagok, melyek a toxikus adagnál (LD₅₀) 5-30-szor kisebb adagban gátolják a gyomorsavszekréciót.

Az itt felsorolt vegyületek savszekréció-gátló aktivitását jelentősen felülmúlja a citoprotektív aktivitásuk, amit az etanol-erosio teszten kapott alacsony ED_{50} érték mutat. Vegyületeink az omeprezolhoz, ill. a pirenzepinhez képest viszonylag gyenge savszekréció-gátlók, ugyanakkor az említett vegyületekkel azonos, vagy azt meghaladó hatékonysággal gátolják az etilalkohol okozta gyomorfal-károsodását. Ez arra utal, hogy anyagaink hatásmechanizmusa az ismert ulcus- gátló vegyületekétől eltér. Ezt az eltérést érzékelteti a táblázatban a savszekréció-gátló/erósió-gátló dózisok hányadosa. Ez a vegyületeinknél észlelhető eltérés igen előnyös különösen olyan emberi kórállapotok kezelésekor, amikor a gyomorfal károsodása csökkent savtermelés mellett jelentkezik (pl. alkoholizmus okozta gyomor-bántalom).

Összefoglalva tehát megállapítható, hogy a találmány szerinti vegyületek a savtermelésért felelős enzimet alacsony koncentrációban gátolják. A vegyületek in vivo is hatékonyak, és az akut toxikus adagjuk 1/200-1/500-ad részében kifejezett savszekréció-gátló hatást mutatnak. Citoprotektív aktivitásuk kiemelkedő. Olyan protonpumpa- gátlókat, illetve citoprotektív anyagokat találtunk tehát, amelyeknek

- a) kémiai szerkezete alapvetően eltér az eddig ismert hasonló hatású molekuláktól, ilyen irányú hatás a kémiai szerkezet alapján tehát nem várható, meglepő;
- b) amelyeknek enzimgátló hatékonysága kísérleti körülményeink közt μM -os nagyságrendbe esik;
- c) amelyeknek citoprotektív hatása kiemelkedően erős és a protonpumpa- gátló hatástól független.

Az (I) általános képletű vegyületeket, illetve savaddíciós sóikat vagy kvaterner ammónium-származékaikat a gyógyászatban a hatóanyagot és inert, nem toxikus, szilárd és/vagy folyékony hordozóanyagokat tartalmazó készítmények alakjában alkalmazhatjuk. A gyógyászati készítmények előállítása a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel, a hatóanyag és az inert, szervetlen vagy szerves, szilárd vagy folyékony hordozóanyagok össze-keverése, majd a keverék galenikus formába hozása útján történik.

A vegyületeket előnyösen tabletta vagy dragée formában, napi 1-300 mg orális dózisban adagolhatjuk a szokásos vivőanyagok alkalmazása mellett. Alkalmazhatók a vegyületek a terápiában oldat vagy szuszpenzió formájában is. A vegyületek mint gyógyszerek használhatók a gyomorsav-túlermelés okozta megbetegedések (gyomor- vagy nyombélfekély) kezelésében; gyulladásgátlók (glukokortikoidok, szalicilsav- származékok) okozta gyomornyálkahártya-gyulladás kezelésére, valamint alkoholizmusban fellépő gyomorbántalmak enyhítésére.

A találmányt az alábbi kiviteli példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy oltalmi igényünket a példákra korlátoznánk:

1. példa

(R,S)-6-(E)-Fenil-metilén-2-metil-1-(E)-/3-(dimetil-amino)-
-propoxi-imino/-ciklohexán

6-(E)-Fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oximot
(21,53 g ; 0,1 mol) dimetil-formamid (30 cm³)-benzol
(20 cm³) elegyben nátrium-hidriddel (4,8 g ; 0,1 mol;
50 %-os olajos diszperzió) sóvá alakítunk, majd forráspon-
ton reagáltatjuk 3-klór-N,N-dimetil-propil-aminnal (13,38 g;
0,11 mol).

A forralást addig végezzük, míg a reakcióelegyből kiidulási
anyag már nem mutatható ki vékonyréteg kromatográfián
(benzol:metanol 4:1, Kieselgel 60 F₂₅₄).

Nyeredék: 27,0 (89,7 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 116-118,5°C

Analízis a C₂₃H₃₂N₂O₅ (416,51) összegképletre számolva:

számított	C: 66,32 %	H: 7,75 %	N: 6,73 %
talált	66,55 %	7,74 %	6,60 %

UV $\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17469$)

2. példa

(R,S)-6-(E)-Fenil-metilén-2-metil-1-(E)-/3-(dimetil-amino)-
-2-metil-propoxi-imino/-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy
3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett 3-klór-2-N,N-trimetil-
-propil-amint (14,92 g; 0,11 mol) használunk.

Nyeredék: 27,82 (88,60 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 162-167°C

Analízis a $C_{24}H_{34}N_2O_5$ (430,53) összegképletre számolva:

számított	C: 66,95 %	H: 7,96 %	N: 6,51 %
talált	66,35 %	7,96 %	6,53 %

UV: $\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16663$)

3. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-metil-1-(E)-(3-morfoliño-propoxi-imino)-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett N-(3-klór-propil)-morfolint (18,00 g; 0,11 mol) használunk.

Nyeredék: 31,23 g (91,19 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 146-150°C

Analízis a $C_{25}H_{34}N_2O_6$ (458,54) összegképletre számolva:

számított	C: 65,47 %	H: 7,47 %	N: 6,11 %
talált	65,20 %	7,50 %	6,34 %

UV: $\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16019$)

4. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-metil-1-(E)-(2-pirrolidinil-etoxi-imino)-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett N-(2-klór-etil)-pirrolidint (14,7 g ; 0,11 mol) használunk.

Nyeredék: 19,86 g (63,56 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 140-146°C

Analízis a $C_{24}H_{32}N_2O_5$ (428,52) összegképletre számolva:

számított	C: 67,26 %	H: 7,53 %	N: 6,54 %
talált	66,87 %	7,50 %	6,30 %

UV : $\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$ ($\epsilon = 32776$)

5. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-metil-1-(E)-(2-piperidinil-
-etoxi-imino)-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy
3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett N-(2-klór-etil)-
-piperidint (16,24 g; 0,11 mol) használunk.

Nyeredék: 32,32 g (99,01 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 170,5-175,5°C

Analízis a $C_{25}H_{34}N_2O_5$ (442,54) képletre számolva:

számított	C: 67,85 %	H: 7,74 %	N: 6,33 %
talált	66,64 %	7,65 %	6,22 %

UV: $\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17753$)

6. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-metil- (E)-/2-(hexahidro-1H-aze-
pinil)-etoxi-imino/-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy

3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett N-(2-klór-etil)-
-hexahidro-1H-azepint (17,78 g; 0,11 mol) használunk.

Nyeredék: 31,7 g (93,11 %)

(E)-2-buténdioát (2/1) O.p.: 144-150°C

Analízis a $C_{24}H_{34}N_2O_3$ (426,55) összegképletre számolva:

számított C: 67,57 % H: 8,03 % N: 6,57 %

talált 67,22 % 8,09 % 6,63 %

UV: $\lambda_{\max} = 266 \text{ nm}$ ($\epsilon = 14757$)

7. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-metil-1-(E)-/3-(dimetil-amino)-2-
-hidroxipropoxi-imino/-ciklohexán

a./

6-(E)-fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oximot
(21,53 g; 0,1 mol) dimetil-formamid - benzol elegyben
nátrium-hidriddel (4,8 g; 0,1 mol 50 %-os olajos diszperzió)
sóvá alakítunk, amit 1-klór-2,3-epoxi-propánnal (10,18 g;
0,11 mol) reagáltatunk 40-50°C-on. A keverést addig folytat-
juk, míg a reakcióelegyből vékonyréteg kromatográfiásan ki-
indulási oxim már nem mutatható ki.

