

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

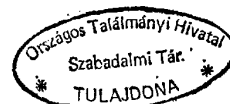
SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193552 B

(22) A bejelentés napja: 84.02.06. (21) 482/84
(33) FR
(32) 83.02.07.
(31) 83 01862

(51) Int.Cl.
C 07 C 153/09;
C 07 C 149/23;
C 07 D 277/18;
C 07 D 277/46;
C 07 D 277/82;
C 07 D 213/75;
C 07 D 235/14;
A 61 K 31/095

(41)(42) A közzététel napja: 1984. 11. 28.
(45) Megjelent: 1989.04.24.



(72) Feltalálók:
VEVERT Jean-Paul, Pantin, DELEVALLEE
Françoise, Vincennes, DERAEDT Roger, Pa-
villons Sous Bois, FR

(73) Szabadalmas:
Roussel-Uclaf, Párizs, FR

(54) ELJÁRÁS ÚJ ω-MERKAPTO-PROPIONSÁV-AMID-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

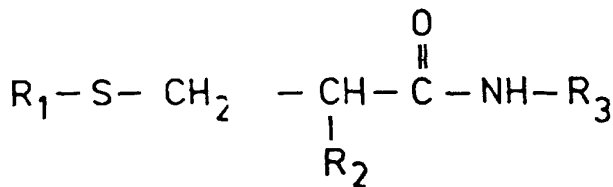
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek, valamint savaddíciós sóik előállítására — ahol

R₁ jelentése hidrogénatom vagy -C(=O)-R'₁ csoport, ahol R'₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, vagy fenil-1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, piridil-, 2-tiazolil-, 4,5-dihidro-2-tiazolil-, 2-benzimidazolil-, 2-benzotiazolil-csoport, vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek az enkefalináz enzim működését gátolják, és fájdalomcsillapító hatásuk van.



(I)

A találmány tárgya eljárás új, ω -merkapto-propionsav-amidok és homológjaik, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Közelebbről, a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületeket, valamint savaddíciós vagy bázisokkal alkotott sóik előállítására — ahol az (I) képletben R_1 jelentése hidrogénatom vagy $-C(=O)-R'_1$

csoport, ahol R'_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy fenil- (1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, 2-tiazolil-, 4,5-dihidro-2-tiazolil-, piridil-, 2-benzimidazolil-, 2-benzotiazolil-csoport vagy adott esetben egy vagy két, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-csoporttal, halogénatommal, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-metil-, fenil- (1-4 szénatomos alkoxi)-csoporttal vagy $-NXX'$ csoporttal — amelyben X és X' azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport — helyettesített fenilcsoport — azzal a megkötéssel,

hogy

ha R_2 jelentése hidrogénatom, akkor R_3 jelentése szubsztituálatlan vagy 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált fenilcsoporttól eltérő, és

ha R_2 jelentése metilcsoport, akkor R_3 jelentése karboxi-metil-csoporttal szubsztituált fenilcsoporttól eltérő.

A találmány különösen az (I) képletű vegyületek körébe tartozó olyan (I') általános képletű vegyületek, valamint savaddíciós sóik előállítására vonatkozik, ahol —

R_1 , R_2 jelentése a fentiekben meghatározott: és

R'_3 jelentése 2-tiazolil-, 4,5-dihidro-2-tiazolil-, piridil-, vagy 2-benzimidazolilcsoport, vagy adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxilcsoporttal vagy halogénatommal vagy $-NXX'$ csoporttal — amelyben X és X' azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport — szubsztituált fenilcsoport — azzal a megkötéssel,

ha R_2 jelentése hidrogénatom, akkor R'_3 sem szubsztituált, sem szubsztituálatlan fenilcsoportot nem jelenthet.

Ha R_1 jelentése $-C(=O)-R'_1$ csoport, akkor R'_1 előnyös jelentése metil- vagy etilcsoport.

2

Ha R_2 alkilcsoport, akkor előnyösen metil-, etil-, n-propil-, n-butil-, n-pentil-, izopropil-, vagy izobutilcsoportot jelent.

Ha R_2 fenil-alkil-csoport, akkor jelentése előnyösen benzil- vagy fenil-etil-csoport.

Ha R_3 vagy R'_3 valamilyen szubsztituált fenilcsoport, akkor ez előnyösen egy vagy két hidroxil-, metil-, etil-, metoxi-, etoxi-, amino-, dimetil-amino-, karboxi-metil-, (alkoxi-karbonil)-metil- vagy benzil-oxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoportot jelent.

