CH 628 342 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 333/78

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 628 342

(21) Gesuchsnummer: 3424/77

(22) Anmeldungsdatum: 18.03.1977

(24) Patent erteilt: 26.02.1982

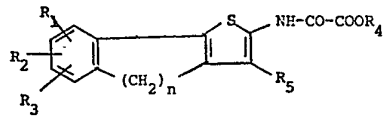
(45) Patentschrift veröffentlicht: 26.02.1982

(73) Inhaber:
Sandoz AG, Basel

(72) Erfinder:
Dr. Jean-Michel Bastian, Therwil

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Oxaminsäurederivate.

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

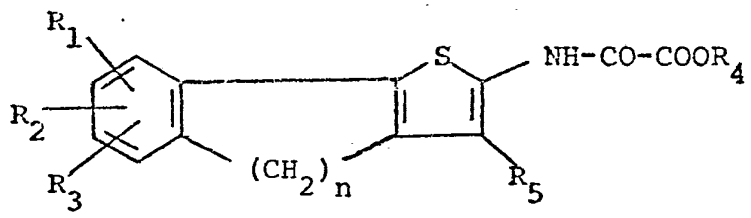


I

worin n, R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, durch Einführung der Gruppe -COCOOR$_4$ in die entsprechenden 2-Amino-Verbindungen. Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch eine Dinatriumchromoglycat-ähnliche Wirkung aus.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung neuer Oxaminsäurederivate der Formel I



I

worin

n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

R_1 für Wasserstoff, Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

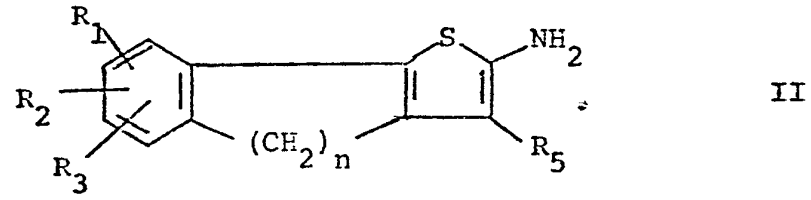
R_2 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

R_3 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und

R_5 die Nitril- oder Carbamoylgruppe bedeutet oder für eine Gruppe $-COOR_6$, worin R_6 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, steht,

und ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man in Verbindungen der Formel II,



II

worin n, R_1, R_2, R_3 und R_5 obige Bedeutung besitzen, die Gruppe $-COCOOR_4$ einführt und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Salze überführt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Oxaminsäurederivate der Formel I, worin

n eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

R_1 für Wasserstoff, Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

R_2 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

R_3 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatome bedeutet und

R_5 die Nitril- oder Carbamoylgruppe bedeutet oder für eine Gruppe $-COOR_6$, worin R_6 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, steht,
und ihren Salzen.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den neuen Verbindungen der Formel I und ihren Salzen, indem man in Verbindungen der Formel II, worin n, R_1, R_2, R_3 und R_5 obige Bedeutung besitzen, die Gruppe $-COCOOR_4$ einführt und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Salze überführt.

Vorzugsweise stehen R_1, R_2 und R_3 in den Verbindungen der Formel I für Wasserstoff. Ein sonstiger Substituent R_1, R_2 oder R_3 ist bevorzugt in 6- oder 7-Stellung des Ringgerüstes angeordnet, falls n für 1 steht, oder in einer entsprechenden Stellung, falls n eine andere Zahl bedeutet. Sofern R_1, R_2 und/oder R_3 für vorstehend definierte Alkyl- oder Alkoxygruppen stehen, enthalten diese vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome und stellen insbesondere Methyl oder Methoxy dar.

Sofern der Substituent R_1 für vorstehend definiertes Halogen steht, stellt er vorzugsweise Chlor dar. R_4 enthält vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome und stellt insbesondere Methyl dar.

Aus der deutschen Offenlegungsschrift 2 509 457 ist die in ihrem Wirkungsbild vergleichbare, strukturell jedoch von den tricyclischen Verbindungen der Formel I völlig abweichende (3-Cyan-4,5,6,7-tetrahydrobenz[b]thien-2-yl)oxaminsäure bekannt.