(Kieselgel 60 F_{254} , n-hexán : dioxán 4:1). A reakcióelegy
vizes mosását ($3 \times 50 \text{ cm}^3$) követően az oldószert ledesztillál-
juk.

Nyeredék: 27,03 g (99,61 %)

b./

Az a./ pontban nyert termék (27,03 g; 0,099 mol) és dimetil-
-amin-hidroklorid (9,78 g ; 0,12 mol) etil-alkoholos oldatá-
hoz trietil-amint (12,14 g ; 0,12 mol) csepegtetünk és lassan
forráspontra melegítjük. A forralást addig végezzük, amíg a

reakcióelegyből kiindulási anyag már nem mutatható ki vékonyrétegekromatográfián.

(benzol : metanol 4:1 Kieselgel 60 F₂₅₄)

Nyeredék: 18,36 (58,02 %)

(E)-2-buténdioát (2/1) O.p.: 126-149°C

Analízis a C₄₂H₆₀N₄O₈ (748,94) összegképletre számolva:

számított	C: 67,35 %	H: 8,08 %	N: 7,48 %
talált	67,31 %	8,10 %	7,40 %

UV: $\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$ ($\epsilon = 31713$)

8. példa

(R,S)-6-(E)-(4-fluor-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-(2-morfolino-etoxi-imino)-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 6-(E)-fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oxim helyett 6-(E)-(4-fluor-fenil-metilén)-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oximot (23,32 g ; 0,1 mol) 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett 4-(2-klór-etil)-morfolint (16,46 g; 0,11 mol) mérünk be.

Nyeredék: 18,90 g (54,54 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 139-145°C

Analízis a C₂₄H₃₁FN₂O₆ (462,51) összegképletre számolva:

számított	C: 62,32 %	H: 6,76 %	N: 6,06 %	F: 4,11 %
talált	61,72 %	6,71 %	6,07 %	4,00 %

UV: $\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16751$)

9. példa

(R,S)-6-(E)-(4-fluor-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-/3-(di-metil-amino)-2-metil-propoxi-imino/-ciklohexán

A 8. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 4-(2-klór-etil)-morfolin helyett 3-klór-2,N,N-trimetil-propil-amint (14,92 g; 0,11 mol) mérünk be.

Nyeredék: 32,59 g (98,03 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 188°C

Analízis a $C_{24}H_{33}FN_2O_5$ (448,52) összegképlet alapján:

számított	C: 64,26 %	H: 7,41 %	N: 6,25 %	F: 4,24 %
talált	64,55 %	7,43 %	6,47 %	4,20 %

UV: $\lambda_{\max} = 290 \text{ nm}$ ($\epsilon = 1611$)

10. példa

(R,S)-6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-{2 -/bisz-(1-metil-etil)-amino/-etoxi-imino} -ciklohexán,

6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oximot (24,95 g; 0,1 mol) frissen készített nátrium metiláttal (5,4 g; 0,1 mol) sóvá alakítunk, amit dimetil-formamidok közegben N-(2-klór-etil)-N-(1-metil-etil)-2-propil-aminnal (18,01 g; 0,11 mol) reagáltatunk. A továbbiakban az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 33,30 g (88,45 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 133-38°C

Analízis a $C_{26}H_{37}ClN_2O_5$ (493,04) összegképletre számolva:

számított	C: 63,33 %	H: 7,56 %	N: 5,68 %	Cl: 7,19 %
talált	63,20 %	7,71 %	5,95 %	7,21 %

UV: $\lambda_{\max} = 276 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19782$)

11. példa

(R,S)-6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-/3-(4-metil-1-piperazinil)-propoxi-imino/-ciklohexán

6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-ciklohexán-1-on-(E)-oximot (24,95 g; 0,1 mol) dimetil-formamid - benzol elegyben nátrium-hidriddel (4,8 g; 0,1 mol 50 %-os olajos diszperzió) sósav alakitjuk, majd 60°C-on 1-bróm-3-klór-propánnal (15,74 g; 0,1 mol) reagáltatjuk, míg a kiindulási oxim el nem tűnik a reakcióelegyből. Hűtés után a reakcióelegyet 3x50 cm³ vízzel mossuk, vákuumban bepároljuk. Az így előállított 6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-(3-klór-propoxi-imino)-ciklohexánt (29,12; 89,52 %) etil-alkoholos közegben N-metil-piperazinnal (10,01 g; 0,1 mol) forrásponton reagáltatjuk.

Nyeredék: 21,65 g (55,52 %) O.p.: 88-91°C

(E)-2-buténdioát (1/2) O.p.: 221°C (bomlik)

Analízis a $C_{30}H_{40}ClN_3O_9$ (622,1) összegképletre számolva:

számított	C: 57,92 %	H: 6,48 %	N: 6,75 %	Cl: 5,70 %
talált	58,16 %	6,30 %	6,84 %	5,63 %

UV: $\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19408$)

12. példa

(R,S)-6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-/3-(dimetil-amino)-2-metil-propoxi-imino/-ciklohexán

A 10. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy N-(2-klór-etil)-N-(1-metil-etil)-2-propil-amin helyett 3-klór-2-N,N-trimetil-propil-amint (14,92 g; 0,11 mol) használunk.

Nyeredék: 28,15 g (80,68 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 184-188,5°C

Analízis a $C_{24}H_{33}ClN_2O_5$ (464,977) összegképletre számolva:

számított	C: 61,99 %	H: 7,15 %	N: 6,03 %	Cl: 7,63 %
talált	60,52 %	7,01 %	5,93 %	7,54 %

UV: $\lambda_{\max} = 276 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19242$)

13. példa

(R,S)-6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-(N-hidroxietil-amino-etoxi-imino)-ciklohexán

A 10. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy N-(2-klór-etil)-N-(1-metil-etil)-2-propil-amin helyett /2-(2-fenil-1,3-oxazolidin-3-il)-etil/-4-metil-benzol-szulfonátot (33,14 g; 0,1 mol) használunk és a reakció elegyet 60°C-on tartjuk, míg a kiindulási anyag nem mutatható ki a reakcióelegyből vékonyréteg kromatográfián.

Nyeredék: 33,39 g (99,10 %)

(E)-2-buténdioát (2/1) O.p.: 171-173,5°C

Analízis a $C_{20}H_{27}N_2O_4Cl$ (394,9) összegképletre számolva:

számított C:	60,83 %	H:	6,89 %	N:	7,09 %	Cl:	8,98 %
talált	61,14 %		6,81 %		7,08 %		8,84 %

UV: $\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17\,589$)

14. példa

(R,S)-6-(E)-(4-bróm-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-(3-morfolino-propoxi-imino)-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy 6-(E)-fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oxim helyett 6-(E)-(4-bróm-fenil-metilén)-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oximot (29,42 g; 0,1 mol) 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett 4-(3-klór-propil)-morfolint (18,00 g; 0,11 mol) mérünk be.

