

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

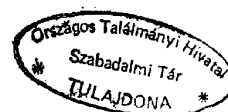
(11) (13)

190 899 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
C 07 D 417/04
A 61 K 31/425

(21) (1581/83) (22) A bejelentés napja: 83. 05. 06
A bejelentés elsőbbsége:
(33) US
(32) 82. 05. 10.
(31) (376,486)

(41) (42) Közzététel napja: 84. 04. 30.
(45) A leírás megjelent: 90. 01. 31.



Feltaláló(k): (72)

Lamattina John Lawrence, vegyész, Ledyard, Lipinski Christopher
Andrew, vegyész, Waterford, US

Szabadalmas: (73)

Pfizer Inc., New York, US

(54) ELJÁRÁS 2-GUANIDINO-4-(2-SZUBSZTITUÁLT-AMIN-4-IMIDAZOLIL)-TIAZOLOK ÉS AZ ÚJ VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerint ismert és új (III) általános képletű és 2-guanidino-4-(2-szubsztituált-amin-4-imidazolil)-tiazolokat állítunk elő új eljárással, mely új eljárással ismert fekélyellenes hatású 2-guanidino-4-

(2-szubsztituált amino-4-imidazolil)-tiazolokat is előnyösen előállíthatunk.

A találmány szerint előállított új vegyületek alkalmasak emlősök fekélyének kezelésére.

A találmány tárgya új eljárás 2-guanidino-4-(2-szubsztituált amino-4-imidazolil)-tiazolok és a vegyületek szűkebb körét tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerinti új eljárás a vegyületek rövidebb szénláncú ismert homológjainak és új vegyületek előállítására is szolgál. A fenti vegyületek antiszekréciós hatású szerek, továbbá hisztamin- H_2 antagonisták és/vagy az etanol által előidézett gyomorfekélyesedést gátolják patkányon és így a peptikus fekélyek kezelésére és megelőzésére is alkalmasak.

A peptikus fekélyeken értjük a krónikus gyomorsav és nyombélfekélyeket. Ezeknek a fekélyeknek a gyógyítására az állapot súlyosságától függően különböző kezelési módok ismeretesek, mint pl. diétás intézkedések, gyógyszerterápia vagy sebészet. Különösen értékes gyógyszerek a gyomorsav túltengés kezelésénél és a peptikus fekélyeknél a hisztamin- H_2 receptor antagonisták, melyek blokkolják a H_2 receptor támadási helyeken az állat testében a fiziológiai ható hisztamin és ezáltal a gyomorsavválasztást gátolják. A találmány szerint előállított vegyületek patkányon gátolják az etanollal előidézett fekélyeket és emiatt az új vegyületek a gyomorfekélyek gátlásában klinikai értékkel rendelkeznek.

Az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknél R^1 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, 7–10 szénatomos fenilalkilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben klór-, bróm- vagy fluoratómmal, 1–3 szénatomos alkil- vagy 1–3 szénatomos alkoxycsoporttal lehet helyettesítve már leírták fekélyellenes szerekként, melyek antiszekréciós és hisztamin- H_2 antagonista hatásukkal tűntek ki. (LaMattine és Lipinski, 196 231 és 293 574 alapszámú Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi bejelentések.)

A találmány szerinti új eljárás előnyös az olyan (I) általános képletű vegyületek előállításánál, ahol az R^1 jelentése 3–6 szénatomos alkil- vagy 7–10 szénatomos fenil-alkilcsoport. A találmány szerinti eljárás továbbá a (II) általános képletű, szerkezetileg rokon vegyületek előállítására is alkalmas, mely vegyületeket a fent említett Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi leírások szerinti eljárásokkal nem lehetett előállítani.

Azt találtuk, hogy egy primer vagy szekunder, amin (IV) általános képletű 2-amino-5-acetil-oxazolal reagálva (V) általános képletű 2-(szubsztituált amino)-5-acetil-imidazol-intermediert képez. Ilyen reakciót korábban nem figyeltek meg. A 2-metiloxazol-4-karbonsav gyűrűs oxigénjét NH-val vagy NC_6H_5 -tel helyettesítették hasonló körülmények között, dekarboxilezés közben. (Cornforth and Cornforth, J. Chem. Soc. 1947: 96–102.)

A találmány szerint (III) általános képletű 2-guanidino-4-(2-amino-4-imidazolil)-tiazolokat és savaddíciós sóit állítjuk elő – ahol

R^1 jelentése $-NHR^2$ vagy $-NR^2R^3$; jelentése 1–12 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 6–10 szénatomos piridilalkil- vagy 7–12 szénatomos fenilalkilcsoport, amely adott esetben a fenilgyűrűn klór-, vagy bróm-, vagy fluoratómmal vagy trifluorometilcsoporttal szubsztituált és

R^2 vagy R^3 egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

R^2 és R^3 a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódik, pirrolidin, piperidin, perhidro-1H-azepin vagy morfolingyűrűt képez.

Másrészt, a találmány szerint (II) általános képletű új a (III) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező 2-guanidino-4-(2-amino-4-imidazolil)-tiazolokat állítunk elő, ahol

R jelentése $-NHR^1$ vagy $-NR^2R^3$; R^1 jelentése 7–12 szénatomos alkil-, 6–10 szénatomos piridilalkil- vagy 11–12 szénatomos fenilalkil-csoport, mely adott esetben a fenilcsoporton klór-, vagy fluor- vagy bróm-atommal vagy trifluorometilcsoporttal szubsztituált,

R^2 és R^3 1–4 szénatomos alkilcsoport, R^2 és R^3 a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódnak, pirrolidin, piperidin, perhidro-1H-azepin vagy morfolingyűrűt képeznek és előállítjuk a vegyületek gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóit is.

A fent említett csoportokban a szénlánc egyenes vagy elágazó lehet és a szubsztituált csoportok, mint pl. a fenilcsoport, helyettesíthető a szénlánc bármelyik szénatomján. Gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sók azok, amelyeket egy vagy több ekvivalens savval képezünk. A megfelelő savak pl. a sósav, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav, metánszulfonsav, para-toluolszulfonsav, maleinsav, fumársav, borostyánkősav, citromsav stb. Az ilyen sók listáját tartalmazza Berge *et al* J. Pharm. Sci 66: 1–19, 1977.