A savaddíciós sók savkomponense ásványi vagy szerves sav lehet, így például sósav, brómhidrogénsav, salétomsav, kénsav, foszorsav, ecetsav, hangyasav, propionsav, benzoészav, maleinsav, fumársav, borostyánkősav, borkősav, citromsav, oxálsav, glioxilsav, aszparaginsav, alkánszulfonsavak — így például metán- vagy etánszulfonsav-, aril-szulfonsavak — így például benzol- és p-toluolszulfonsav — valamint aril-karbonsavak.

A találmány elsősorban azoknak az (I) képletű vegyületeknek, valamint azok savaddíciós sóiknak az előállítására vonatkozik, ahol R_1 jelentése hidrogénatom vagy acetyl-csoport.

A találmány még különösbbe azoknak az (I) képletű vegyületeknek, valamint azok savaddíciós sóinak az előállítására vonatkozik, ahol R_2 jelentése hidrogéntől eltérő, és különösen benzilcsoport; és egész különösen azoknak az (I) vegyületeknek, valamint azok savaddíciós sóinak az előállítására vonatkozik, ahol R_3 jelentése adott esetben egy vagy két klóratommal vagy egy vagy két metoxicsoporthal helyettesített fenilcsoport vagy egy piridilcsoport.

A találmány szerinti vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű savat — ahol R'_1 , és R_2 jelentése a fentiekben meghatározott — vagy e sav valamilyen funkciós származékát egy (III) általános képletű aminnal — ahol R_3 jelentése a fentiekben meghatározott — reagáltatjuk, adott esetben az így kapott (I) képletű vegyületet — ahol R_1 jelentése $-C(=O)-R'_1$ csoport, R_2 és R_3 jelentése a fentiekben meghatározott hidrolizáljuk, és kívánt esetben az így nyert (I) képletű vegyületet — ahol R_1 jelentése hidrogénatom — egy savval valamilyen savaddíciós sójává alakítjuk.

A (II) általános képletű savak előnyösen alkalmazható funkciós származékai a savkloridok.

A (II) általános képletű savakat a (III) általános képletű aminokkal valamilyen oldószer — például éter, tetrahidrofuran, valamilyen klórozott oldószer, előnyösen diklórometán, 1,2-diklór-etán, kloroform vagy széntetraklorid, vagy valamilyen keton, például acetón vagy metil-etil-keton — jelenlétében reagáltatjuk.

Az (I) képletű vegyületek, valamint savaddíciós sóik hasznos farmakológiai tulajdon-

65

ságokkal rendelkeznek: elsősorban enkefalináz-gátló és igen kedvező fájdalomcsillapító hatásaikkal tűnnek ki.

Az enkefalináz egy dipeptidil-karboxipeptidáz enzim, amely a metionin- és leucin-enkefalint a harmadik és negyedik aminosav között specifikusan hidrolizálja, és így egy tirozil-glicil-glicin (Tyr-Gly-Gly) tripeptidet tesz szabaddá [Swerts, J. P. és munkatársai: Eur. J. Pharmacol. 57, 279 (1979)].

Az enkefalináz tehát az enkefalinnak, azaz az opiátreceptorok természetes, endogén ligandumainak fiziológiai lebontásában közvetlenül részt vesz. A találmány szerinti vegyületek — amelyek az enkefalinnak fiziológiai lebomlását fékezik — ennek következtében a szervezetnek a fájdalommal szemben fellépő, védekező reakcióit serkentik (stimulálják).

Ezek a tulajdonságok indokolták teszik az (I) képletű vegyületek, valamint azok gyógyászati szempontból alkalmas savakkal alkotott sóinak gyógyszerként való alkalmazását.

A találmány szerinti hatóanyagok közül különösen figyelemre méltók a következők:

- α -(Merkapto-metil)-(N-fenil)-fenil-propionsav-amid;
- S-[3-Oxo-3-(fenil-amino)-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát;
- α -(Merkapto-metil)-N-(3-metoxi-fenil)-fenil-propionsav-amid;
- α -(Merkapto-metil)-N-(4-metoxi-fenil)-fenil-propionsav-amid;

és

- α -(Merkapto-metil)-N-(4-piridil)-fenil-propionsav-amid,
- valamint ezek gyógyászati szempontból alkalmas savaddíciós sói.

A találmány szerinti hatóanyagok izom-, ízületi, ideg-, reumás, fog-, migrén és övsömör okozta fájdalmak enyhítésére, elsősorban artrózis és lumbago fájdalmas tüneteinek kezelésére, továbbá fertőző és lázas állapotok kiegészítő kezelésére alkalmasak.