Nyeredék: 41,12 g (97,58 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 154-157,5°C

Analízis a $C_{25}H_{35}BrN_2O_6$ (537,45) összegképletre számolva:

számított C:	55,87 %	H:	6,19 %	N:	5,21 %	Br:	14,87 %
talált	55,72 %		6,13 %		5,34 %		14,83 %

UV: $\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19069$)

15. példa

(R,S)-6-(E)-(2-metoxi-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-/2-(dimetil-amino)-etoxi-imino/-ciklohexán

6-(E)-2-(2-metoxi-fenil-metilén)-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oximot (24,53 g; 0,1 mol) tömény (40 %-os) alkáli-hidroxidos

(NaOH és/vagy KOH) vizes oldatban dimetil-szulfoxid jelenlétében sóvá alakítjuk. 2-klór-N,N-dimetil-etil-aminnal (11,83 g; 0,11 mol) reagáltatjuk forrásponton. A továbbiakban az 1. példa szerint járunk el.
Nyeredék: 26,86 g (84,88 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 152-57°C

Analízis a $C_{23}H_{32}N_2O_6$ (432,51) összegképletre számolva:

számított C:	63,87 %	H: 7,46 %	N: 6,48 %
talált	63,87 %	7,55 %	6,57 %

UV: $\lambda_{\max} = 261 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12560$)

16. példa

(R,S)-6-(E)-(2-metoxi-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-/3-(dimetil-amino)-2-metil-propoxi-imino)-ciklohexán

A 15. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 2-klór-N,N-dimetil-etil-amin helyett 3-klór-2,N,N-trimetil-propil-amint (14,92 g; 0,11 mol) mérünk be.
Nyeredék: 24,51 g (71,15 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 143,5-147,5°C

Analízis a $C_{25}H_{36}N_2O_6$ (460,56)összegképletre számolva:

számított C:	65,19 %	H: 7,88 %	N: 6,08 %
talált	65,10 %	7,62 %	6,18 %

UV: $\lambda_{\max} = 265 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12871$)
286 nm ($\epsilon = 9930$)

17. példa

(R,S)-6-(E)-(2,4-diklór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)- {3-/4-
-(fenil-metil)-1-piperazinil/-2-metil-propoxi-imino} .ciklo-
hexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy
6-(E)-fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oxim helyett
6-(E)-(2,4-diklór-fenil-metilén)-2-metil-1-on-(E)-oximot
(28,42 g; 0,1 mol), 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett
1-(fenil-metil)-4-(3-klór-2-metil-propil)-piperazint
(29,35 g; 0,11 mol) mérünk be.
Nyeredék: 20,56 g (39,96 %)

(E)-2-buténdioát (1/2) O.p.: 205-210°C

Analízis a $C_{37}H_{45}Cl_2N_3O_9$ (746,66) összegképletre számolva:

számított	C: 59,51 %	H: 6,07 %	N: 5,63 %	Cl: 9,50 %
talált	59,83 %	6,21 %	5,77 %	9,35 %

UV: $\lambda_{\max} = 248 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12161$)

18. példa

(R,S)-6-(E)-(2-metoxi-4-etoxi-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-
- {3-/4-(fenil-metil)-1-piperazinil/-propoxi-imino} ciklo-
hexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy
6-(E)-fenil-metilén-2-metil-1-on(E)-oxim helyett 6-(E)-(2-
-metoxi-4-etoxi-fenil-metilén)-2-metil-1-on-(E)-oximot
(28,94 g; 0,1 mol), 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett
1-(fenil-metil)-4-(3-klór-propil)-piperazint (27,81 g; 0,11
mol) mérünk be.

Nyeredék: 34,25 g (67,73 %)

Hidroklorid (1/2) O.p.: 193-199°C

Analízis a $C_{31}H_{45}Cl_2N_3O_3$ (578,60) összegképletre számolva:

számított C:	64,35 %	H:	7,84 %	N:	7,26 %	Cl:	12,25 %
talált	64,34 %		7,63 %		7,19 %		12,12 %

UV: $\lambda_{\max} = 292 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16837$)

19. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-etil-1-(E)-/3-(dimetil-amino)-2-metil-propoxi-imino/-ciklohexán

A 2. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy benzol helyett toluolt használunk, 6-(E)-fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-(E)-oxim helyett 6-(E)-fenil-metilén-2-etil-ciklohexán-1-on-(E)-oximot (22,93 g; 0,1 mol) mérünk be.

Nyeredék: 22,43 g (68,28 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 98-101°C

Analízis a $C_{25}H_{36}N_2O_5$ (444,56) összegképletre számolva:

számított C:	67,54 %	H:	8,16 %	N:	6,30 %
talált	67,58 %		8,04 %		6,30 %

UV: $\lambda_{\max} = 268 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15620$)

20. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-etil-(E)-/3-(4-metil-1-piperazinil)-2-metil-propoxi-imino/-ciklohexán

A 19. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 3-klór-2-metil-propil-N,N-dimetil-amin helyett 1-(3-klór-

-2-metil-propil)-4-metil-piperazint (20,93 g; 0,11 mol)
mérünk be.

Nyeredék: 29,52 g (76,95 %)

(E)-2-buténdioát (1/2) O.p. 195-200°C

Analízis a $C_{32}H_{45}N_3O_9$ (615,7) összegképletre számolva:

számított	C: 62,42 %	H: 7,37 %	N: 6,82 %
talált	61,91 %	6,93 %	6,77 %

UV: $\lambda_{\max} = 267 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15277$)

20. példa

(R,S)-6-(E)-(4-metoxi-fenil-metilén)-2-propil-1-(E)-2-
-/4-(fenil-metil-1-piperazinil/-otoxi-imino)-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk, azzal a különbséggel, hogy
benzol helyett toluolt használunk, 6-(E)-fenil-metilén-
-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oxim helyett 6-(E)-(4-metoxi-
-fenil-metilén)-2-propil-1-on-(E)-oximot (27,34 g; 0,1 mol), és
3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett 1-fenil-metil-4-(2-klór-etil)-piperazint
(26,26 g; 0,11 mól) mérünk be.

Nyeredék: 34,65 g (72,85 %)

(E)-2-buténdioát (1/2) O.p.: 188-192 °C.

Analízis a $C_{38}H_{49}N_3O_{10}$ (707,79) összegképletre számolva:

számított	C: 64,48 %	H: 6,98 %	N: 5,94 %
talált	64,44 %	7,00 %	6,04 %

UV: $\lambda_{\max} = 281 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19640$)

21. példa

(R,S)-6-(E)-(4-metoxi-fenilmetilén)-2-propil-1-(E)-/2-(hexa-
metilén-imino)-etoxi-imino/-ciklohexán

A 20. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy
1-(fenil-metil)-4-(2-klór-etil)-piperazin helyett N-(2-klór-
-etil)-hexahidro-1H-azepint (17,78 g; 0,11 mol) használunk.
Nyeredék: 33,73 g (84,63 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 151-154°C

Analízis a $C_{29}H_{42}N_2O_6$ (514,65) összegképletre számolva:

számított	C: 67,68 %	H: 8,23 %	N: 5,44 %
talált	67,22 %	8,40 %	5,44 %

UV: $\lambda_{\max} = 281 \text{ nm}$ ($\epsilon = 20840$)

22. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-butyl-1-(E)-/3-(dimetil-amino)-
-propoxi-imino/-ciklohexán

6-(E)-fenil-metilén-2-butyl-ciklohexán-1-on-t (24,24 g;
0,1 mol) és O-/3-(dimetil-amino)propil/-hidroxil-amin
(11,81 g; 0,1 mol) etil-alkoholos oldatát reagáltatjuk
forrásponton, míg a reakcióelegyből kiindulási anyag nem
mutatható ki vékonyréteg kromatográfián (Kieselgel 60
F₂₅₄, benzol : metanol, 4:1)

A reakcióelegyhez fumársavat adunk (11,60 g; 0,1 mol) és
a kivált kristályokat szűrjük.

Nyeredék: 26,55 g (77,5 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p. 112,7-115°C

Analízis a $C_{26}H_{38}N_2O_5$ (458,58) összegképletre számolva:

számított	C: 68,09 %	H: 8,35 %	N: 6,11 %
talált	68,10 %	8,13 %	5,88 %

UV: $\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$

23. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-butyl-1-(E)-/3-(4-metil-1-piperazinil)-propoxi-imino/-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 6-(E)-fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oxim helyett 6-(E)-fenil-metilén-2-butyl-ciklohexán-1-on-(E)-oximot (25,32 g ; 0,1 mol), 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett 1-(3-klór-propil)-4-metil-piperazint (19,44 g ; 0,11 mol) használunk.