Antiszekréciós hatásuk, hisztamin- H_2 antagonista hatásuk és/vagy etanol-indukálta fekélygátló hatásuk következtében az alábbi (II) általános képletű vegyületek a legelőnyösebbek:

1. ahol R jelentése NHR^1 és R^1 jelentése 7–12 szénatomos alkilcsoport, különösen előnyös, ha R^1 $n-C_7H_{15}$, $n-C_8H_{17}$ és $n-C_9H_{19}$,
2. ha R jelentése NHR^1 és R^1 jelentése 6–10 szénatomos piridil-alkilcsoport, és R^1 előnyösen 2-(2-piridil)-etilcsoportot jelent;
3. ha R jelentése NHR^1 és R^1 11–12 szénatomos fenilalkilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben helyettesített és R^1 előnyösen 5-fenil-1-pentilcsoportot jelent és
4. ha R jelentése NR^2R^3 , akkor előnyösen piperidinocsoportot jelent.

A találmány kiterjed továbbá a (II) általános képletű vegyületet hatóanyagként tartalmazó gyomorfekélyellenes gyógyászati készítmények előállítására is.

A (III) általános képletű terméket előnyösen monohidrobromidsó formájában izoláljuk a reakcióelegyből, melyet kívánt esetben szabad bázissá alakíthatunk, vagy pedig gyógyászatiilag elfogadható sóvá alakítjuk, pl. dihidrokloriddá. A találmány kiterjed a (III) általános képletű vegyületek monohidrobromid sóinak előállítására, mely utóbbi sók különös előnnyel rendelkeznek a (III) általános képletű vegyületek kezdeti izolálása szempontjából.

A különösen hatásos antiszekréciós hisztamin- H_2 antagonista és etanol indukált fekélygátló hatásuk miatt R^1 előnyös jelentései a következők:

1. ha R^1 NHR^2 -t jelent és R^2 1–12 szénatomos alkil-

- csoport, akkor R^5 előnyösen $n-C_6H_{13}$, $n-C_7H_{16}$, $n-C_8H_{17}$ és $n-C_9H_{19}$;
2. ha R^4 NHR^5 és R^5 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport, akkor R^5 jelentése ciklopropilcsoport;
 3. ha R^4 jelentése NHR^5 és R^5 6–10 szénatomos piri-
dilkilcsoport, akkor R^5 előnyösen 2-(2-piridil)-
etilcsoportot jelent;
 4. ha R^4 jelentése NHR^5 és R^5 jelentése 7–12 szén-
atomos fenilalkilcsoport, amely adott esetben a
fenilcsoporton szubsztituált, akkor R^5 előnyösen
2-(p-klór-fenil)-etil-, 3-fenil-1-propil-, 4-fenil-1-
butil- vagy 5-fenil-1-pentilcsoportot jelent;
 5. ha R^4 jelentése NR^3 , akkor előnyös a piperidi-
nocsoport.

A (III) általános képletű vegyületeket a fenti ké-
miai lépésekkel állíthatjuk elő:

(IV) $\rightarrow$ (V) $\rightarrow$ (VI) $\rightarrow$ (III).

Az első lépést, azaz a (IV) általános képletű vegyü-
letek (V) általános képletű vegyületekké alakítását
vizes oldószerben az amin reagens feleslegének je-
lenlétében végezzük. Ha a reakciókörülmények kö-
zött a reagens oldódnak, akkor előnyösen csak víz-
et használunk oldószerként. Ha a reakciókörülmé-
nyek között az oldódás nem teljes, akkor hozzá-
adunk poláros vízzel elegyedő inert szerves oldó-
szert. Inert oldószeren olyan oldószert értünk, amely
nem reagál a reagenssel, a közbelső termékekkel
vagy a termékekkel oly módon, hogy a kívánt termék
termelése csökkenne. Előnyösen étereket, pl. tetra-
hidrofuran vagy rövidszénláncú előnyösen elágazó
láncú alkoholokat használunk. Előnyös szerves oldó-
szerként az oldékonyság fokozására izopropanolt
használunk. A reakciót könnyen nyomon követhet-
jük vékonyréteg-kromatográfián, pl. szilikagél le-
mezekkel és eluálószerként 1–10% metanolt tartal-
mazó kloroformot használunk. A reakciót általában
addig folytatjuk, amíg a vékonyréteg-kromatográfiás
analízis már nem mutat ki amino-oxazolt és ezáltal
egyszerűsödik a tiszta intermediér izolálása. A reak-
ciót széles hőmérsékleti intervallumon belül végez-
hetjük 50–150 °C között és szükség esetén nyomás
alatt. A reakciót a reakcióelegy visszafolyatási hő-
mérsékletén 50–100 °C között is végezhetjük, a vizes
amin vagy a vizes amin és szerves oldószert elegyének
forráspontjától függően. Az (V) általános képletű in-
termediereket rendszerint bepárlással izoláljuk és
oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Kívánt esetben
a terméket szerves oldószerből, pl. acetonitrilből, to-
luolból vagy ciklohexánból kristályosítva tisztíthat-
juk.

A második lépést az (V) általános képletű vegyü-
letek (VI) általános képletű vegyületekké való alakítá-
sát úgy végezhetjük, hogy a (V) általános képletű ve-
gyületekben a metilcsoportot, melyet karbonilcso-
porttal aktiválunk, savkatalizáltan brómozunk. A re-
akció során számos brómozószer használhatunk,
előnyösen azonban maga a bróm a legmegfelelőbb.
Előnyös savként, amely oldószerként is szolgálhat,
koncentrált hidrogénbromidot használunk. A (VI)
általános képletű közbelső terméket könnyen izolál-
hatjuk bepárlással és vizes bázissal történő semle-
gítéssel vízben oldhatatlan szabad bázis formájában.

A 3. lépés szerint a (VI) általános képletű vegyü-
letekből (III) általános képletű vegyületet állítunk elő
oly módon, hogy a (VI) általános képletű vegyületet

1 m-olekvivalens amidinotikarbamidval kondenzál-
juk. A reakciót inert szerves oldószerben, pl. tetra-
hidrofuranban, rövidszénláncú alkoholban, etanol-
ban vagy izopropanolban vagy rövidszénláncú keton-
ban pl. acetonban vagy metiletilketonban végezzük.
Acetont használunk előnyösen oldószerként, mert
ebből az oldószerből a termék monohidrobromid só
formájában könnyen kiválik és így könnyen kinyer-
hető jó termeléssel egyszerű szűrés segítségével.
A hidrobromid sót szabad bázissá alakítjuk semle-
gítéssel vagy extrahálási módszerekkel. Más gyógyá-
szatilag elfogadható sók előállítására céljából a szabad
bázist szerves oldószerben feloldjuk és egy vagy leg-
alább két ekvivalens savat adunk hozzá. A sót szűrés-
sel, koncentrállással vagy kicsapószer hozzáadásával
nyerjük ki, vagy ezeket a lépéseket kombinálhatjuk.
Az előnyös só a dihidroklorid, melyet a szabad bázis
metanolos oldatából könnyen kicsaphatunk, ha az ol-
daton keresztül vízmentes sósavgázt diffundálta-
tunk.

A jelen eljárásához szükséges 5-acetil-2-amino-oxa-
zol ismert vegyület. (Kochetikov *et al.*, Chemical
Abstracts 54: 14230h [1960.]) Alább következik egy
előnyös előállítási mód. A találmány előállításához
szintén szükséges amidinotikarbamid és az aminok
kereskedelemben hozzáférhető termékek vagy iro-
dalomból ismert eljárásokkal állíthatók elő. Így pl. a
2-aminoheptánt 2-heptanonból állíthatjuk elő az
oxim redukciójával, redukatív aminálással vagy Leu-
kart-féle reakcióval. Rohrmann és Schonle, J. Am.
Chem. Soc. 70: 2811 (1948); a 2-metil-1-amino-ciklo-
hexánt 2-metilciklohexán 2-metil-1-amino-ciklohe-
xán Hoffmann-féle lebontásával állíthatjuk elő.
(Gutt. Ber. 40: 2061 [1907]), az N-etil-2-fenil-2-pro-
pilamint redukatív aminálással állíthatjuk elő Wood-
ruff *et al.* és Rársai J. Am. Chem. Soc. 62: 922 (1940); és
a 2-(3-piridil)-2-propilamint Leukart-féle redukció-
val állíthatjuk elő (lásd Burger és Walters, *ibid* 72:
1988 [1950]).

A (III) általános képletű vegyületek fekélyellenes
gyógyászati hatását antiszekréciós hisztamin- H_2 an-
tagonista és/vagy etanolindukált fekélygátló hatásá-
val bizonyítottuk patkányon, ahogy az az alábbi pél-
dákban kitűnik. Az emlősökön előzetes gyomorfekély-
gátló hatás illusztrálására a találmány szerint előállí-
tott termékeket különböző adagolási módon juttat-
tuk az emlősöknek, pl. orálisan vagy parenterálisan.
A vegyületeket előnyösen orálisan adagoltuk. Áltá-
lában 0,1–20 mg/testsúly kg dózisokban adagoltuk
orálisan, előnyösen 0,2–2,5 mg/kg naponta egyszeri
vagy osztott dózisokban. Ha parenterális adagolásra
van szükség, akkor a vegyületeket 0,1–1,0 mg/test-
súly kg össznapi dózisban adagolhatjuk, ez azonban
az orvos belátása szerint változhat: attól függően,
hogy a kezelendő beteg állapota milyen, és, hogy me-
lyik hatóanyagot használjuk. A hatóanyagot önma-
gában vagy gyógyászatilag elfogadható hordozókkal
vagy hígítókkal kombinálhatjuk egyszeri vagy több-
szöri dózisokban. Gyógyászatilag megfelelő hordo-
zóként használhatunk inert hígítókat vagy töltőanya-
gokat, steril vizes oldatokat és különböző szerves ol-
dószereket. Ha a (II) általános képletű új vegyülete-
ket és sóikat és gyógyászatilag elfogadható hordozó-
kat összekeverjük, akkor a kapott gyógyszerkészít-
ményeket különböző dózisformákban adagolhatjuk,

pl. tabletta, por, kapszula, cukorka, szirup stb. formájában. A gyógyszerkészítményeket kívánt esetben kiegészíthetjük további komponensekkel is, pl. ízesítők, kötőanyagok, segédanyagok stb. Orális adagolásra a különböző segédanyagok között a tabletták tartalmazhatnak nátriumcitrátot, különböző szétesést elősegítő szerekkel együtt, pl. keményítőt, alginátot és bizonyos szilikátkomplexeket, kötőanyagokat pl. polivinilpirrolidont, szacharózt, zselatint és gumiarábikumot. Tartalmazhatnak pl. csúszást elősegítő szereket, pl. magnéziumsztearátot, nátriumlauryl-szulfátot és talkumot tablettázási célokra. Hasonló típusú szilárd készítmények tartalmazhatnak töltőanyagokat, lágy és kemény zselatin-kapszulákban is, ilyenek pl. a laktóz, tejcukor, vagy nagy molekulású polietilén-glikolok. Ha orális adagolás céljából vizes szuszpenziókat vagy elixíreket használunk, akkor a hatóanyagot összekeverhetjük különböző édesítő vagy ízesítőszerekkel, színezővel vagy festékekkel és kívánt esetben emulgálószerekkel vagy szuszpendálószerekkel, továbbá hígítókval, pl. vízzel, etanollal, propilén-glikollal, glicerinnel, vagy ezek elegyével.

A találmány szerint előállított termékeket előnyösen orálisan egységdózis formájában adagoljuk, azaz egy fizikailag elkülöníthető dózisegységben, amely megfelelő mennyiségű hatóanyagot és gyógyászati lag elfogadható hordozót vagy hígítót tartalmaz. Ilyen egységdózis formák lehetnek az 5–1000 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták vagy kapszulák, melyek hatóanyagként 10–90% (III) általános képletű vegyületet tartalmaznak a dózisegység összsúlyára vonatkoztatva.

Parenterális adagolásnál a (III) általános képletű vegyületeket oldatok vagy szuszpenziók formájában adagoljuk steril vizes oldatban, pl. vizes propilén-glikolt, nátrium-kloridot, dextrózt vagy nátriumhidrogénkarbonát oldatot használhatunk. Kívánt esetben ezeket a dózisformákat pufferezhetjük. Parenterális adagolásra a megfelelő steril folyadékok előállítását szakember ismeri.

A találmány további részleteit a következő példákval szemléltetjük.

1. példa

5-Acetil-2-amino-oxazol (IV)

- 5 132,3 g (0,80 mól) 2-bróm-1-hidroxi-3-oxo-1-bután, 120,1 g (2,0 mól) karbamid és 1,85 l acetont elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük egy óra hosszát. Az elegyet koncentrálnak és az olajos maradékot 60 ml vízben feloldjuk, majd koncentrált ammóniumhidroxiddal meglúgosítjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten fél óra hosszát állni hagyjuk, közben csapadék keletkezik. Elkülönítjük és vákuumban szárítjuk. 61,1 g nyers terméket kapunk. A szűrletet ismét koncentrálnak, az olajos maradékot 50 ml vízben felvesszük és koncentrált ammóniumhidroxiddal meglúgosítjuk. Egy éjszakán keresztül állni hagyjuk és így egy második nyers terméket kapunk, amelyből 17,6 g-ot izolálunk. Mindkét terméket összeöntjük és metanolból átkristályosítjuk. 50,3 g (50%) 5-acetil-2-amino-oxazolt kapunk. Olvadáspont 214–215°.

2. példa

Az (V) általános képletű 2-szubstituírt-amino-5-acetil-imidazolok általános előállítási módja

- 25 2,0 g (16 mmól) 5-acetil-2-amino-oxazol, 20 ml megfelelő amin és 30 ml víz elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük 3–96 órán keresztül (néhány lipofil amin esetében szükség esetén izopropanolt adunk hozzá, hogy homogén reakcióelegyet kapjunk). Az elegyet koncentrálnak (szükség esetén desztilláljuk, hogy eltávolítsuk az amin valamennyi nyomát) majd a maradékot 60 g szilikagélen kromatografáljuk és eluálószerként etilacetát és hexán 4:1 arányú elegyét használjuk. Amikor az összes kevésbé poláros anyagot (pirimidin melléktermék) eluáltuk, akkor az oszlopot kloroform és metanol 19:1 arányú elegyével eluáljuk, hogy a polárosabb imidazol terméket kinyerjük. Megfelelő oldószerből átkristályosítva analitikailag tiszta imidazolt kapunk. Így módon a következő 2-szubstituírt-amino-5-acetilimidazolekat állíthatjuk elő:

	Szubstituírt aminocsoport (R')	Reakció-idő óra	Termelés (IV) → (V)	Op.	Átkristályosítási oldószer
5	CH ₃ NH-	16	52%	195–196°	CH ₃ CN
	C ₂ H ₅ NH-	4	52%	198–200°	CH ₃ CN
	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	18	43%	215–216°	CH ₃ CN
	CH ₃ (CH ₂) ₃ NH-	24	58%	175–177°	CH ₃ CN
	CH ₃ (CH ₂) ₄ NH-	3	23%	168–170°	CH ₃ CN
10	CH ₃ (CH ₂) ₅ NH-	4	43%	161–162°	CH ₃ CN
	CH ₃ (CH ₂) ₆ NH-	20	39%	155–156°	CHCl ₃
	CH ₃ (CH ₂) ₇ NH-	20	58%	145–148°	toluene
	CH ₃ (CH ₂) ₈ NH-	20	39%	145–146°	toluene
	CH ₃ (CH ₂) ₉ NH-	20	81%	140–142°	ciklohexián
15	(CH ₃) ₂ CHNH-	96	38%	214–215°	CH ₃ CN
	C ₂ H ₅ (CH ₃)CHNH-	60	27%	194–196°	CH ₃ CN
	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ NH-	6	58%	188–190°	CH ₃ CN
	ciklopropil-amino	22	37%	138–140°	CH ₃ CN
	ciklopentil-amino	5	33%	229–232°	CH ₃ CN
20	ciklohexil-amino	24	44%	249–251°	CH ₃ CN
	C ₆ H ₅ CH ₂ NH-	3	43%	200–202°	CH ₃ CN
	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ NH-	7	35%	193–194°	CH ₃ CN
	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ NH-	9	33%	185–186°	CH ₃ CN
	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₄ NH-	23	58%	170–173°	CH ₃ CN
	2-(4-piridil)etil-amino	3	41%	232–234°	CH ₃ CN

	Subsztituált aminocsoport (R ⁴)	Reakció- idő óra	Termelés (% V) → (V)	Op.	Átkristályosítási oldószer
25	2-(2-piridil)etil-amino	4	47%	171–174°	CH ₃ CN
	4-klór-fenetil-amino	4	30%	213–214°	CH ₃ CN
	(CH ₃) ₂ N-	4	45%	181–183°	toluen
	C ₂ H ₅ (CH ₃)N-	6	50%	127–128°	ciklohexan
	(C ₂ H ₅) ₂ N-	96	23%	103–104°	hexan
30	morfolino	4	46%	220–222°	CH ₃ CN
	pirrolidino	2	48%	230–232°	CH ₃ CN
	piperidino	5	32%	133–135°	ciklohexan

3. példa

A (VI) általános képletű 2-szubsztituált amino-5-(2-brómacetil)-imidazolak általános előállítása

1 g keton 25 ml koncentrált hidrogénbromiddal készített oldatát szobahőmérsékleten keverjük és 2 perc alatt hozzásepegtetünk bróm 5 mól %-os feleslegét. Az elegyet 80° külső hőmérsékleten egy óra hosszat melegítjük, ezalatt a bróm színe eltűnik. Az elegyet lehűtjük, majd koncentrálljuk. A maradékot telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal eldörzsöljük és a képződött csapadékot a bázikus közegből izoláljuk, vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk és így a következő 2-amino-5-(2-brómacetil)-imidazolokat kapjuk szilárd termék formájában, melyeket NMR spektroszkópiával DMSO-d₆-ban analizálunk a következő adatokat kapjuk:

Subsztituált aminocsoport (R ⁴)	Ter- melés (V→VI)	nmr (delta, ppm)
CH ₃ CH-	70%	7.73 (s, 1H), 6.47 (b, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.78 (d, 3H)
C ₂ H ₅ NH-	74%	7.73 (s, 1H), 6.52 (b, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.24 (p, 2H), 1.10 (t, 3H)
CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	77%	7.69 (s, 1H), 6.55 (b, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.15 (q, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.87 (t, 3H)
CH ₃ (CH ₂) ₃ NH-	91%	7.88 (s, 1H), 7.0 (b, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 0.87 (t, 3H)
CH ₃ (CH ₂) ₄ NH-	85%	7.67 (s, 1H), 6.5 (b, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.38 (m, 6H), 0.91 (t, 3H)
CH ₃ (CH ₂) ₅ NH-	75%	7.65 (s, 1H), 6.5 (b, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.17 (m, 2H), 1.31 (m, 8H), 0.83 (t, 3H)
CH ₃ (CH ₂) ₆ NH-	97%	8.23 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.21 (bs, 10H), 0.80 (t, 3H)
CH ₃ (CH ₂) ₇ NH-	98%	8.22 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.22 (bs, 12H), 0.84 (t, 3H)
CH ₃ (CH ₂) ₈ NH-	90%	8.23 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 1.27 (bs, 14H), 0.80 (t, 3H)
CH ₃ (CH ₂) ₉ NH-	99%	8.06 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.20 (b, 2H), 1.26 (bs, 16H), 0.80 (t, 3H)
(CH ₃) ₂ CHNH-	63%	7.75 (s, 1H), 6.43 (bd, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 1.19 (d, 6H)
C ₂ H ₅ (CH ₃)CHNH-	60%	7.50 (s, 1H), 5.4 (b, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.12 (d, 3H), 0.90 (t, 3H)
(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ NH-	80%	7.87 (s, 1H), 6.9 (b, 1H),

Subsztituált aminocsoport (R ⁴)	Ter- melés (V→VI)	nmr (delta, ppm)
15		4.42 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.9–1.3 (m, 3H), 0.92 (d, 6H)
ciklopropil-amino	45%	7.94 (s, 1H), 5.4 (b, 1H), 4.47 (s, 2H), 0.9–0.4 (b, 5H)
20		7.97 (s, 1H), 7.0 (b, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.1 (b, 1H), 2.0–1.4 (b, 8H)
ciklopentil-amino	81%	7.87 (s, 1H), 6.9 (b, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.5 (b, 1H), 2.0–1.0 (m, 10H)
25		7.95 (s, 1H), 7.8 (b, 1H), 7.15 (s, 5H), 4.5 (s, and d, 4H)
C ₆ H ₅ CH ₂ NH-	92%	7.73 (s, 1H), 7.23 (s, 5H), 6.53 (b, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.80 (t, 2H)
C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ NH-	84%	7.67 (s, 1H), 7.20 (s, 5H), 6.64 (b, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.83 (m, 2H)
30		7.79 (s, 1H), 7.37 (s, 5H), 6.77 (b, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.33 (m, 2H), 1.9–1.6 (m, 6H)
C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ NH-	75%	8.45 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.6 (b, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.85 (t, 2H)
35		8.43 (d, 1H), 7.95–7.6 (s and m, 2H), 7.4–7.2 (m, 2H), 6.75 (b, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.97 (t, 2H)
2-(2-piridil)-etil- -amino	91%	7.76 (s, 1H), 7.27 (s, 5H), 6.73 (b, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.77 (t, 2H)
40		[CDCl ₃]–7.64 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.20 (s, 6H)
2-(2-piridil)-etil- -amino	94%	7.63 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.29 (q, 2H), 2.86 (s, 3H), 0.93 (t, 3H)
4-klór-fenetil- -amino	100%	7.87 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.50 (q, 4H), 1.13 (t, 6H)
45		7.83 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.0–3.3 (m, 8H)
(CH ₃) ₂ N-	52%	7.81 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 1.89 (m, 4H)
(C ₂ H ₅)CH ₂ N-	60%	7.70 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.3 (b, 4H), 1.4 (b, 6H)
50		
(C ₂ H ₅) ₂ N-	62%	
morfolino	100%	
55		
pirrolidino	47%	
piperidino	71%	

4. példa

A (III) általános képletű 2-guanidino-4-(2-szubsztituált amino-4-imidazolil)-tiazol hidrobromidok általános előállítási módja

1 g előző példa szerint kapott brómacetilimidazol ekvimoláris mennyiségű amidino-tiokarbamid és 50 ml acetonelegyet egy óra hosszat melegítjük visszafolyatató hűtő alatt, ezalatt a termék monohidrobrom-

mid só formájában válik ki. A szilárd terméket elkülönítjük, acetonnal mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Ezután az 5. példában leírt módon dihidroklorid sóvá alakítjuk.

5. példa

A (III) általános képletű 2-guanidino-4-(2-szubsztituált-amino-4-imidazolil)-tiazol dihidrokloridok előállításának módszere

A hidrobromid sőt 50 ml telített nátriumhidrogén-

5

karbonát oldatban keverjük 15–30 percig. A szilárd terméket most szabad bázis formájában izoláljuk, vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Ezt a szilárd terméket minimális mennyiségű metanolban felvesszük. A metanosos oldatot sósavgázzal telítjük, majd lassan éterrel hígítjuk. A kapott csapadékot éterrel elkülönítjük, éterrel mossuk, majd vákuumban szárítva a dihidroklorid sőt kapjuk, melyet mikroanalízisnek és/vagy NMR elemzésnek vetjük alá.

Szám	Szubsztituált amino-csoport (R^1)	Termelés* (VI) → (III)	Op	Mikroanalízis/nmr
a	CH_3NH-	74%	> 280°	Analízis az alábbi képlet alapján: $C_8H_{11}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$: számított: C 29.27; H, 4.60; N, 29.87; s; 9.77. talált C, 29.21; H, 4.14; N, 29.33; S, 9.17
b	C_2H_5NH-	80%	275°	Analízis az alábbi képlet alapján: $C_9H_{13}N_7S \cdot 2HCl$: számított: C, 33.34; H, 4.66; N, 30.24; S, 9.89 talált C, 32.93; H, 5.11; N, 29.39; S, 9.64
c	$CH_3(CH_2)_2NH-$	59%	227–225°	Analízis az alábbi képlet alapján: $C_{10}H_{15}N_7S \cdot 2HCl$: számított: C, 35.30; H, 5.07; N, 28.99; S, 9.48. talált C, 35.28; H, 5.14; N, 28.37; S, 9.42
d	$CH_3(CH_2)_3NH-$	63%	240°	Analízis az alábbi képlet alapján: $C_{11}H_{17}N_7S \cdot 2HCl$: számított: C, 37.50; H, 5.43; N, 27.83; S, 9.10. talált C, 37.44; H, 5.48; N, 26.53; S, 8.34
e	$CH_3(CH_2)_4NH-$	40%	212–214°	Analízis az alábbi képlet alapján: $C_{12}H_{19}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$: számított: C, 37.49; H, 6.03; N, 25.51; S, 8.34. talált C, 37.71; H, 5.71; N, 23.86; S, 7.80
f	$CH_3(CH_2)_5NH-$	36%	>280°	Analízis a köv. képlet alapján: $C_{13}H_{21}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$: számított: C, 39.20; H, 6.33; N, 24.61; S, 8.05 talált: C, 39.84; H, 5.86; N, 24.60; S, 8.19
g	$CH_3(CH_2)_6NH-$	23%	>275°	Analízis a köv. képlet alapján: $C_{14}H_{23}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$: számított: C, 40.78 talált: C, 40.27; 23.78; S, 7.78 talált: C, 40.27; H, 6.13; N, 23.20; S, 7.72
h	$CH_3(CH_2)_7NH-$	55%	>275°	nmr (DMSO- d_6), delta (ppm): 8.47 (b, 4H); 8.09 (b, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 3.50 (b, 2H); 1.9–1.1 (b, 12H); 0.92 (t, 3H)
i	$CH_3(CH_2)_8NH-$	43%	> 275	Analízis a következő képlet alapján: $C_{16}H_{25}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$: számított: C, 43.63; H, 7.09; N, 22.26; S, 7.28. talált C, 43.73; H, 6.48; N, 21.60; S, 7.04

A 4 374 843 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közölt módszer termelési értékei:

$R^1 = CH_3NH-$	10%
$R^1 = C_2H_5NH-$	10%
$R^1 = n-C_3H_7NH-$	7%
$R^1 = n-C_4H_9NH-$	10%

Szám	Szubsztituált amino-csoport (R ¹)	Termelés* (VI)→ (III)	Op.	Mikroanalízis/nmr
j	CH ₃ (CH ₂) ₉ NH-	9%	>275°	nmr (DMSO-d ₆), delta (ppm): 8.47 (b, 4H); 8.06 (b, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 3.46 (b, 2H); 1.9–1.1 (b, 16H); 0.90 (t, 3H)
k	(CH ₃) ₂ CHNH-	42%	207–210°	nmr (DMSO-d ₆), delta (ppm): 8.38 (b, 4H); 8.00 (b, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 3.9 (b, 1H); 1.26 (d, 6H)
l	C ₂ H ₅ (CH ₃)CHNH-	60%	293–294°	nmr (DMSO-d ₆), delta (ppm): 8.37 (b, 4H); 7.90 (s, 1H); 7.80 (b, 1H); 7.66 (s, 1H); 4.0 (b, 1H); 1.56 (m, 2H); 1.23 (d, 3H); 0.98 (t, 3H)
m	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ NH-	18%	>275°	Analízis a következő képlet alapján: C ₁₂ H ₁₉ N ₇ S · 2HCl · H ₂ O: számított: C 37.50; H, 6.03; N, 25.51; S, 8.34 talált: C, 37.83; H, 5.75; N, 25.17; S, 8.00
n	ciklopropil-amino	42%	>275°	Analízis a következő képlet alapján: C ₁₀ H ₁₃ N ₇ S · 2HCl: számított: C, 35.72; H, 4.50; S, 9.53; talált: C, 35.91; H, 4.81; S, 8.60
o	ciklopentil-amino	21%	>275°	Analízis a következő képlet alapján: C ₁₂ H ₁₇ N ₇ S · 2HCl · H ₂ O: számított: C 37.70; H, 5.54; N, 25.65; S 8.38 talált: C, 37.28; H, 5.30; N, 24.89; S, 8.08
p	ciklohexil-amino	38%	>275°	nmr (DMSO-d ₆), delta (ppm): 8.19 (b, 4H); 7.80 (b, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 3.4 (m, 1H); 1.9–1.0 (b, 10H)
q	C ₆ H ₅ CH ₂ NH-	40%	>275°	Analízis a következő képlet alapján: C ₁₄ H ₁₅ N ₇ S · 2HCl: számított: C, 43.53; H, 4.44; N, 25.38; S, 8.30; talált: C, 42.95; H, 4.75; N, 24.59; S, 8.25
r	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ NH-	58%	>275°	nmr (DMSO-d ₆), delta (ppm): 8.40 (b, 4H); 8.04 (b, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.30 (s, 5H); 3.7 (b, 2H); 2.91 (t, 2H)
s	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ NH-	53%	253–255°	Analízis a következő képlet alapján: C ₁₆ H ₁₉ N ₇ S · 2HCl · H ₂ O: számított: C 44.44; H, 4.90; N, 22.67; S, 7.42 talált: C, 44.00; H, 4.64; N, 21.83; S, 7.14
t	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₄ NH-	44%	269–270°	nmr (DMSO-d ₆), delta (ppm): 8.41 (b, 4H); 8.08 (b, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.14; (s, 5H); 3.5 (b, 2H); 2.66 (m, 2H); 1.3–1.5 (b, 4H)
u	2-(4-piridil)-etilamino	48%	195°	nmr (DMSO-d ₆), delta (ppm): 8.39 (d, 2H); 8.43 (b, 4H); 8.17 (c, 2H); 7.98 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 4.1 (b, 2H); 3.36 (m, 2H)
v	2-(2-piridil)-etilamino	52%	205–209°	Analízis a következő képlet alapján: C ₁₇ H ₁₆ N ₈ S · 3HCl: számított: C, 38.41; H, 4.37; N, 25.60; S, 7.32 talált: C, 38.38; H, 4.65; N, 24.78; S, 7.08

Szám	Szubsztituált amino-csoport (R ¹)	Termelés* (VI)→ (III)	Op.	Mikroanalízis/nmr
w	4-(klór-fenil)-amino	60% 275°		Analízis a következő képlet alapján: C ₁₅ H ₁₆ N ₇ SCl · 2HCl · 1/2H ₂ O: számított: C, 40.60; H, 4.32; N, 22.09; S, 7.23 talált: C, 40.74; H, 4.32; N, 21.90; S, 7.16
x	(CH ₃) ₂ N-	66% > 285°		Analízis a következő képlet alapján: C ₉ H ₁₃ N ₇ S · 2HCl · H ₂ O: C, számított: C, 31.58; H, 5.01; N, 28.64; S, 9.37 talált: C, 31.20; H, 5.22; N, 27.86; S, 8.91
y	C ₂ H ₅ (CH ₃)N-	61% > 275°		Analízis a következő képlet alapján: C ₁₀ H ₁₅ N ₇ S · 2HCl · H ₂ O: számított: C, 33.71; H, 5.38; N, 27.52; S, 9.00 talált: C, 33.92; H, 4.90; N, 27.45 S, 9.19
z	(C ₂ H ₅) ₂ N-	61% > 275°		Analízis a következő képlet alapján: C ₁₁ H ₁₇ N ₇ S · 2HCl: számított: C, 37.50; H, 5.44; N, 27.83; S, 9.10 talált: C, 37.37; H, 5.41; N, 26.43; S, 8.80
aa	morfolino	45% > 270°		Analízis a következő képlet alapján: C ₁₁ H ₁₅ N ₇ SO · 2HCl: számított: C, 36.07; H, 4.68; N, 26.77; S, 8.75 talált: C, 35.97; H, 5.06; N, 25.95; S, 8.62
bb	pirrolidino	68% > 280°		Analízis a következő képlet alapján: C ₁₁ H ₁₅ N ₇ S · 2HCl · 1/2H ₂ O: számított: C, 36.77; H, 5.05; N, 27.29; S, 8.92 talált: C, 37.14; H, 4.98; N, 27.02; S, 8.38
cc	piperidino	38% > 250°		Analízis a következő képlet alapján: C ₁₂ H ₁₇ N ₇ S · 2HCl · 1/2H ₂ O: számított: C, 38.61; H, 5.40; N, 26.27; S, 8.59 talált: C, 38.67; H, 5.32; N, 26.05; S, 8.71
dd	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ NH**	> 250°		Analízis a következő képlet alapján: C ₁₈ H ₂₃ N ₇ S · HBr · HCl: számított: C, 44.40; H, 5.18; N, 20.14; S, 6.59 talált: C, 44.00; H, 4.97; N, 19.73; S, 6.51

*A dihidroklorid termelése a 4., illetve 5. példa szerinti módszerekkel

**C₆H₅(CH₂)₃NH₂-ből hasonló módon állítjuk elő, mint a 2–5. példában leírt módszerek.

6. példa

Gyomorsav antiszékreciós hatás

A találmány szerint előállított vegyületek gyomorsav antiszékreciós hatását egy egész éjjel éheztetett nem altatott Heidenhain-féle kutyákon határoztuk meg. Pentagasztrint (Pentavolon-Ayerst) használtunk, hogy fokozzuk a savkitermelést és ezt az anyagot folyamatosan infúzióval juttatjuk a láb vénájának felületébe olyan dózisokban, melyeket már korábban meghatároztunk és melyek ahhoz szükségesek,

60

65

hogy közel maximális savkitermelést idézzenek elő a gyomorüregből. A gyomorsavat 30 perces intervallumokban gyűjtöttük össze a pentagasztrin infúzió kezdetét követően és 0,1 ml-es pontossáig mértük. Tíz adagot vettünk minden kísérlet közben egy-egy kutyánál. A savkoncentrációt úgy határoztuk meg, hogy 1 ml gyomorsavat pH = 7,4-ig titráltuk 0,1 n nátriumhidroxiddal automata burettával és üveg-elektroda pH mérővel (rádióméter).

A gyógyszer vagy az oldószert 90 perccel a penta-

gasztrín infúzió kezdete után intravénásan adagoltuk 1 mg/kg vagy kisebb dózisban. A gyomorsavantiszekréciós hatásokat úgy számítottuk ki, hogy a gyógyszeradagolás utáni legalacsonyabb savkitermelést összehasonlítottuk közvetlenül a gyógyszeradagolás előtti savkitermelés átlagával. Az 5. példában lévő a–h), n, r és cc termékek 1 mg/kg dózisban legalább 21%-osan gátolták a gyomorsav szekréciót. Az előnyös f–h) termékek és a w termék legalább 97%-os gyomorsavválasztás-gátlást mutattak azonos vagy alacsonyabb dózis esetében. 3 µg/kg dózissal az n vegyület 42%-os gátlást mutat, 0,1 mg/kg dózissal a cc vegyület 72%-os gátlást mutat.

7. példa

Hisztamin- H_2 antagonisták hatása

A találmány szerint előállított vegyületek hisztamin- H_2 antagonisták hatásait az alábbi módon határoztuk meg.

Tengeri malacokat gyorsan egy fejre mért csapással elpusztítottunk, a szívet eltávolítottuk és a jobb pitvart kimetszettük. A pitvarokat izometriásan 10 ml ellenőrzött hőmérsékletű $32 \pm 2^\circ$ -os szövetfürdőben szuszpendáltuk, amely fürdő 95% oxigént, 5% széndioxidot tartalmazó oxigénzett Krebs-Henseleit puffert tartalmaz, melynek pH-ja 7,4 és a szuszpenziót kb. 1 óra hosszat hagyjuk stabilizálódni, ez alatt a szövetfürdőt többször átöblítettük. Az egyes pitvari összehúzódásokat erőteljes transzduktorral követtük nyomon, amely egy kardiotachométerrel és egy Grass-féle poligráf regisztrálással van összekapcsolva. Ezután felvettük a dózis és a hisztamin összefüggésének görbéjét. Az egyes pitvarokat tartalmazó fürdőt többször friss pufferral öblítettük és a pitvarokat az alapsebességekhez viszonyítva ismét kiegyensúlyoztuk. Az alapsebességre visszatérve a tesztvegyületeket kiválasztott végső koncentrációkban adagoltuk, majd ismét meghatároztuk az antagonisták jelenlétében a hisztamin-dózis és a reakció görbéjét. Az eredményeket dózisarányokban fejeztük ki és meghatároztuk az antagonisták jelenlétében, illetve távollétében a fél maximális stimuláció előidézéséhez szükséges hisztamin koncentrációk és a H_2 receptor antagonisták pA_2 disszociációs állandójának arányát.

Az 5. példa a–l termékei, valamint az n, o és q–bb értermékek pA_2 értékei legalább 5,9-et tesznek ki. Az előnyös f–i, n, s, t és w pA_2 értéke 7, vagy annál nagyobb. A 8,8 legnagyobb értéket az n termékénél kaptuk.

(8. példa)

Etanollal előidézett fekélyesedés gátlása patkányon

A találmány szerint előállított termékek fekélyelnes hatásait szintén az etanollal előidézett patkányfekély kísérlettel határoztuk meg. Ebben a tesztben egész éjjel éheztetett himemű patkányoknak 5 mg/kg gyógyszert vagy vizet adagoltunk orálisan az 1 ml abszolút etanol orális adagolása előtt. Egy órával az etanol adagolása után a 8 állatból álló csoportot leöltük és a gyomrot sérülések jelenléte szempontjából megvizsgáltuk. A leölés után az állatok hasát felnyitottuk és vérzéscsillapító ércsípőt helyeztünk a gyomorkapuba. 6 ml 4%-os formaldehid oldatot injektáltunk a gyomorba egy gyomortápláló csővel és egy

második ércsípőt helyeztünk el a nyelőcső lezárására. A gyomor eltávolítása után a gyomrot a nagygyűrű mentén felnyitottuk és fekélyesedés szempontjából vizsgáltuk.

Fekélyértékelési táblázat

Értékelési skála	Definíció
1	Normálisnak tűnő gyomor
2	Gombostű méretű sérülések
3	Sérülések (2 vagy kevesebb), gombostű méretű sérülések lehetnek jelen
4	sérülések, (több mint kettő), gombostű méretű sérülések lehetnek jelen
5	vérzékes sérülések

Minden egyes állatcsoportoknál a fekélyindexet a következőképpen számítjuk. Fekélyesedési index = (a csoport értékpontjainak összege) x (a csoport fekélyeinek számának összege) x (bármilyen fekélyesedést mutató csoport töredéke).

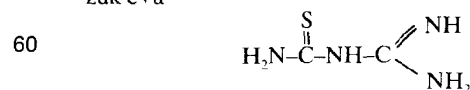
A fekélygátlást %-osan a következőképpen számoljuk ki:

Gátás % = $100 \times \frac{(\text{fekélyindex kontroll}) - (\text{fekélyindex gyógyszerkezelt})}{(\text{fekélyindex kontroll})}$

30 mg/kg orális dózissal az 5. példa szerinti termékek a–k, m, r–u, w, y, z bb és cc legalább 19%-osan gátolták az etanolindukált fekélyesedést. Azonos dózissal az o, v, x és aa vegyületek nem mutattak ki lényeges hatást, az n, p és q 7–13%-os gátlást mutatott, az u és cc vegyület 21–51%-os gátlást, és az előnyös f–i, s, t és w vegyületek 86–100%-os gátlást mutattak.

Szabadalmi igénypontok

- Eljárás (III) általános képletű vegyület, ahol R^4 jelentése $-NHR^5$ vagy $-NR^2R^3$; R^5 jelentése 1–12 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 6–10 szénatomos piridilalkil- vagy 7–12 szénatomos fenilalkilcsoport, amely adott esetben a fenilgyűrűn klór-, vagy bróm-, vagy fluoratómmal, vagy trifluorometilcsoporttal szubsztituált és R^2 vagy R^3 egymástól függetlenül 1–14 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy R^2 és R^3 a nitrogénatommal együtt, melyhez kapcsolódik, pirrolidin-, piperidin-, perhidro-1H-azepin- vagy morfolingyűrűt képez, vagy savaddíciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IV) képletű oxazolt H_2NR^5 vagy HNR^2R^3 általános képletű amin felesleggel reagáltatunk, ahol R^2 , R^3 és R^5 jelentése a fenti – vizes oldószerben és a kapott (V) általános képletű imidazolt, ahol R^3 jelentése a fenti – savas körülmények között brómozuk és a



- kapott (VI) általános képletű brómacetilimidazolt képletű vegyülettel kapcsoljuk össze, és kristályos hidrogénbromid sóvá alakítjuk, és kívánt esetben a

hidrogénbromid sóból a bázist felszabadítjuk, és kívánt esetben már savval savaddíciós sóvá alakítjuk.

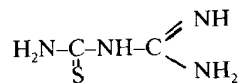
2. Eljárás a (III) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (II) általános képletű vegyületek – ahol R jelentése NHR^1 vagy NR^2R^3 általános képletű csoport, amelyben

R^1 jelentése 7–12 szénatomos alkil-, 6–10 szénatomos piridil-alkil vagy 11–12 szénatomos fenilalkilcsoport, amely adott esetben a fenilgyűrűn klór-, vagy fluor- vagy brómatommal, vagy trifluorometilcsoporttal lehet szubsztituálva és

R^2 és R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^2 és R^3 a nitrogénatommal együtt, melyben kapcsolódik, pirrolidin-, piperidin-, perhidro-1H-azepin vagy morfolingyűrűt képez, vagy savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

egy (VI) általános képletű brómacetil-imidazolt

5



10

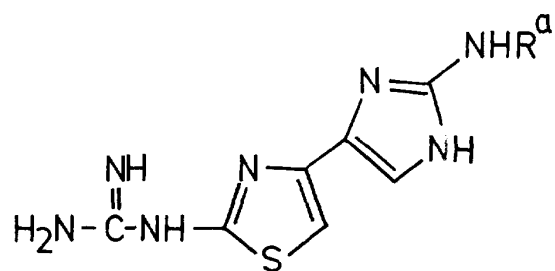
képletű vegyülettel kapcsoljuk össze, és hidrogénbromid sóvá alakítjuk, és kívánt esetben a hidrogénbromid sóból a bázist felszabadítjuk, és kívánt esetben más savval savaddíciós sóvá alakítjuk.

15

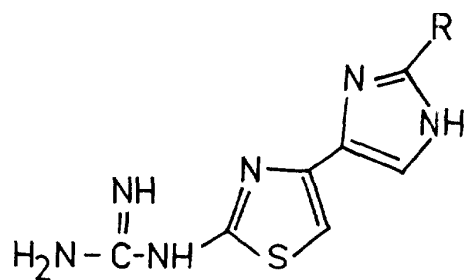
3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy egy az 1. vagy 2. igénypont szerint előállított (II) általános képletű vegyületet, – ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a 2. igénypontban megadott – vagy savaddíciós sóját a szokásos gyógyászati hordozókkal összekeverjük és gyógyszerkészítményé alakítjuk.

2 db rajz

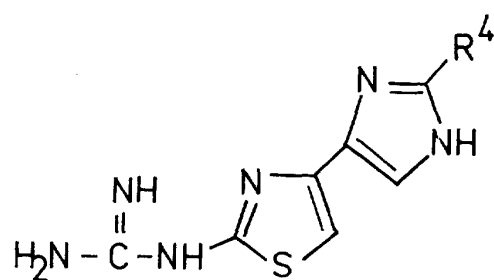
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
Készült a Borsodi Nyomdában
Felelős vezető: Horváth Ferenc



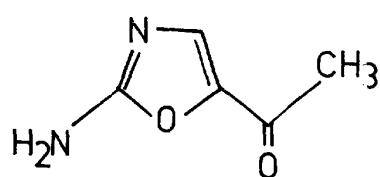
(I)



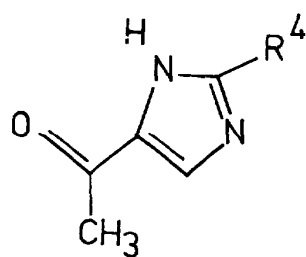
(II)



(III)



(IV)



(V)₁₁

1, reakcióvázlat