Az (I) képletű vegyületekből, valamint azok savakkal alkotott sóiból azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények állíthatók elő.

Ezek a gyógyszerkészítmények orális, rektális vagy parenterális úton adagolhatók; továbbá a bőrön és a nyálkahártyákon helyi kezeléssel is alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények szilárdak vagy folyékonyak lehetnek, és a modern embergyógyászatban alkalmazott gyógyszerformákká — például egyszerű vagy cukorbevonatos tablettákká, kapszulákká, granulumokká, végbélkupokká, injekciós készítményekké, kenőcsökké, krémekké, gélekké és aeroszol készítményekké — alakíthatók. Ezek a szokásos módszerekkel állíthatók elő. A hatóanyag a gyógyszerkészítésben szokásos hígító- és vívőanyagokkal keverhető; ilyenek például a talcum, gumiarábikum laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, kakaóvaj, vizes vagy nem-vizes vívőanyagok, növényi vagy állati eredetű,

zsírszerű anyagok, paraffinszármazékok, glikolok, továbbá különböző nedvesítő-, diszpergáló-, emulgeáló- és tartósítószer.

Az adagolás kiviteli módja az adagolás útjától, a kezelni kívánt kóros állapottól és a kezelni kívánt egyéntől függ. Felnőtt egyén esetében szájon keresztül történő adagolás során 20 mg-tól 2 g-ig terjedő mennyiségben alkalmazzuk a hatóanyagot.

Egyes (II) képletű kiinduló anyagokat Ondetti és munkatársai a 4 053 651 számú Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban közölnék. Az e leírásban nem szereplő (II) képletű anyagok a jelen leírásban megadott módszerekkel előállíthatók.

A találmány szerinti eljárást az alábbi, nem korlátozó jellegű példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

S-[3-Oxo-3-(fenil-amino)-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát előállítása

A) lépés

α -(Acetil-tio-metil)-fenil-propionil-klorid előállítása

1,21 g α -benzil-akrilsavat [e vegyület C. Mannich és munkatársai (Chem. Ber. 57B, 1116 (1924)) módszerével állítható elő] 0,8 g tioecetsavban oldva 1 órán át argonatmoszférában, szobahőmérsékleten tartunk, majd 1 órán át 100°C hőmérsékleten hevítjük, utána a tioecetsav feleslegét csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékhoz keverés közben, nitrogénatmoszférában, 0°C-on 1,8 g tionil-kloridot csepegtetünk. Az így kapott elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, másnap a tionil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítjuk, a maradékhoz 50 ml benzolt adunk, ezt is lepároljuk vákuumban, és az olajszerű maradékot desztilláljuk. Így 1,87 g A) lépés cím szerinti terméket kapunk, forráspontja 0,01 torr nyomáson 150°C.

B) lépés

S-[3-Oxo-3-(fenil-amino)-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát előállítása

4,2 g anilin 250 ml diklór-metánnal készült oldatát argonatmoszférában, -35°C hőmérsékleten 16 g A) lépésben készült savklorid és 250 ml diklór-metán elegyéhez adagoljuk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, a képződött anilin hidrokloridot kiszűrjük, a szűrletet 0,1 n sósavoldattal, majd vízzel (semleges kémhatásig) mossuk, szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. Az így kapott nyers termékhez, melynek súlya 21 g, 100 ml pentánt és 50 ml étert adunk. A kapott terméket elkülönítjük, vákuumban megszáritjuk. Így 16 g hozammal jutunk a B) lépés, azaz az 1. példa cím szerinti termékéhez, op.: 110°C.

2. példa

α -(Merkapto-metil)-(N-fenil)-fenil-propionsav-amid előállítása.

6 g 1. példa szerint készült vegyület 100 ml metanollal készült oldatához argonatmoszfé-

rában, 5-10°C hőmérsékleten 20 ml 1 n nátronlúgot adunk, majd az elegyet 7,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, s utána a metanolt vákuumban eltávolítjuk. Szűrés után az oldatot 1 n sósavoldattal savanyítjuk, s di-

5

6. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(3,4-dimetoxi-fenil)]-fenil-propionsav-amid

7. példa

S-[3-(2-Benzthiazolil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 2-amino-benzthiazolt használunk.

10

8. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(2-benzthiazolil)]-fenil-propionsav-amid

15

9. példa

S-[3-(2-Amino-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 2-amino-anilint használunk.

20

10. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(2-amino-fenil)]-fenil-propionsav-amid

25

11. példa

S-[3-(3-Amino-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 3-amino-anilint használunk.