Nyeredék: 29,0 g (56,45 %)

(E)-2-buténdioát (1/2) O.p.: 182-197,2°C

Analízis a $C_{33}H_{43}N_3O_9$ (629,76) összegképletre számolva:

számított	C: 62,96 %	H: 7,47 %	N: 6,67 %
talált	63,60 %	7,61 %	6,78 %

UV: $\lambda_{\max} = 268 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16700$)

24. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-butil-1-(E)- {2-/bisz-(1-metil-etil)-amino/-etoxi-imino} -ciklohexán

A 23. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 1-/3-klór-
-propil/-4-metil-piperazin helyett N-(2-klór-etil)-N-
-(1-metil-etil)-2-propil-amint (18,01 g; 0,11 mol) mérünk be.
Nyeredék: 34,50 g (89,70 %)
Hidroklorid (1/1) O.p.: 127-132°C

Analízis a $C_{25}H_{41}ClN_2O$ (421,06) összegképletre számolva:

számított	C: 71,31 %	H: 9,82 %	N: 6,65 %	Cl: 8,42 %
talált	71,22 %	9,97 %	6,59 %	8,26 %

UV: $\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16215$)

25. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-butil-1-(E)-/3-(4-fenil-metil-1-
-piperazinil)-propoxi-imino/-ciklohexán

A 23. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 1-/3-
-klór-propil/-4-metil-piperazin helyett 4-(fenil-metil)-1-
-(3-klór-propil)-piperazint (27,81 g ; 0,11 mol) használunk.

Nyeredék: 43,21 g (91,22 %)

Dihidro-klorid (1/2) O.p.: 188-193°C

Analízisa $C_{31}H_{45}Cl_2N_3O$ (546,64) összegképletre számolva:

számított	C: 68,11 %	H: 8,30 %	N: 7,69 %	Cl: 12,97 %
talált	67,51 %	8,59 %	7,45 %	12,36 %

UV $\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15830$)

26. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-butyl-1-(E)-/2-(dimetil-amino)-
-etoxi-imino/-ciklohexán

A 23. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 1-/3-
-klór-propil-/4-metil-piperazin helyett 2-klór-N,N-dimetil-etil-
-amint (11,83 g; 0,11 mol) használunk.

Nyeredék: 15,71 g (49,64 %)

Hidroklorid (1/1) O.p.: 132-150°C

Analízis a $C_{20}H_{33}ClN_2O$ (352,94) összegképletre számolva:

számított	C: 68,05 %	H: 9,42 %	N: 7,94 %	Cl: 10,05 %
talált	68,80 %	9,25 %	7,84 %	9,66 %

UV: $\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15180$)

27. . példa

(R,S)-6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-butyl-1-(E)-/3-(dime-
til-amino)-2-metil-propoxi-imino/-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy
6-(E)-fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oxim he-
lyett 6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-butyl-ciklohexán-1-
-on-(E)-oximot (29,19 g ; 0,1 mol), és 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin
helyett 3-klór-2,N,N-trimetil-propil-amint (14,92 g; 0,11 mól) mérünk be.

Nyeredék: 29,43 g (75,27 %).

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 134-143°C

Analízis a $C_{27}H_{39}ClN_2O_5$ (507,063) összegképletre számolva:

számított	C: 63,95 %	H: 7,75 %	N: 5,53 %	Cl: 6,99 %
talált	64,55 %	7,84 %	5,38 %	7,03 %

UV: $\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19388$)

28. példa

(R,S)-6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-butil-1-(E)-(2-piperidinil-etoxi-imino)-ciklohexán

A 27. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 3-klór-2,N,N-trimetil-propil-amin helyett N-(2-klór-etil)-piperidint (16,24 g; 0,11 mol) mérünk be.

Nyeredék: 25,36 g (62,93 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 160-165°C

Analízis a $C_{28}H_{39}ClN_2O_5$ (519,07) összegképletre számolva:

számított	C: 64,75 %	H: 7,57 %	N: 5,40 %	Cl: 6,83 %
talált	64,52 %	7,43 %	5,39 %	6,86 %

UV: $\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$ ($\epsilon = 18980$)

29. példa

(R,S)-6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-butil-1-(E)-(2-morfolinil-etoxi-imino)-ciklohexán

A 27. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 3-klór-2,N,N-trimetil-propil-amin helyett 4-(2-klór-etil)-

-morfolint (16,46 g; 0,11 mol) mérünk be.

Nyeredék: 38,49 g (95,04 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 145-148°C

Analízis a $C_{27}H_{37}ClN_2O_5$ (521,05) összegképletre számolva:

számított	C: 62,23 %	H: 7,16 %	N: 5,38 %	Cl: 6,81 %
talált	62,94 %	7,30 %	5,57 %	6,79 %

UV: $\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$ ($\epsilon = 18944$)

30 . példa

(R,S)-6-(E)-(4-fluor-fenil-metilén)-2-pentil-1-(E)-/2-4-(fenil-metil-1-piperazinil)-etoxi-imino/-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy benzol helyett toluolt használunk, 6-(E)-fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oxim helyett 6-(E)-(4-fluor-fenil-metilén)-2-pentil-ciklohexán-1-on-(E)-oximot (28,94 g; 0,1 mol), 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett 1-(fenil-metil)-4-(2-klór-etil)-piperazint (26,26 g; 0,11 mol) mérünk be.

Nyeredék: 39,17 g (79,67 %)

(E)-2-buténdioát (1/2) O.p.: 189-193,5°C

Analízis a $C_{39}H_{50}FN_3O_9$ (723,81) összegképletre számolva:

számított	C: 64,71 %	H: 6,96 %	N: 5,81 %	F: 2,63 %
talált	65,26 %	7,18 %	5,88 %	2,50 %

UV: $\lambda_{\max} = 268 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16080$)

31. példa

(R,S)-6-(E)-fenil-metilén-2-hexil-1-(E)-/3-(dimetil-amino)-
-propoxi-imino/-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy benzol helyett toluolt használunk, 6-(E)-fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oxim helyett 6-(E)-fenil-metilén-2-hexil-ciklohexán-1-on-(E)-oximot (28,54 g; 0,1 mol) mérünk be.

Nyeredék: 27,3 g (73,70 %)

Hidroklorid (1/1) O.p.: 136-138°C

Analízis a $C_{24}H_{39}ClN_2O$ (407,03) összegképletre számolva:

számított	C: 70,82 %	H: 9,66 %	N: 6,88 %	Cl: 8,71 %
talált	71,10 %	9,88 %	6,91 %	8,68 %

UV: $\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17789$)

32. példa

(R,S)-6-(E) -(2-metoxi-fenil-metilén)-2-hexil-1-(E)-(2-pirro-
lidinil-etoxi-imino)-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy benzol helyett toluolt használunk, 6-(E)-fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oxim helyett 6-(E)-(2-metoxi-fenil-metilén)-2-hexil-ciklohexán-1-on-(E)-oximot (31,54 g; 0,1 mol), 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett 1-(2-klór-etil)-pirrolidint (14,70 g; 0,11 mol) mérünk be.

Nyeredék: 29,49 g (71,47 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 142,5-147°C

Analízis a $C_{30}H_{44}N_2O_6$ (528,67) összegképletre számolva:

számított	C: 68,15 %	H: 8,39 %	N: 5,30 %
talált	67,95 %	8,51 %	5,47 %

UV: $\lambda_{\max} = 263 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12992$)

33. példa

(R,S)-6-(E)-(2-metoxi-fenil-metilén)-2-hexil-1-(E)-/2-(diethyl-amino)-etoxi-imino/-ciklohexán

A 32. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 1-(2-klór-etil)-pirrolidin helyett 2-klór-N,N-diethyl-etil-amint (14,92 g; 0,11 mol) mérünk be.