Die erfindungsgemässe Herstellung von Verbindungen der Formel I kann auf an sich bekannte Weise nach zur Acylierung von Aminen üblichen Methoden durchgeführt werden. Es können die üblichen Acylierungsmittel wie z. B. Chloride oder Bromide von Säuren der Formel III, worin R_4 obige Bedeutung besitzt, eingesetzt werden. Die Umsetzung kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Kohlenwasserstoff wie Benzol, einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Methylenchlorid oder Chloroform oder einem Äther wie Dioxan, zweckmässigerweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines organischen Amins wie Triäthylamin oder Pyridin durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur kann vorzugsweise zwischen etwa 0° und Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, insbesondere zwischen etwa 0° und Raumtemperatur betragen.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden. Die Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise in ihre Salze überführt werden und umgekehrt. Zur Säureadditionssalzbildung können z. B. folgende Säuren verwendet werden: Chlorwasserstoff-, Schwefel-, Fumar- oder Maleinsäure.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind bekannt oder können erhalten werden, indem man auf an sich bekannte Weise Verbindungen der Formel IV, worin R_1, R_2, R_3 und n obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel V, worin R_5 obige Bedeutung besitzt, kondensiert und die erhaltenen Verbindungen mit Schwefel umsetzt.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenene oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zeichnen sich durch interessante pharmakologische Eigenschaften aus und können daher als Heilmittel verwendet werden.

Insbesondere zeigen die Verbindungen eine dinatriumchromoglycat(DSCG)-ähnliche Wirkung. Diese Wirkung kann mit Hilfe des passiven, peritonealen Anaphylaxie(PPA)-Test an der Ratte festgestellt werden. Weibliche Wistar-Ratten werden mit 1 mg Eialbumin in 1 ml einer 29%igen $AL(OH)_3$-Lösung subcutan und 0,5 ml Hämophiluspertussis-Impfstoff (Schweizerisches Serum- und Impfinstitut, Bern; 4×10^{10} Organismen/ml) intraperitoneal sensibilisiert. 14 Tage später werden die Tiere dekapitiert, das Blut aufgefangen, sedimentiert, das Serum abpipettiert, gepoolt und bis zur Verwendung tiefgefroren. Weibliche Wistar-Ratten werden mit 3 ml 1:6 bis 1:10 verdünntem obigen Ratten-Antieiweiss-Serum (Antiserum) intraperitoneal sensibilisiert. 24 Stunden später wird den Tieren das zu prüfende Präparat in die Schwanzvene verabreicht und unmittelbar darauf die anaphylaktische Reaktion ausgelöst (5 mg/ml Tiereiweiss i. v.). Anschliessend werden 5 ml HBSS (Hanks balanced salt solution) intraperitoneal injiziert. 5 Minuten später werden die Tiere getötet, die Bauchhöhle geöffnet, die darin enthaltene HBSS abpipettiert und der Histamingehalt fluorophotometrisch bestimmt (Kusner et al., Advances in Automated Analysis, 429 [1971] und J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 184, 41-46 [1973]). Substanzeffekte werden als %-Hemmung der anaphylaxie-bedingte Histaminfreisetzung im Vergleich zu Kontrollen ausgedrückt. Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen hemmen die anaphylaxie-bedingte Histaminfreisetzung mit Dosen von ungefähr 0,1 bis ungefähr 10 mg/kg i. v. Es kann daher angenommen werden, dass sie eine DSCG-ähnliche Wirkung aufweisen.

Die DSCG-ähnliche Wirkung der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen kann auch mit Hilfe des passiven cutanen Anaphylaxie(PCA)-Tests gezeigt werden. Letzterer Test basiert auf den von J. Mota in Immunology 7, 681 (1964) beschriebenen Methoden. Weibliche Ratten erhalten am Tage 0 2 mg Eialbumin (Merck: Nr. 967) in 0,1 ml physiologischer NaCl-Lösung i. m. und 0,5 ml Hämophiluspertussis-Vakzine i. p. (Schweizerisches Serum- und Impfinstitut, Bern; Nr. 115324; 4×10^{10} Organismen/ml). Am Tag 14 werden die Tiere unter leichter Äthernarkose mit einer Pasteur-Pipette aus dem Augenplexus entblutet. Das Blut wird zentrifugiert, das Serum sämtlicher Tiere gepoolt und in 1-ml-Portionen bis zur Verwendung tiefgefroren. In 4 Stellen der Rückenhaut von nicht vorbehandelten, weiblichen Ratten wird 0,1 ml des obigen Antiserums injiziert. 24 Stunden nach der passiven Sensibilisierung erhalten die Ratten die Versuchssubstanz i. v. in eine Schwanzvene appliziert. Unmittelbar nach dieser Verabreichung resp. 60 Minuten nach oraler Applikation wird 1 ml Antigen appliziert. Das Antigen (5 mg/ml) ist in 0,25%igem Evansblau in physiologischer NaCl-Lösung gelöst. Kontrolltiere zeigen innerhalb kürzester Zeit an den Stellen, an denen die passive Sensibilierung erfolgte, runde blaue Flecken. 30 Minuten nach Antigenverabreichung werden die Tiere getötet. Die Rückenhaut der getöteten Tiere wird abgelöst und die Durchmesser der blauen Flecken von der Hautunterseite her gemessen. Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen hemmen diese Fleckbildung mit Dosen von ungefähr 0,1 bis ungefährt 10 mg/kg i. v.

Aufgrund ihrer DSCG-ähnlichen Wirkung können die Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie von allergischen und anstrengungsbedingtem Asthma wie auch zur Prophylaxe von allergischen Affektionen verwendet werden.

Die zu verwendenden Dosen variieren naturgemäss je nach Art der Substanz, der Administration und des zu behandelnden Zustandes. Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Resultate mit täglichen Dosen zwischen etwa 0,01 und etwa 10 mg/kg Körpergewicht erhalten.

Diese Dosis kann gegebenenfalls in mehreren, beispielsweise in 2 bis 4 Anteilen täglich, oder auch als Retardform verabreicht werden. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis bei etwa 1 bis 100 mg, sie wird vorzugseise oral verabreicht. Für orale Applikationen enthalten die Teildosen etwa 0,25 bis etwa 50 mg der Substanz neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen.

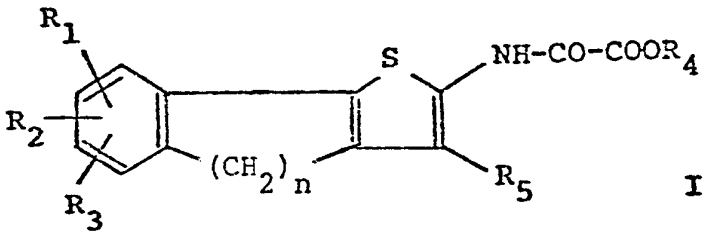
Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in galenischen Zubereitungen, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Lösungen oder Sprays enthalten sein. Diese galenischen Zubereitungen können nach an sich bekannten Methoden dargestellt werden.

Im nachfolgenden Beispiel, welche die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

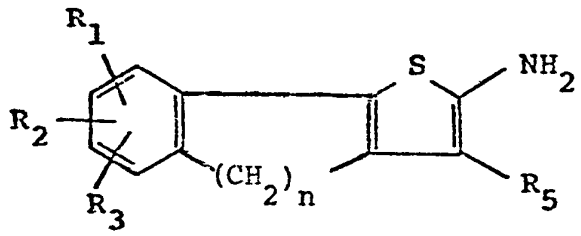
Beispiel:

3-Cyano-4H-indeno[2,1-b]thiophen-2-oxamin-säuremethylester

Zu einer Lösung von 10,0 g 2-Amino-4H-ideno [2,1-b]thiophen-3-carbonsäurenitril und 7,6 g Pyridin in 150 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird bei 5° eine Lösung von 6,4 g Oxalsäuremethylesterchlorid in 40 ml wasserfreiem Methylenchlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Methylenchlorid verdünnt und auf Wasser gegossen. Die organische Lösung wird abgetrennt, die wässrige Lösung noch mit Methylenchlorid ausgeschüttet und die vereinigten organischen Lösungen werden mit Wasser neutral gewaschen und über Magneensiumsulfat getrocknet. Beim Einengen kristallisiert die Titelverbindung, die abfiltriert und mit Äther gewaschen wird. Smp.: 245-247°.



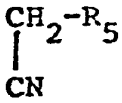
I



II

III

IV



V