30

12. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(3-amino-fenil)]-fenil-propionsav-amid

35

13. példa

S-[3-(4-Amino-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 4-amino-anilint használunk.

40

14. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(4-amino-fenil)]-fenil-propionsav-amid

45

15. példa

S-[3-(3-Dimetil-amino-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 3-dimetil-amino-anilint használunk.

50

16. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(3-dimetil-amino-fenil)]-fenil-propionsav-amid

55

17. példa

S-[3-(4-Dimetil-amino-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 4-dimetil-amino-anilint használunk.

60

18. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(4-dimetil-amino-fenil)]-fenil-propionsav-amid

65

19. példa

S-[3-(2-Hidroxi-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

3. példa

S-[3-(4-Klór-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát előállítása

8,05 g 4-klór-anilin és 150 ml diklór-metán oldatát 8 g 1. példa A) lépése szerint készült termék 100 ml diklór-metánnal készült oldatához csepegtetjük argonatmoszférában, keverés közben, -35°C hőmérsékleten. Ezután a hőmérsékletet 20°C-ra növeljük, és ezen a hőmérsékleten 64 órán át kevertetjük, utána a képződött kristályos 4-klór-anilin hidrokloridot kiszűrjük, a szűrletet előbb 0,1 n sósavval, majd vízzel mossuk, szárítjuk, az oldószereket eltávolítjuk, és az így kapott 10,6 g nyers terméket 150 ml 1:2 arányú pentán-éter eleggyel alaposan átdolgozzuk. A szűréssel kapott terméket vákuumban megszáritva 6,9 g hozammal jutunk a 3. példa cím szerinti termékéhez, op.: 130°C.

4. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(4-klór-fenil)]-fenil-propionsav-amid előállítása

11,2 g 3. példa szerint készült termék 300 ml metanollal készült oldatához 5°C hőmérsékleten, argonatmoszférában 30 perc alatt 33 ml 1 n nátronlúgot adagolunk, majd az elegyet 2 órán át 15°C hőmérsékleten keverjük. Ezután a hőmérsékletet 2°C-ra csökkentjük, és a pH értékét 1 n sósavoldattal közömbösre állítjuk. Hozzáadunk 200 ml jeges vizet, a kristályokat elkülönítjük, vízzel mossuk, és vákuumban megszáritjuk. Az így kapott 8,9 g nyersterméket szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, az eluáláshoz hexán és diklór-metán 1:1 arányú elegyét használjuk. Így 6,4 g terméket kapunk, amelyet pentánnal alaposan átdolgozva, szűrve és vákuumban szárítva 6,2 g hozammal jutunk a 4. példa cím szerinti termékéhez, op.: 142°C.

Az 1. és 2., illetve 3. és 4. példákban megadott módon eljárva az α -(acetyl-tio-metil)-fenil-propionil-kloridot megfelelő aminna' reagáltatva, majd az így kapott terméket hidrolizálva a következő vegyületeket állítottuk elő:

5. példa

S-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-amino-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 3,4-dimetoxi-anilint használunk.

4

Kiindulási anyagként 2-hidroxi-anilint használunk.

20. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(2-hidroxi-fenil)]-fenil-propionsav-amid 5

21. példa

S-[3-(2,6-Dimetil-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát 10

Kiindulási anyagként 2,6-dimetil-anilint használunk.

22. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(2,6-dimetil-fenil)]-fenil-propionsav-amid 15

23. példa

S-[3-(4-Hidroxi-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát 20

Kiindulási anyagként 4-hidroxi-anilint használunk.

24. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(4-hidroxi-fenil)]-fenil-propionsav-amid 25

25. példa

S-[3-(3-Hidroxi-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát 30

Kiindulási anyagként 3-hidroxi-anilint használunk.

26. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(3-hidroxi-fenil)]-fenil-propionsav-amid 35

27. példa

S-[3-(2-Klór-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát 40

Kiindulási anyagként 2-klór-anilint használunk.

28. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(2-klór-fenil)]-fenil-propionsav-amid 45

29. példa

S-[3-(4-Piridil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát 50

Kiindulási anyagként 4-amino-piridint használunk.

30. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(4-piridil)]-fenil-propionsav-amid és hidrokloridja 55

31. példa

S-[3-(3-Klór-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát 60

Kiindulási anyagként 3-klór-anilint használunk.

32. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(3-klór-fenil)]-fenil-propionsav-amid 65

33. példa

S-[3-(2-Tiazolil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 2-amino-tiazolt használunk.

34. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(2-tiazolil)]-fenil-propionsav-amid

35. példa

S-[3-(4-Metoxi-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 4-metoxi-anilint használunk.

36. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(4-metoxi-fenil)]-fenil-propionsav-amid

37. példa

S-[3-(3-Metoxi-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 3-metoxi-anilint használunk.

38. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(3-metoxi-fenil)]-fenil-propionsav-amid

39. példa

S-[3-(2-Metoxi-fenil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 2-metoxi-anilint használunk.

40. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(2-metoxi-fenil)]-fenil-propionsav-amid

41. példa

S-[3-(3-Piridil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 3-amino-piridint használunk.

42. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(3-piridil)]-fenil-propionsav-amid és metánszulfonátja

43. példa

S-[3-[4-(Metoxi-karbonil)-metil-fenil-amino]-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 4-(metoxi-karbonil)-metil-anilint használunk.

44. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-[4-(metoxi-karbonil)-metil-fenil]]-fenil-propionsav-amid

45. példa

S-[3-(1H-Benzimidazol-2-il-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát

Kiindulási anyagként 2-amino-benzimidazolt használunk.

46. példa

α -(Merkapto-metil)-[N-(1H-benzimidazol-2-il)]-fenil-propionsav-amid metán-szulfonát

47. példa

S-[3-(4,5-Dihidro-2-tiazolil-amino)-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]etán-tioát
Kiindulási anyagként 2-amino-4,5-dihidro-tiazolt használunk.

48. példa

S-[3-(3-Benzil-oxi-fenil-amino)-3-oxo-propil]etán-tioát
Kiindulási anyagként 3-(fenil-metoxi)-anilint és 3-acetil-tio-propionsavat használunk.

49. példa

1-(Merkapto-metil)-[N-(3-benzil-oxi-fenil)]-acetamid

50. példa

S-(3-Fenil-amino-3-oxo-2-metil-propil)-etán-tioát

5

10

15

20

Kiindulási anyagként anilint és 3-(acetil-tio)-2-metil-propionsavat (Skeldon N., Lewis: J. Het. Chem. 4, 571 (1971)) használunk.

51. példa

2-(Merkapto-metil)-(N-fenil-)-propionsav-amid

52. példa

S-[3-Amino-3-oxo-2-(fenil-metil)-propil]-etán-tioát
Kiindulási aminként ammóniát használunk.

53. példa

α -(Merkapto-metil)-fenil-propionsav-amid.

Az alábbi Táblázatban bemutatjuk az 5.-53. példák vegyületeinek szubsztituenseit, előállításuk főbb körülményeit és fizikai állandóit.

Táblázat

A példa sorszama	R ₁	R ₂	R ₃	Oldószer, ill. hid- rolízis	Hőmér- séklet °C	op. °C
5	acetil-	benzil-	3,4-dimetoxi-fe- nil	diklór- -metán	0	102
6	H-	benzil-	3,4-dimetoxi-fe- nil-	2. példa szerint	0	131
7	acetil-	benzil-	2-benzo-tiazo- lil-	diklór- -metán	0	50
8	H-	benzil-	2-benzo-tiazo- lil-	2. példa szerint	0	149
9	acetil-	benzil-	2-amino-fenil-	diklór- -metán	0	119
10	H-	benzil-	2-amino-fenil-	2. példa szerint	0	136
11	acetil-	benzil-	3-amino-fenil-	diklór- -metán	0	97
12	H-	benzil-	3-amino-fenil-	2. példa szerint	0	122
13	acetil-	benzil-	4-amino-fenil-	diklór- -metán	-10	128
14	H-	benzil-	4-amino-fenil-	2. példa szerint	-5	138
15	acetil-	benzil-	3-/dimetil-ami- no/-fenil-	diklór- -metán	0	120
16	H-	benzil-	3-/di-metil- -amino/-fenil-	2. példa szerint	0	98
17	acetil-	benzil-	4-/dinetil-ami- no/-fenil-	diklór- -metán	0	115
18	H-	benzil-	4-/dimetil-ami- no/-fenil-	2. példa szerint	0	124
19	acetil-	benzil-	2-hidroxi-fenil-	metil- -etil-ke- ton	-5	88
20	H-	benzil-	2-hidroxi-fenil-	2. példa szerint	0	84