Nyeredék: 18,98 % (45,78 %)

Hidroklorid (1/1) O.p.: 155,5-158,5°C

Analízis a $C_{26}H_{43}ClN_2O_2$ (451,08) összegképletre számolva:

számított	C: 69,23 %	H: 9,61 %	N: 6,21 %	Cl: 7,86 %
talált	69,62 %	9,33 %	6,42 %	- 7,84 %

UV: $\lambda_{\max} = 263 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12204$)
 $\lambda_{\max} = 294 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8844$)

34. példa

(R,S)-6-(E)-(4-fluor-fenil-metilén)-2-heptil-1-(E)-/2-(diethyl-amino)-etoxi-imino/-ciklohexán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 6-(E)-fenil-metilén-2-metil-ciklohexán-1-(E)-oxim helyett

6-(E)-(4-fluor-fenil-metilén)-2-heptil-ciklohexán-1-(E)-on-oximot (31,74 g; 0,1 mol), 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin helyett 2-klór-N,N-dimetil-otil-amint (11,83 g; 0,11 mol)mérünk be.

Nyeredék: 31,3 g (80,55 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 92-99°C

Analizis a $C_{28}H_{41}FN_2O_5$ (504,63) összegképletre számolva:

számított	C: 66,64 %	H: 8,19 %	N: 5,55 %	F: 3,77 %
talált	66,82 %	8,29 %	5,61 %	3,70 %

UV: $\lambda_{max} = 265 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15593$)

35. példa

(R,S)-5-(E)-(2-metoxi-fenil-metilén)-2-butil-1-(E)-/2-(diethyl-amino)-etoxi-imino)-ciklopentán

5-(E)-(2-metoxi-fenil-metilén)-ciklopentán-1-on-(E)-oximot (27,24 g; 0,1 mol) dimetil-formamid-toluol elegyben nátrium-amiddal (3,9 g; 0,1 mol 50 %-os toluolos szuszpenzió) sóvá alakítjuk, majd forrásponton 2-klór-N,N'-diethyl-etil-aminnal (14,92 g; 0,11 mol) reagáltatjuk. A továbbiakban az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 30,96 g (83,10 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 134-138°C

Analizis a $C_{29}H_{44}N_2O_6$ (516,66) összegképletre számolva:

számított	C: 67,42 %	H: 8,58 %	N: 5,42 %
talált	67,75 %	8,68 %	5,57 %

UV : $\lambda_{max} = 298 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15105$)
 $\lambda_{max} = 319 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15717$)

36. példa

(R,S)-5-(E)-(2-metoxi-fenil-metilén)-2-butil-1-(E)-{ 2-/bisz-(1-metil-etil)-amino/-etoxi-imino } -ciklopentán

A 35. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 2-klór-N,N-dietyl--etil-amin helyett N-(2-klór-etil)-N-(1-metil-etil)-2-propil-amint (18,01; 0,11 mol) mérünk be.
Nyeredék: 30,96 g (83,11 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 134-138°C

Analizis a $C_{29}H_{44}N_2O_6$ (516,66) összegképletre számolva:

számított	C: 67,42 %	H: 8,58 %	N: 5,42 %
talált	67,75 %	8,68 %	5,57 %

UV: $\lambda_{\max} = 298 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15105$)
 $\lambda_{\max} = 319 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15717$)

37. példa

(R,S)-5-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-butil-1-(E)-/3-(dimetil-amino)-propoxi-imino/-ciklopentán

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy benzol helyett toluolt használunk, 6-(E)-fenil-metilén-ciklohexán-1-on-(E)-oxim helyett 5-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-ciklopentán-1-on-(E)-oximot (27,78 g; 0,1 mol) mérünk be.

Nyeredék: 27,33 g (75,31 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 131-134°C

- 40 -

Analízis a $C_{25}H_{35}ClN_2O_5$ (479,007) összegképletre számolva:

számított	C: 62,68 %	H: 7,37 %	N: 5,85 %	Cl: 7,40 %
talált	62,32 %	7,40 %	5,96 %	7,45 %

UV: $\lambda_{\max} = 305 \text{ nm}$ ($\epsilon = 32931$)

38. példa

(R,S)-7-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-propil-1-(E)-/2-(diethyl-amino)-etoxi-imino)-
-cikloheptán

7-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-propil-ciklohexan-1-on -(E)-oximot (27,98 g; 0,1 mól) 30 cm³ dimetilformamid és 200 cm³ benzol elegyében nátrium-hidriddel (4,8 g, 0,1 mól, 50 %-os olajos diszperzió) sóvá alakítottuk, majd forrásponton reagáltatjuk 2-klór-N,N-diethyl-ethyl-aminnal (14,92 g 0,11 mól). Nyeredék: 32,26 g (82,5 %). (E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 96-99 °C.

Analízis a C₂₇H₃₉ClN₂O₅ (507,06) képletre számolva:

számított C: 63,95 % H: 7,75 % Cl: 6,99 % N: 5,53 %

talált C: 63,3 % H: 7,91 % Cl: 6,83 % N: 5,53 %

UV: $\lambda_{\max}$ = 240 nm (ϵ = 18718)

39. példa

(R,S)-6-(E)-(3,4-diklór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-/2-(diethyl-amino)-etoxi-imino/-ciklohexán

A 38. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a 7-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-propil-ciklohexan-1-on-(E)-oxim helyett 6-(E)-3,4-diklór-fenil-metilén)-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-oximot (29,3 g; 0,1 mól) mérünk be. Nyeredék: 30,4 g (79,3 %).

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 126-129 °C.

Analízis a C₂₄H₃₂Cl₂N₂O₅ (499,43) képletre számolva:

számított C: 57,71 % H: 6,46 % Cl: 14,2 % N: 5,61 %

talált C: 57,13 % H: 6,30 % Cl: 14,3 % N: 5,73 %

UV: $\lambda_{\max}$ = 274 nm (ϵ = 10348)

40 . példa

(R,S)-6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-{ 2-/bisz-
-(1-metil-etil)-amino/-etoxi-imino } -ciklohexán

A 24. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy
6-(E)-fenil-metilén-2-metil-^{-ciklohexán-}1-on-(E)-oxim helyett 6-(E)-
-(4-klór-fenil-metilén)-2-metil-1-on-(E)-oximot (23,57 g;
0,1 mol) mérünk be.

Nyeredék: 29,3 g (77,7 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 127-129°C

Analízis a $C_{26}H_{37}Cl N_2O_5$ (493,04) képletre számolva:

számított	C: 63,33 %	H: 7,57 %	Cl: 7,19 %	N: 5,68 %
talált	63,27 %	7,68 %	7,06 %	5,71 %

UV: $\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19197$)

41. példa

(R,S)-6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-/3-(diethyl-
-amino)-2-metil-propoxi-imino/-ciklohexán

A 9. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy
6-(E)-(4-fluor-fenil-metilén)-2-metil-ciklohexán-1-on-(E)-
-oxim helyett 6-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-metil-ciklohexán-
-1-on-(E)-oximot (23,57 g; 0,1 mol) mérünk be.
Nyeredék: 22,16 g (63,5 %)

(E)-2-buténdioát (1/1) O.p.: 186-189°C

Analízis a $C_{24}H_{33}ClN_2O_5$ (464,98) képlet alapján:

számított	C: 61,99 %	H: 7,15 %	Cl: 7,63 %	N: 6,03 %
talált	C: 61,52 %	7,01 %	7,54 %	5,93 %

UV: $\lambda_{\max} = 276 \text{ nm}$ ($\epsilon = 19242$)

42. példa

- 43 -

R,S-2-Propil-7-(E)-(4-klórfenil-metilén)-1-(E)-(2-hidroxi-3-/N-pirrolidinil-propoxi-imino/)-cikloheptán

a./

A 7. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy oximként 29,1 g (0,1 mol) 2-propil-7-(E)-(4-klórfenil-metilén-cikloheptán-1-on-(E)-oximot mérünk be.

Nyeredék: 34,3g (99,5%)

b./

Az a./ pontban nyert termék etil-alkoholos oldatához 14,22g (0,2 mol) pirrolidint adunk és 8 órát forraljuk az oldatot.

Nyeredék: 32,85g (78%)

2-(E)-butédioát (1/1). O.p.: 166-168,5 °C

Analízis a $C_{28}H_{33}ClN_2O_6$ (535,09) képletre számolva:

számitott: C:62,85% H:7,35% Cl:6,62% N:5,24%

talált : 62,51% 7,45% 6,66% 5,19%

UV $\lambda_{max}=261$ nm ($\epsilon=19471$)

43. példa

Gyógyszerkészítmények előállítása

a./ Tabletta 25 mg hatóanyag tartalommal

Egy tabletta összetétele:

Hatóanyag	25,0 mg
Kukorica keményítő	97,0 mg
Poli(vinil-pirrolidon)	175,0 mg
Magnézium-sztearát	3,0 mg
	300,0 mg

Előállítás:

A hatóanyagot és a kukorica keményítő keverékét 10-15 %-os vizes poli(vinil-pirrolidon) oldattal nedvesítve granuláljuk, majd 40-50°C-on megszárítjuk. A száraz granulátumot ezután átdörzsöljük, talkummal, valamint magnézium-sztearáttal keverjük és tablettázzuk. Egy tabletta súlya: 300,0 mg

b./ Tabletta 25 mg hatóanyag tartalommal

Egy tabletta összetétele:

Hatóanyag	25,0 mg
Magnézium-sztearát	0,5 mg
Sztearin	0,5 mg
Talkum	1,0 mg
Zselatin	1,7 mg
Mikrokristályos cellulóz	6,0 mg
Kukorica keményítő	15,3 mg
Laktóz	50,0 mg
	100,0 mg

Előállítás:

A hatóanyagot, a kukorica keményítőt, laktózt és cellulózt bekeverjük és 10 %-os zselatin oldattal granuláljuk, majd 40-50°C-on szárítjuk. A száraz granulátumot szitán újra átdörzsöljük, talkummal, sztearinnal és magnézium-sztearáttal homogenizáljuk és tablettázzuk.

Egy tabletta súlya: 100,0 mg

44. példa

Tabletta 250 mg hatóanyag tartalommal

Egy tabletta összetétele:

Hatóanyag	250,0 mg
Laktóz	270,0 mg
Kukorica keményítő	75,0 mg
Magnézium-sztearát	5,0 mg
	600,0 mg

Előállítás:

A hatóanyagot, a laktózt és a kukorica keményítőt összekeverjük vizes nedvesítés közben és granuláljuk, majd szárítjuk 40-50°C-on. A száraz granulátumot az előzőek szerint szitán átdörzsöljük és magnézium-sztearáttal, valamint talkummal keverjük és tablettázzuk.

Egy tabletta súlya: 600,0 mg

45. példa

Drazsé 25 mg hatóanyag tartalommal

Egy drazsémag összetétele:

Hatóanyag	25,0 mg
Kukorica keményítő	245,0 mg
Talkum	18,0 mg
Zselatin	8,0 mg
Magnézium-sztearát	4,0 mg
	300,0 mg

Előállítás:

A hatóanyag és a kukorica keményítő granulálását 10 %-os vizes zselatin oldatos nedvesítés után végezzük és 40-50°C-on szárítjuk. A száraz granulátumot szitán ismételtén át-dörzsöljük, talkummal és magnézium-sztearáttal homogenizáljuk és 300,0 mg-os drazsémagokká préseljük.

46. példa

Drazsé 50,0 mg hatóanyag tartalommal

Egy drazsémag összetétele:

Hatóanyag	50,0 mg
Tejcukor	97,0 mg
Poli(vinil-pirrolidon)	2,0 mg
Magnézium-sztearát	1,0 mg
	150,0 mg

Előállítás:

A granulátum elkészítése az előző példában leírtak szerint történik.

A drazsémag sulya: 150,0 mg

Előállítás:

A drazsémagot ismert módon cukorból és talkumból álló réteggel vonjuk be. A kész drazsét méregmentes ételfestékkel a kívánt színűre színezzük és méhviasszal polírozzuk.

47 .példa

Zselatin kapszula 5,0 mg hatóanyag tartalommal

Egy zselatin kapszula összetétele:

Hatóanyag	5,0 mg
Kukorica keményítő	40,0 mg
"Aerosil"	3,0 mg
Magnézium-sztearát	2,0 mg
	50,0 mg

Előállítás:

Az anyagokat homogenizáljuk és megfelelő méretű zselatin-kapszulába töltjük.

48.példa

Zselatin-kapszula a 25 mg hatóanyag tartalommal

Egy zselatin-kapszula összetétele:

Hatóanyag	25,0 mg
Kukorica keményítő	265,0 mg
"Aerosil"	6,0 mg
Magnézium-sztearát	4,0 mg
	300,0 mg

Előállítás:

Az anyagokat homogenizálás után a megfelelő méretű zselatin-kapszulába töltjük.

49. példa

Zselatin-kapszula 50,0 mg hatóanyag tartalommal

Egy zselatin-kapszula összetétele

Hatóanyag	50,0 mg
Laktóz	90,0 mg
"Aerosil"	6,0 mg
Magnézium-sztearát	4,0 mg
	150,0 mg

Előállítás:

Az anyagokat homogenizálás után megfelelő méretű kapszulába töltjük.

50. példa

Zselatin-kapszula 250,0 mg hatóanyag tartalommal

Egy zselatin-kapszula összetétele:

Hatóanyag	250,0 mg
Laktóz	148,0 mg
Magnézium-sztearát	2,0 mg
	400,0 mg

Előállítás:

Az anyagokat homogenizálás után a megfelelő méretű kapszulába töltjük.

51. példa

Injekció 25,0 mg hatóanyag tartalommal

Egy ampulla összetétele:

Hatóanyag	25,0 mg
Nátrium-klorid	5,0 mg
5 cm ³ kétszer desztillált vízben oldva.	

Előállítás:

A hatóanyagot és a nátrium-kloridot feloldjuk a megfelelő mennyiségű, injekció készítésére alkalmas, kétszer desztillált vízben. Az oldatot szűrés után ampullába töltjük és sterilizáljuk.

52 .példa

Injekció 50,0 mg hatóanyag tartalommal.

Egy ampulla összetétele:

Hatóanyag	50,0 mg
Nátrium-klorid	10,0 mg

Előállítás:

A szükséges mennyiségű kétszer desztillált vízben feloldjuk a hatóanyagot és a nátrium-kloridot steril körülmények között ampullába töltjük.

53 .példa

Kup 250 mg hatóanyag tartalommal

Egy kup összetétele:

Hatóanyag	250,0 mg
Zsirsav-glicerid	750,0 mg
	1000,0 mg

A zsirsav gliceridet megolvasztjuk és a hatóanyagot benne homogenizáljuk, majd formába öntjük. Egy kup: 1000,0 mg súlyu 250,0 mg hatóanyag tartalommal.

54 .példa

Csepp 5 % hatóanyag tartalommal.

Hatóanyag	50,0 mg
Szorbitol	340,0 mg

Polietylén-glikol	100,0 mg
Citromsav	1,0 mg
Nátrium-citrát	3,0 mg
Ionmentes víz	505,0 cm ³
Izesítő anyag	1,0 mg
	1000,0 mg

Előállítás:

A szorbitolt, a hatóanyagot, citromsavat és nátrium-citrátot polietilén -glikol vizes oldatában oldjuk és oldódás után hozzáadjuk az izesítő anyagot, majd szűrjük és csepp-adagoló üvegbe töltjük.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az (I) általános képletű triszubsztituált cikloalkán-származékok, savaddíciós sóik és kvaterner ammónium-származékaik, sztereo- és optikai izomerjeik és azok lehetséges keverékeinek előállítására,
- a képletben

R hidrogénatomot, C_{1-4} alkil- vagy hidroxilcsoportot képvisel,

R^1 jelentése C_{1-12} alkilcsoport,

R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy, C_{2-12} szénatomos alkenil-csoportot vagy C_{1-12} szénatomos alkil-csoportot jelent, mely utóbbi hidroxihelyettesítőt hordozhat, de R^2 és R^3 a közbezárt nitrogénatommal együtt 4-7 szénatomot tartalmazó gyűrűt is képviselhet, amelybe egy oxigén, kén vagy további nitrogénatom is beépülhet, és utóbbi fenil, benzil- vagy C_{1-4} szénatomos alkil-szubsztituenst is hordozhat,

R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogén-atomot vagy C_{1-4} alkoxics csoportot, vagy együttesen 3,4-metilén-dioxi-csoportot képvisel,

n 2 és 5 közötti egész szám,

A vegyértékvonalat vagy $-CH_2-$ csoportot jelent -

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

- a) valamely (II) általános képletű cikloalkán-származékot - a képletben R^1 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott és X oxigén- vagy kénatomot képvisel - valamely (III) általános képletű szubsztituált alkánnal - a képletben D H_2N-O csoportot jelent, R^6 - NR^2R^3 -csoportot

- képvisel, R és A jelentése a fent megadott -, vagy bázikus kondenzálószer jelenlétében annak savaddíciós sójával reagáltatunk; vagy
- b) azoknak a vegyületeknek előállítása céljából, amelyeknek (I) általános képletében R hidrogénatomot vagy C_{1-4} alkilcsoportot képvisel; vagy
- b₁) valamely (II) általános képletű cikloalkán-származékot - a képletben R^1 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott és $X = N-OH$ -csoportot képvisel - valamely (III) általános képletű szubsztituált alkánnal - a képletben D halogénatomot, R hidrogénatomot vagy C_{1-4} alkilcsoportot, $R^6 - NR^2R^3$ -csoportot képvisel és A jelentése a fent megadott -, reagáltatunk bázikus kondenzálószer jelenlétében; vagy
- b₂) valamely (II) általános képletű cikloalkán-származékot - a képletben R^1 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott és $X = N-OH$ -csoportot képvisel - valamely (III) általános képletű halogén-vegyülettel - a képletben D és R^6 egymástól függetlenül halogénatomot képvisel - reagáltatunk bázikus kondenzálószer jelenlétében, és a kapott halogén-vegyületet valamely (IV) általános képletű aminnal - a képletben R^2 , R^4 és R^7 jelentése a fent megadott - reagáltatjuk; vagy
- c) azoknak a vegyületeknek előállítása céljából, melyeknek (I) általános képletében R hidroxilcsoportot, A $-CH_2$ -csoportot képvisel és R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott, valamely (II) általános képletű cikloalkán-származékot - a képletben $X = N-OH$ -csoportot képvisel és R^1 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott - valamely (III) általános képletű halogén-vegyülettel - a képletben D halogénatomot és A R^6 és R együttesen $-CH_2-O$ -csoportot képvisel - reagáltatunk bázikus kondenzálószer jelenlétében, és a kapott (V) általános képletű epoxi-vegyületet - a képletben R^1 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott - valamely (IV) általános képletű aminnal - a képletben R^7 hidrogénatomot jelent, R^2 és R^3 jelentése a fent megadott - reagáltatjuk,

végül kívánt és lehetséges esetben az így kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá vagy kvaterner ammónium-származékká alakítjuk, vagy a só formájában kapott vegyületből a bázist felszabadítjuk és/vagy az optikailag aktív izomereket elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont a) változata szerinti eljárás,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

bázikus kondenzálószerként valamely szerves bázist, előnyösen piridint, piperidint vagy morfolint alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont a) változata vagy a 2. igénypont szerinti eljárás,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a reakciót inert oldószerben vagy oldószerkelegyen, célszerűen alifás alkoholban, piridinben vagy trietil-aminban, vagy ezek elegyében hajtjuk végre.

4. Az 1. igénypont b) vagy c) változata szerinti eljárás,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

bázikus kondenzálószerként alkálifémeket, alkálifém-amidokat, alkálifém-alkoholátokat, alkálifém-hidrideket vagy -hidroxidokat vagy ezek keverékeit alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont b) változata szerinti eljárás,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a reakciót inert oldószerben vagy oldószerkelegyen, célszerűen alifás vagy ciklusos éterben, aromás szénhidrogénben, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, dimetil-szulfoxidban vagy ezek elegyében hajtjuk végre.

6. Az 1. igénypont c) változata szerinti eljárás,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a (II) és (III) általános képletű vegyület reagáltatását relatíve inert

oldószerben, célszerűen vízben, alifás alkoholban, aromás

szénhidrogénben, alifás vagy ciklusos éterben vagy ezek elegyében hajtjuk végre.

7. Az 1. igénypont c) változata szerinti eljárás,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a (IV) általános képletű vegyület aminálását inert oldószerben, célszerűen

alifás alkoholban, acetonitrilben vagy valamely ciklusos éterben hajtjuk

vége.

8. Az 1. igénypont c) változata szerinti eljárás,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a (IV) általános képletű vegyület aminálását külön oldószer alkalmazása

nélkül, az amin feleslegében végezzük.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a reakciót szobahőmérséklet és az elegy forráspontja közötti

hőmérsékleten, célszerűen az elegy forráspontján hajtjuk végre.

10. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű

vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R és A jelentése az 1.

igénypontban megadott -, mint hatóanyagot inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverünk és a keveréket galenikus formára hozzuk.

11. (I) általános képletű bázisos éterek, sztereo- és optikai izomerjeik és azok lehetséges keverékei, savaddíciós sóik és kvaterner ammónium-származékaik.

12. A 11. igénypont szerinti vegyületek, amelyeknek (I) általános képletében R^1 C_{1-8} alkilcsoportot jelent, R^2 és R^3 egymástól függetlenül C_{1-4} alkilcsoportot képvisel, vagy R^2 és R^3 vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt 5 vagy 6-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben további nitrogénatomot tartalmazhat, és ez utóbbi benzil-helyettesítőt hordozhat, R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot vagy metoxycsoportot jelent, n jelentése 3 vagy 4, és A és R jelentése az 1. igénypontban megadott, sztereo és optikailag aktív izomerjeik és azok lehetséges keverékei, savaddíciós sóik és kvaterner ammónium-származékaik.

13. Az alábbi 11. igénypont szerinti vegyületek:

(R,S)-6-(E)-(4-fluorfenil-metilén)-2-pentil-1-(E)-[2-(fenil-metil-1-piperazinil)-etoxi-imino]-ciklohexán,

(R,S)-2-propil-7-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-1-(E)-[2-hidroxi-3-(N-pirrolidinil)-propoxi-imino]-cikloheptén,

(R,S)-6-(E)-(4-fluór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-[3-(dimetil-amino)-2-metil-propoxi-imino]-ciklohexán,

(R,S)-6-(E)-(2-metoxi-fenil-metilén)-2-hexil-1-(E)-[2-(dietyl-amino)-etoxi-
-imino]-ciklohexán,

(R,S)-6-(E)-(4-fluór-fenil-metilén)-2-heptil-1-(E)-[2-(dimetil-amino)-etoxi-
-imino]-ciklohexán,

(R,S)-7-(E)-(4-klór-fenil-metilén)-2-propil-1-(E)-[(dietyl-amino)-etoxi-imino]-
-cikloheptén,

(R,S)-6-(E)-(3,4-diklór-fenil-metilén)-2-metil-1-(E)-[2-(dietyl-amino)-etoxi-
-imino]-ciklohexán,

sztereo és optikailag aktív izomerjeik és azok lehetséges keverékei,
savaddíciós sóik és kvaterner ammónium-származékaik.

14. Gyógyászati készítmény,

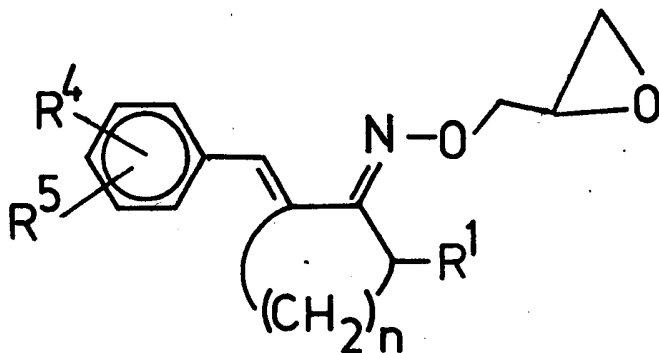
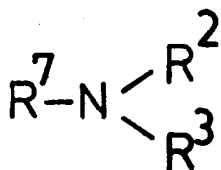
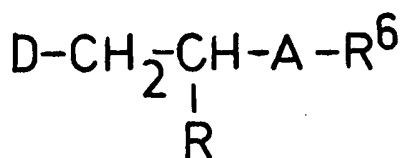
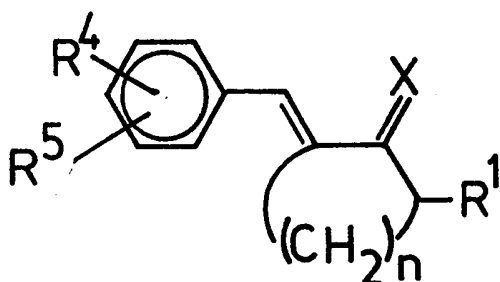
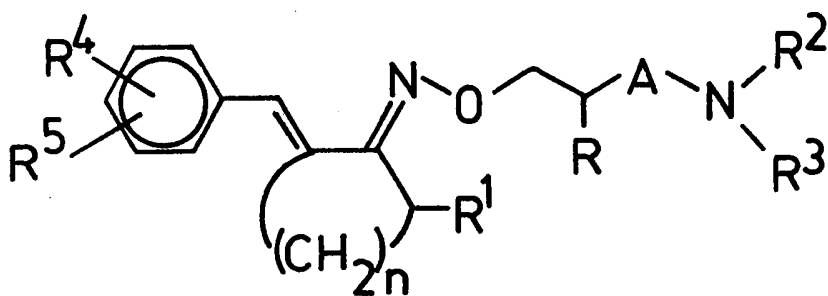
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

hatóanyagként valamely 11. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászati-
lag alkalmas inert, szilárd vagy folyékony hordozóanyagot tartalmaz.

OK

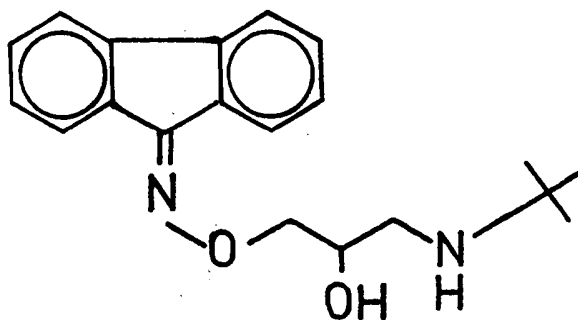

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

3 lap rafe
Siemon

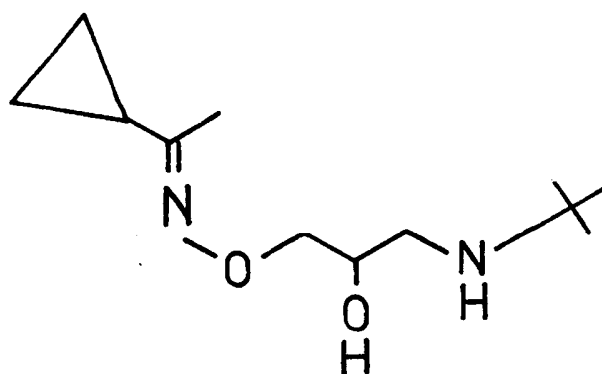


EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

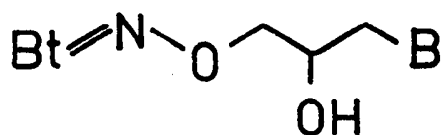
OK ✓



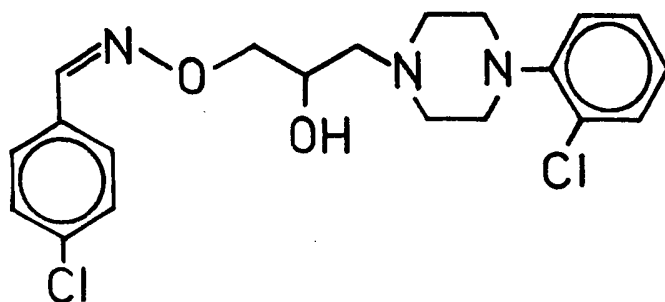
VI.



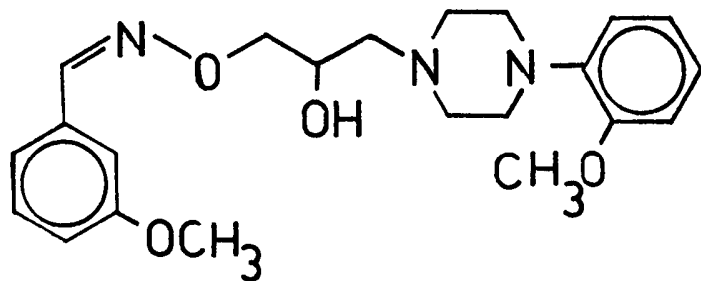
VII.



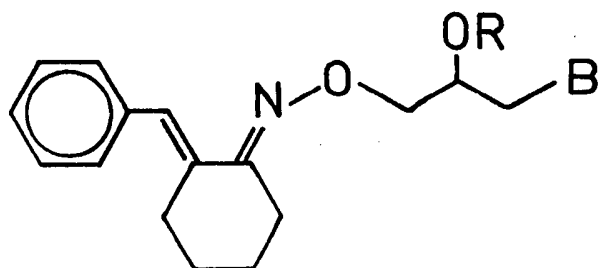
VIII.



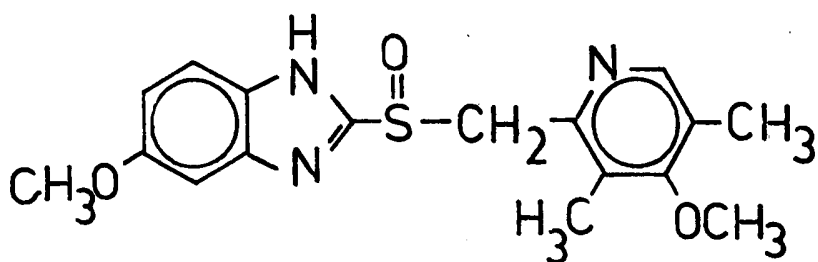
IX.



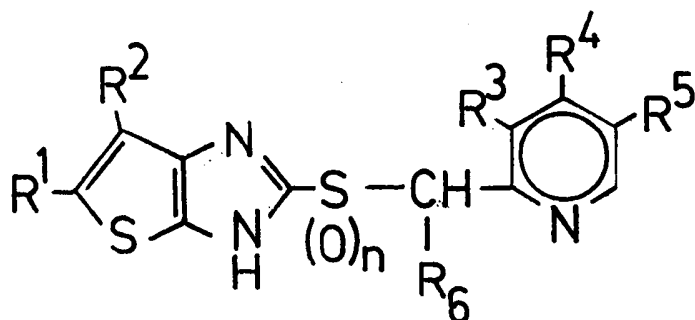
X.



XI.



XII.



XIII.