/A Táblázat folytatása/

A példa sorszama	R ₁	R ₂	R ₃	Oldószer, Hőmér- ill. hid- séklet rolizis °C	op. °C
21	acetyl-	benzil-	2,6-dimetil-fe- nil-	diklór- -metán	0 120
22	H-	benzil-	2,6-dimetil-fe- nil-	2. példa szerint	0 160
23	acetyl-	benzil-	4-hidroxi-fenil-	metil- -etil-ke- ton	-5 120
24	H-	benzil-	4-hidroxi-fenil-	2. példa szerint	0 50
25	acetyl-	benzil-	3-hidroxi-fenil-	kloroform	0 102
26	H-	benzil-	3-hidroxi-fenil-	2. példa szerint	0 167-168
27	acetyl-	benzil-	2-klór-fenil-	diklór- -metán	0 100
28	H-	benzil-	2-klór-fenil-	2. példa példa	0 83
29	acetyl-	benzil-	4-piridil-	tetrahid- furán	0 <50
30	H-	benzil-	4-piridil- /hidroklorid/-	2. példa szerint /éteres sósavval/	0 167
31	acetyl-	benzil-	3-klór-fenil-	diklór- -metán	0 113
32	H-	benzil-	3-klór-fenil-	2. példa szerint	0 121
33	acetyl-	benzil-	2-tiazolil-	diklór- -metán	0 103
34	H-	benzil-	2-tiazolil-	2. példa szerint	0 90
35	acetyl-	benzil-	4-metoxi-fenil-	diklór- -metán	0 118
36	H-	benzil-	4-metoxi-fenil-	2. példa szerint	0 115
37	acetyl-	benzil-	3-metoxi-fenil-	diklór- -metán	0 115
38	H-	benzil-	3-metoxi-fenil-	2. példa szerint	0 72-73
39	acetyl-	benzil-	2-metoxi-fenil-	diklór- -metán	0 barna olaj, Rf = 0,4 (benzol és etil-ace- tát 70:30 tf.elegye ≈50
40	H-	benzil-	2-metoxi-fenil-	2. példa szerint	-5 124-125
41	acetyl-	benzil-	3-piridil-	diklór- -metán	0 103-104 /bázis/
42	H-	benzil-	3-piridil- és metán-szulfo- nátja	2. példa szerint éteres metán-	0 146 /me- -5

Táblázat (folytatás)

A példa sorszám	R ₁	R ₂	R ₃	Oldószer, Hőmér- ill. hid- rolízis	séklet °C	op. °C
				szulfon- sav		tánszul- fonát/
43	acetil-	benzil-	4-/metoxi-karbo- nil/-metil-fe- nil-	diklór- metán + + 4-me- til-mor- folin	-10	94
44	H-	benzil-	4-/metoxi-karbo- nil/-metil-fe- nil-	2. példa szerint	0	98
45	acetil-	benzil-	2-benzimidazo- lil-	tetra- hidro- furán	0	70-75
46	H-	benzil-	2-benzimidazo- lil-/metánszul- fonát/	2. példa szerint /éteres metán- szulfon- sav/	-9	142
47	acetil-	benzil-	4,5-dihidro-2- -tiazolil-	diklór- -metán	-10	114
48	acetil-	H-	3-/benzil-oxi/- -fenil-	diklór- -metán	-7	87
49	H-	H-	3-/benzil- -oxi/-fenil-	2. példa szerint	-10	99
50	acetil-	metil-	fenil-	diklór- -metán	-10	106
51	H-	metil-	fenil-	2. példa szerint	0	100
52	acetil-	benzil-	H-	diklór- -metán	0	78
53	H-	benzil-	H-	2. példa szerint	0	69

A 43. példában előállított vegyület kiinduló anyagát a következőképpen állítjuk elő.

(4-Amino-fenil)-ecetsav-metilészter hidroklorid előállítása

25,56 g (4-amino-fenil)-ecetsav és 200 ml metanol elegybe hidrogén-klorid gázt vezetünk, majd 1 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, és utána a hőmérsékletet 20°C-ra csökkenni hagyjuk, az oldószert 45°C hőmérsékleten eltávolítjuk, és a maradékot éterrel alaposan átdolgozzuk. A csapadék szűrése és szárítása után 32,2 g cím szerinti terméket kapunk, op.: 165°C.

54. példa

Tablettákat a következő módon állítunk elő:

Az 1. példában leírt vegyület 50 mg
Vivőanyag, amennyi szükséges 350 mg-ra
(Vivőanyag: laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, talkum).

55. példa

Tablettákat a következő módon állítunk elő:

A 2. példában leírt vegyület 200 mg
Vivőanyag, amennyi szükséges 350 mg-ra
(Vivőanyag: laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, talkum)

56. példa

Tablettákat a következő módon állítunk elő:

A 38. példában leírt vegyület 50 mg
Vivőanyag, amennyi szükséges 350 mg-ra
(Vivőanyag: laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, talkum).

A BIOLÓGIAI HATÁSOK VIZSGÁLATA

1. Az enkefalináz aktivitásának és a hatóanyagok gátló hatásának meghatározása

Az enkefalináz hatását patkány striatum-ából készített membránfrakcióban határoztuk meg.

A striatumot jéggel hűtve eltávolítjuk, és 7,4 pH-értékű, husszoros térfogatú 0,05 mól TRIS-pufferoldatban homogenizáljuk. Ezután 1000 g sebességgel centrifugálunk, majd a megfelelő frakciót két, egyenként 10 percig tartó, 20000 g sebességű centrifugálással kapjuk. A centrifugakalapácsot TRIS-pufferban szuszpendáljuk, és 4°C hőmérsékleten tartjuk. A fehérjék kiértékelését a Comassie-kék módszerrel végezzük.

15 percen át tartó 25°C hőmérsékletű előinkubálás után a fehérjéknek egy alikvot részét 15 percig 25°C hőmérsékleten, 20 nanomól, előzőleg tisztított olyan leucin-enkefalin jelenlétében, amely az első aminosavkomponensen tríciummal jelezve van, továbbá 1 millimól puromicin és a vizsgálandó anyag jelenlétében TRIS-pufferoldatban inkubáljuk. A hidrolízist 0,2 n sósavoldat hozzáadásával leállítjuk, és az inkubált terméket 15 percen át tartó 95°C hőmérsékleten végzett hevítéssel fehérjementesítjük. Ilyen körülmények között a reakció előrehaladása lineáris.

A hidrolízis következtében keletkezett, triciált metabolitokat az enkefalinól porapak-Q oszlopon végzett kromatográfiával elkülönítjük; a metabolitokat TRIS-pufferoldattal eluáljuk, ekkor az enkefalin az oszlopon marad, és ezt követően etanollal eluálva összegyűjtjük.

A különböző, találmány szerinti vegyületek hatását az alábbi Táblázatban az 50%-os gátlást előidéző koncentrációval jellemeztük.

EREDMÉNYEK:

Az alábbi példákban Az enkefalináz gátlása: előállított vegyületek IC_{50} érték 10^{-6} mól-ban kifejezve

1	10
2	1
3	1
4	1
30	0.1
36	0.05
38	0.06

2. A fájdalomcsillapító hatás vizsgálata gyulladásos szöveteken

E vizsgálat céljára a módosított Randall-Selitto eljárást alkalmaztuk [Randall, L. O. és Selitto, J. J.: „Eljárás a fájdalomcsillapító hatás mérésére gyulladásos szöveten”; Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957)].

E módszer abban áll, hogy a fájdalomcsillapító hatást olyan patkányon vizsgáljuk, amelynek a fájdalommal szemben való érzékenységi küszöbét egy gyulladásos folyamat lecsökkenti.

A gyulladást úgy idézzük elő, hogy carrageenint 0,25 mg/talp mennyiségben a patkány hátsó talpának plantáris részébe fecskendezük. A fájdalomérzést úgy idézzük elő, hogy

mechanikus nyomást gyakorolunk a patkány talpának hátsó részére, és ezt a nyomást analgeziméter segítségével fokozatosan növeljük.

A fájdalomküszöböt azzal a nyomásértékkel mérjük, amely szükséges ahhoz, hogy ennek hatására az állat a talpát elrántsa, vagy hangot adjon.

A vizsgálandó anyagot orálisan, a carrageenin befecskendezése után 4 órával adagoljuk, és a fájdalomküszöb kiértékelését először közvetlenül a carrageenin befecskendezése előtt, majd a kezelés után egy órával végezzük.

EREDMÉNYEK:

Az alábbi példákban DA (fájdalomcsillapító előállított vegyületek dózis) orálisan, mg/kg-ban

1	20
2	4
4	50
30	$4 < DA < 20$

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek — ahol az (I) képletben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy $-C(=O)-R'_1$ csoport, ahol R'_1 jelentése

1-4 szénatomos alkilcsoport, R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, 2-tiazolil-, 4,5-dihidro-2-tiazolil-, piridil-, 2-benzimidazolil-, 2-benzotiazolilcsoport vagy adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxilcsoporttal, halogénatommal, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-metil-, fenil-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoporttal vagy $-NXX'$ csoporttal — amelyben X és X' azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport — helyettesített fenilcsoport —

valamint az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóinak az előállítására, azzal a megkötéssel, hogy

ha R_2 jelentése hidrogénatom, akkor R_3 jelentése szubsztituálatlan, vagy 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált fenilcsoporttól, eltérő és

ha R_2 jelentése metilcsoport, akkor R_3 jelentése (karboxi-metil)-csoporttal szubsztituált fenilcsoporttól eltérő,

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű savat — ahol R'_1 és R_2 jelentése ugyanaz,

mint az (I) képletben — vagy e sav valamilyen funkciós származékát egy (III) általános képletű aminnal — ahol R_3 jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben — reagáltatunk, majd kívánt esetben az így kapott (I) képletű vegyületet — ahol R_1 jelentése $-C(=O)-R'_1$ csoport, R'_1 , R_2 és R_3 jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben, — hidrolizáljuk, majd kívánt esetben az így nyert (I) képletű vegyületet — ahol R_1 jelentése hidrogénatom — savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) általános képletű vegyületeket használunk, ahol R_2 jelentése hidrogéntől eltérő.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az 1. igénypontban meghatározott (I) képletű vegyületek körébe tartozó (I') általános képletű vegyületek, valamint azok savaddíciós sóik előállítására, ahol R_1 , R_2 jelentése ugyanaz, mint az 1. igénypontban,

és R'_3 jelentése 2-tiazolil-, 4,5-dihidro-2-tiazolil-, piridil- vagy 2-benzimidazolilcsoport vagy adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy $-NXX'$ csoporttal — amelyben X és X' azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport — szubsztituált fenilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy

ha R_2 jelentése hidrogénatom, akkor R'_3 nem jelenthet szubsztituáltatlan vagy szubsztituált fenilcsoportot, *azzal jellemezve*, hogy kiinduló anyagként egy olyan (III)

általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_3 jelentése R'_3 jelentésével azonos.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiinduló anyagként olyan (II) képletű vegyületet alkalmazunk, ahol a $-C(=O)-R'_1$ csoport jelentése acetilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiinduló anyagként olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_2 jelentése benzilcsoport.

6. A 3.-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiinduló anyag-

ként olyan (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_3 jelentése adott esetben egy vagy két klóratommal vagy metoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy piridilcsoport.

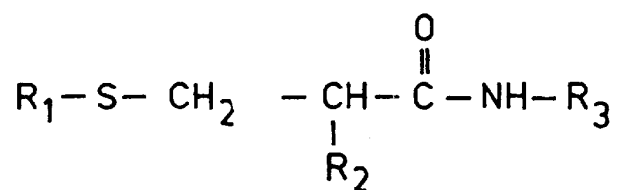
7. Az 1.-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, valamint azok savaddíciós sóinak az előállítására, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, R_2 jelentése benzilcsoport és R_3 jelentése fenil-, 3-metoxi-fenil-, 4-metoxi-fenil vagy 4-piridil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy kiinduló anyagként olyan (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_3 jelentése fenil-, 3-metoxi-fenil-, 4-metoxi-fenil vagy 4-piridil-csoport.

8. Eljárás az enkefalináz enzimet bénító, fájdalomcsillapító hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított, (I) általános képletű vegyületet ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypont szerinti — vagy annak gyógyászati szempontból alkalmas savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vívő- és segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

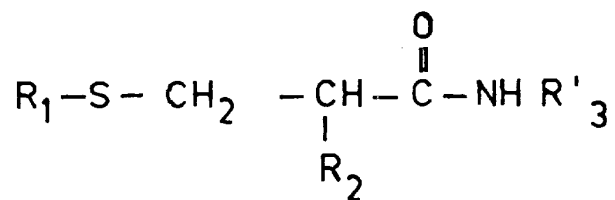
9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, a 3. igénypont szerinti eljárással előállított, (I') általános képletű vegyületet ahol R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypont szerinti és R'_3 jelentése a 3. igénypont szerinti — vagy annak gyógyászati szempontból alkalmas savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vívő- és segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, a 7. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a 8. igénypont szerinti — vagy annak gyógyászati szempontból alkalmas savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vívő- és segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

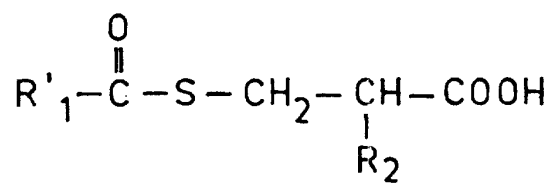
Int.Cl. C 07 C 153/09; C 07 C 149/23;
C 07 D 277/82; C 07 D 277/18; C 07 D 277/46;
C 07 D 213/75; C 07 D 235/14; A 61 K 31/095



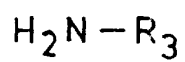
(I)



(I')



(II)



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 688. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod