2480/92

~~56.290/DE~~

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

6173 0

K I V O N A T

Eljárás 2-imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén-aminoxi-alkán-karbonsav-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1992. 07. 29.

Elsőbbsége: 1991. 07. 30. (9116470.7), NAGY-BRITANNIA

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek (I) általános képletében

A jelentése (a) általános képletű kétértékű csoport, amelyben

R hidrogén-, halogénatomot, trifluor-metil-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoportot jelent,

R_1 jelentése a) halogénatommal, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

b) ciklohexilcsoport, vagy

c) egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport,

T egyenes vagy elágazó szénláncú, 3-5 szénatomos alkilén-csoportot jelent és

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A fenti vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik tromboxán A_2 (TXA_2) szintézis szelektív inhibitoraiként alkalmazhatók.

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Deák Ferenc u. 10.
Telefon: 153-3735, Fax: 153-3664

A

56.290/DE

61730

1980/92

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

N320- C07D 233/61
A61K 31/415

Eljárás 2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén-aminoxi-alkán-karbonsav-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., MILÁNÓ, OLASZORSZÁG

Feltalálók: COZZI Paolo, MILÁNÓ,
MENICHINCHERI Maria, MILÁNÓ,
ROSSI Arsenia, DALMINE (Bergamo),
FERTI Corrado, BARLASSINA (Milánó),
SALVATI Patricia, ARESE, (Milánó),
OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1992. 07. 29.

Elsőbbsége: 1991. 07. 30. (9116470.7),
NAGY-BRITANNIA

A PCT/EP91/00351. sz. nemzetközi szabadalmi bejelentésben értékes biológiai tulajdonságú 1-(alkoxi-imino-alkil)-imidazol-származékokat írtak le.

Azt találtuk, hogy ezekhez az 1-(alkoxi-imino-alkil)--imidazol-származékokkal közeli rokonságban lévő és a fenti szabadalmi bejelentésben már leírt vegyületek osztályából kiválasztott új vegyületeknek meglepően magasabb biológiai hatásuk van.

A találmány szerinti eljárás alábbiakban értelmezett (I) általános képletű 2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén-aminoxi-alkánkarbonsav-származékok előállítására, gyógyászatilag alkalmazható sóikra, ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és gyógyszerként való alkalmazásukra vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

A jelentése (a) általános képletű kétértékű csoport, amelyben

R hidrogén-, halogénatomot, trifluor-metil-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi vagy 1-4 szénatomos alkil--szulfonil-csoportot jelent,

R_1 jelentése a) halogénatommal, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

b) ciklohexilcsoport, vagy

c) egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport,

T egyenes vagy elágazó szénláncú, 3-5 szénatomos alkiléncsoportot jelent és

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Azokat a vegyületeket és sóikat, amelyek (I) általános képletében A, T, R_1 és R_2 jelentése a fenti, R 1-4 szénatomos alkoxi-, ciano- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoportot jelent, korábban még sehol sem írták le.

A fentiekben értelmezett, többi (I) általános képletű vegyület a fent említett egyesült királyságbeli szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyületek azon csoportját jelentik, amelyeknek egyike sincs ott konkrétan megemlítve.

A találmány magába foglalja az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges izomerjét, sztereoizomerjét és ezek elegyeit, metabolitjaikat, metabolitikus prekurzoraikat vagy bioprekurzoraikat.

Az (I) általános képletű vegyületek az oxim-kettőskötés körül E- vagy Z-izomerizációt mutatnak. Az (I) általános képletű vegyületek E- és Z-izomerjei, valamint ezek elegyei is a találmány tárgykörébe tartoznak.

Az 1-6 szénatomos alkilcsoportok közül előnyösen az 1-4 szénatomos alkilcsoportot, ilyenekre példaként a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy tercier-butil-csoportot említjük meg. Legelőnyösebb közülük a metil- vagy butilcsoport.

Az 1-4 szénatomos alkilcsoport metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi- vagy terc-butoxi-csoport lehet, előnyösen metoxi-, etoxi- vagy propoxicsoport.

A halogénatom bróm-, klór- vagy fluoratom lehet, előnyösen bróm- vagy fluoratom.

Az 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport előnyösen metil- vagy etil-szulfonil-csoport lehet, elsősorban metil--szulfonil-csoport.

T előnyösen a $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-$ és

$-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-CH_2-$ csoportok közül kiválasztott kétértékű csoport lehet.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói alatt a szervetlen és szerves savakkal képzett savaddiciós sóikat, valamint a szervetlen és szerves bázisokkal képzett sóikat értjük. Alkalmas szervetlen savként a salétromsavat, sósavat, bróm-hidrogén-savat, kénsavat, perklórsavat és a foszforsavat; szerves savként az ecetsavat, propionsavat, glikolsavat, tejsavat, oxálsavat, malonsavat, maleinsavat, borostyánkősavat, citromsavat, benzoesavat, fahéjsavat, mandulasavat és a szalicilsavat említjük meg. Alkalmazható szervetlen bázisok az alkálifém-, különösen nátrium- vagy káliumbázisok, az alkáliföldfém-, különösen a kalcium- vagy magnéziumbázisok, szerves bázisként elsősorban az alkil-aminok, előnyösen a trietil-amin jön számításba.

Amint azt már az előzőekben is említettük, a találmány magában foglalja az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható bioprekurzorait (ezek más szóval „pro-drug"-

-ként ismertek) is, azokat a vegyületeket, amelyek képlete különbözik ugyan az (I) általános képlettől, azonban az emberi szervezetbe való bejuttatásukat követően, közvetve vagy közvetlenül, in vivo alakulnak át (I) általános képletű vegyületekké.

A találmány szerinti vegyületek példáiként említjük meg a következő vegyületeket és gyógyászatilag alkalmazható sóikat, a vegyületek Z- vagy E-izomerek vagy ezeknek az izomereknek az elegyei is lehetnek:

(±)-5-[1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-klór-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(3-fluor-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-metoxi-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-/trifluor-metil/-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(3-klór-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-(4-fluor-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(3-klór-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-(3-/trifluor-metil/-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-(3-/metil-szulfonil/-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(3-fluor-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-(4-/metil-szulfonil/-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4--fluor-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén]-2,2--dimetil-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén]-3,3--dimetil-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-/metil-szulfonil/--benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-(4-fluor-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4-/metil-szulfonil/-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén]-3,3-dimetil-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-(3-/trifluor-metil/-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-benzil--etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén]-2,2-dimetil-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-(4-metoxi-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)--etilidén]-aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-n-hexil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén]-aminoxi--pentánsav;

(±)-5-[1-metil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etildién]-aminoxi--pentánsav;

(±)-5-[1-metil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén]--aminoxi-pentánsav;

(±)-5-[1-etil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén]-aminoxi--pentánsav;

(±)-5-[1-propil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén]-aminoxi--pentánsav;

(±)-5-[1-(4-klór-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)--etilidén]-aminoxi-pentánsav.

A találmány szerinti vegyületek és sóik az alábbi eljárásokkal állíthatók elő:

a) egy (II) általános képletű oximot vagy sóját - a képletben A és R_1 jelentése az előzőekben megadott - reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel, ebben a képletben T és R_2 jelentése az előzőekben megadott és Y kilépő csoportot jelent; vagy

b) egy (II) általános képletű oximot vagy sóját - a képletben A és R_1 jelentése az előzőekben megadott - reagáltatunk egy (IV) általános képletű laktonnal, ebben a képletben T jelentése az előzőekben megadott, s így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R_2 hidroxilcsoportot jelent, vagy

c) egy (V) általános képletű vegyületet - a képletben A és R_1 jelentése az előzőekben megadott - reagáltatunk egy (VI) általános képletű vegyülettel, ebben a képletben T és R_2 jelentése az előzőekben megadott; vagy

d) egy (V) általános képletű vegyületet - a képletben A és R_1 jelentése az előzőekben megadott - reagáltatunk egy (VII) általános képletű vegyülettel, ebben a képletben T és R_2 jelentése az előzőekben megadott, Q és Q' egymástól függetlenül hidrogénatomot, rövidszénláncú alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent;

és kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, és/vagy

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület sójává alakítjuk és/vagy
kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület sóját a szabad vegyületté alakítjuk át és/vagy
kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület izomerjeinek elegyét az egyes izomerekre választjuk szét, és/vagy
kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület E- és Z-izomerjeinek arányát az izomerelegyben az oxim-kettőskötés izomerizációjának módosításával megváltoztatjuk, így ezeknek az izomereknek az előzőektől eltérő arányát nyerjük, és/vagy
kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület tiszta E--izomerjét az oxim-kettőskötés izomerizációjának megváltoztatásával a tiszta Z-izomerré, vagy E- és Z-izomerjeinek elegyévé alakítjuk, és/vagy
kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület tiszta Z--izomerjét az oxim-kettőskötés izomerizációjának megváltoztatásával a tiszta E-izomerré, vagy Z- és E-izomerjeinek elegyévé alakítjuk.

A (II) általános képletű vegyület sójára példaként az alkálifémsókat, elsősorban a nátrium- vagy lítiumsót említjük meg.

A (II) általános képletű vegyületek sóit ismert módszerekkel állíthatjuk elő, úgy például, hogy egy (II) általános képletű vegyületet alkálifém-hidriddel, előnyösen nátrium-hidriddel reagáltatunk egy közömbös szerves oldószerben, például dimetil-formamidban.

A (III) általános képletben lévő Y kilépő csoportra példaként a halogénatomot, elsősorban a klór- vagy brómatomot

vagy egy aktív észterből származó csoportot, elsősorban mezil- vagy tozilcsoportot említjük meg.

A (II) általános képletű vegyület vagy sója (III) általános képletű vegyülettel való reagáltatását ismert módszerek szerint végezhetjük, például a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben, így dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, terc.-butanolban vagy benzolban; és egy alkalmas bázikus anyag, így alkálifém-karbonát, elsősorban nátrium-karbonát, vagy nátrium-hidrid vagy kálium-terc-butilát hozzáadásával; 0 ^{o}C és reflux hőmérséklet közötti hőfoktartományban.

A (II) általános képletű vegyület vagy sója (IV) általános képletű vegyülettel való reagáltatását ismert módszerek szerint végezzük. Az ilyen reakciók például kivitelezhetők az előzőekkel azonos reakciókörülményeket alkalmazva, amelyeket a (II) általános képletű vegyületnek vagy sójának egy (III) általános képletű vegyülettel való reagáltatására írtunk le.

Az (V) általános képletű karbonilvegyület (VI) általános képletű amino-oxi-vegyülettel való reagáltatását például elvégezhetjük úgy, hogy a karbonilvegyületet a reakció szempontjából közömbös oldószerben oldjuk egy alkalmas bázikus anyag hozzáadásával. Oldószerként említjük meg a vizet, rövidszénláncu alkanolt, elsősorban etanolt, dioxánt, tetrahidrofuránt, aromás szénhidrogént, elsősorban butanolt, toluolt vagy xilolt vagy ezeknek az oldószereknek az elegyét. Bázikus anyagként például alkálifém-hidroxidot, -karbonátot vagy -hidrogén-karbonátot, elsősorban nátrium-, vagy kálium-hidroxidot, vagy szerves bázikus anyagot, például tercier amint vagy piridint alkalmazhatunk.

Abban az esetben, ha (VII) általános képletű vegyületben Q és Q' közül az egyik vagy mindkettő rövidszénláncu alkilcsoportot jelent, akkor ez, illetve ezek például 1-4 szénatomosak, elsősorban metil- vagy etilcsoport.

Az (V) általános képletű vegyület (VII) általános képletű vegyülettel való reagáltatását is ismert módszerek szerint végezhetjük. Az ilyen reakciót például a reakció szempontjából inert oldószerben, így acetonitrilben vagy ecetsavban végezhetjük, és kívánt esetben ásványi sav, így kénsav vagy sósav jelenlétében, reakcióhőmérsékletként szobahőfok és reflux hőmérséklet közötti hőfoktartományt alkalmazva.

Egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté önmagában ismert módszerekkel alakíthatunk át. Például egy észterezett karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet ismert módszerekkel alakíthatunk át a megfelelő szabad karbonsavvá.

Egy szabad karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a megfelelő észterezett származékká alakíthatunk. Az ilyen észterezési reakciót ismert módszerek szerint végezhetjük, előnyösen a karbonsav reaktív intermedierjén keresztül, amelyet adott esetben izolálhatunk is, a megfelelő 1-4 szénatomos alkanollal való reagáltatással. A reakciót szokásos oldószerben, így benzolban vagy toluolban, vagy magának az alkanol feleslegének jelenlétében vitelezhetjük ki.

A reakcióhőmérséklet kb. 5-10 ^{o}C és kb. 50 ^{o}C közötti lehet. A karbonsav reaktív intermedierjei lehetnek például

savhalogenidek, így kloridok, vegyes anhidridek, így etoxi--karbonil- vagy terc-butoxi-anhidridek, vagy valamilyen diimiddel, így diciklohexil-karbodiimiddel vagy karbonil-diimidazollal való reagáltatásával in situ előállított alkalmas reaktív intermedirek.

Az (I) általános képletű vegyületek sóinak képzését, a sók szabad vegyületekké való átalakítását, valamint az izomerelegyeknek az egyes izomerekre történő elválasztását is hagyományos módszerekkel végezhetjük.

A geometriai izomerek, így a Z- és E-izomerek, elegyének elválasztását például megoldhatjuk egy alkalmas oldószerből történő frakcionált kristályosítással, vagy kromatográfiásan, oszlopkromatográfiát vagy nagynyomású folyadékkromatográfiát alkalmazva.

Egy (I) általános képletű vegyületben az oxim-kettőskötésen az izomerizációt - amely egyensúlyi reakció -, ismert módszerek szerint végezhetjük, előnyösen egy ásványi sav, így sósav jelenlétében és/vagy melegítéssel.

A (II) általános képletű oximok is ismert módszerekkel állíthatók elő. Például

a') egy (V) általános képletű vegyület - a képletben A és R_1 jelentése az előzőekben megadott - hidroxil-aminnal vagy savaddiciós sójával, így nátrium- vagy káliumsójával való reagáltatásával, vagy

b') egy (VIII) általános képletű oxim - a képletben Y, A és R_1 jelentése az előzőekben megadott - imi-

dazollal, (1-4 szénatomos alkil)-imidazollal vagy ezek sóival való reagáltatásával, ezt az eljárást pl. az Arzneim. Forsch./Drug Res., 29 (II), 1510-13. (1979) helyen ismertetik.

Az oxim-kettőskötés miatt a (II) általános képletű oximok is tiszta Z- vagy E-izomerként vagy ezek elegyeként állíthatók elő. A (II) általános képletű oximok is kívánt esetben ugyanannak az - ismert módszerek szerinti - izomerizációnak vethetők alá az oxim-kettőskötésen, mint amit az (I) általános képletű vegyületeknél az előzőekben már leírtunk. Hasonlóan a (II) általános képletű oximok Z- és E-izomerjeinek az elegyei is hagyomás módszerekkel az egyes izomerekre választhatók szét.

A (III), (IV) és (V) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert vegyületekből ismert módszerekkel állíthatók elő. A (VI) általános képletű vegyületek is ismert vegyületek vagy ismert vegyületekből állíthatók elő ismert módszerekkel, ilyent írnak le a Tetrahedron (1967), 23, 4441. helyen, vagy általánosan ismertetnek ilyen eljárást az Organic Functional Group Preparation, S.R. Sandler és W. Karo, Vol. III. X. fejezet, Academic Press, (1972) helyen.

A (VII) általános képletű vegyületek a fenti c) eljárásnál leírt eljárással azonos körülmények között állíthatók elő (IX) általános képletű ismert vegyületek - a képletben Q és Q' jelentése az előzőekben megadott - (VI) általános képletű vegyülettel - a képletben T és R_2 jelentése megadott - való reagáltatásával.

Alternatív módon a (VII) általános képletű vegyületek előállíthatók a fenti a) és b) eljárásoknál leírt körülményekkel azonos reakciókörülmények között egy (IX) általános képletű vegyületből, a megfelelő (X) általános képletű oximon keresztül - a képletben Q és Q' jelentése az előzőekben megadott - egy (III) általános képletű vagy egy (IV) általános képletű vegyülettel való reagáltatással.

Abban az esetben, ha a találmány szerinti vegyületekben vagy azok intermedierjeiben olyan csoportok vannak, amelyeket a fentiekben ismertetett reakciók során meg kell védenünk, akkor a reagáltatás előtt ezek a csoportok hagyományos módon megvédhetők és a reagáltatás befejeztével ismert módszerek szerint lehasíthatók.

Farmakológia

Felismertük, hogy az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik a tromboxán A_2(T_xA_2) szintézis szelektív inhibitorai és ezért olyan kórok kezelésére használhatók, amelyek az emlősökben, beleértve az embert is, kialakult T_xA_2 szintézis növekedése következtében keletkeztek.

Az (I) általános képletű vegyületeknek patkányokban, in vitro kísérletekben vizsgáltuk a T_xA_2 szintetáz aktivitását gátló képességét; ezt az aktivitást T_xB_2-vel fejeztük ki, amely a teljes vérben alvadás közben vagy az izolált glomeruluszokban képződött.

Az in vitro kísérleteket az alábbiak szerint végeztük:

A vegyületek T_xA_2 szintézisre kifejtett hatását a szérumban mértük.

A vért az állatok hasi aortájából vettük enyhe, éteres altatás közben. A vért azonnal 0,5 ml-es adagokra osztottuk és ezeket olyan üvegfiolákba raktuk, amelyek mindegyike a vizsgált vegyületet vagy a referenciavegyületet tartalmazta egy bizonyos koncentrációban. Referenciavegyületként acetil-szalicilsavat (ASA), amely tromboxán-szintetáz inhibitor (Randall és mtsai - Thromb. Res. 23, 145, 1981) alkalmaztunk.

A mintákat ezután egy órán át 37 °C-on hagyuk besűrüsödni, majd 3000/perc fordulatszámnál centrifugáltuk és az összegyűjtött szérumot -20 °C-on tároltuk a vizsgálatokig. A T_xB_2-szintet RIA-módszerrel határoztuk meg az előzőekben ismertetett eljárás szerint (Patrono et al Thromb. Res. 17 3/4, 317, 1980) igen érzékeny antitestet alkalmazva.

A találmány szerinti vegyületek a fenti tesztekben mérhető aktivitást mutattak.

Elsősorban a találmány szerinti (±)-(E)-5-[1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsavat (belső kódja FCE 27318) találtuk olyannak, amely a T_xA_2 szintézisen mérhető aktivitást mutatott, szignifikánsan nagyobbat, mint a Dazoxiben és ASA referenciavegyületek. Az eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. Táblázat

In vitro hatások a patkány teljes vérében való T_xB_2-termelődésre vonatkozóan: (az adatokat IC_{50}-ben (M) fejeztük ki és a határértékek p = 0,95-re)

Vegyület	Teljes vér n = 8
FCE 27317	$3,9 \times 10^{-7}$ $(2,24 - 8,47 \times 10^{-7})$
Dazoxiben	$1,2 \times 10^{-6}$ $(0,70 - 1,9 \times 10^{-6}$
ASA	$4,2 \times 10^{-5}$ $3,1 - 5,6 \times 10^{-5}$

A táblázatban n az ismétlések számát jelenti.

A találmány szerinti vegyületek képesek szelektíven meggátolni a T_xA_2 képződését, értágítóként és antiagregátorként alkalmazhatók, például trombózisok mindenféle esetében, perifériás és koronáriás érbetegségeknél.

Tulajdonképpen a T_xA_2-termelődés gátlása csökkenti a trombuszok képződésének és az ishemiás eseményekkel, az eltávozó, változatlan (vagy növekvő) PGI_2-termelődéssel járó érszűkületnek a valószínűségét, elősegíti az értágulást, a szövetek vérellátását és védi az érfalakat.

A fentieken kívül a találmány szerinti vegyületeket vizsgáltuk mosott humán vérlemezkékben a kötőszövetben lévő T_xA_2-antagonizmusra [^{3}H]-SQ 29,548 radioaktív jelzésű ligandumot használva.

A kísérleteket az alábbiak szerint végeztük:

Legalább tíz nap óta nem gyógyszerezett, mindkét nembeli, egészséges önkéntesektől vett vért adtunk 28 μM indometacint tartalmazó sav-citrát dextróz 0,1-nyi térofgatába. A vérlemezkékben dúsított plazmát (PRP), amelyet a vér 20 percen át 200 x g-fordulatszámmal történő centrifugálásával nyertünk, kétszer mostuk (1000 x g fordulatszámmal, 10 percen át).

A vérlemezkéket ezután Tyrode-Hepes pufferben (pH = 7,4) újra szuszpendáltuk - a végső koncentráció (5-10) x 10^{-8} sejt/ml volt - és 0-60 percig 25 °C-on [^{3}H]-SQ 29,548-cal (5 nM) inkubáltuk. A leszorítási kísérletekhez a versenyző ligandumokat különböző koncentrációkban (10^{-9} - 10^{-4} M) adtuk és 25 °C-on 30 percen át inkubáltuk.

50 μM U 46619 jelenlétében határoztuk meg a nemspecifikus kötést, amely a [^{3}H]-SQ 29,548 teljes kötésének megközelítőleg 5 %-a volt.

Inkubálás után 4 ml jéghideg TRISZ-HCl-puffert (10 mM, pH = 7,4) adtunk mindegyik fiolába és a reakcióelegyet azonnal átszívattuk egy Whatman GE/C üvegszűrő lemezen, amelyet kétszer mostunk 4-4 ml jéghideg TRISZ-HCl-lel és Packard β-számlálón meghatároztuk a rádioaktivitást.

A kötési adatokat Ligand-programot használó nemlineáris függvénnyel ellátott számítógéppel analizáltuk és IC_{50}-ként fejeztük ki.

A 2. táblázatban a találmány szerinti (±)-(E)-5-/1--fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén/-aminoxi--pentánsav kötési tesztbeli adatait hasonlítottuk a Sulotroban (BM 13177) standard referenciavegyület /DE-A 2,809,377/ vizsgálati adataival.

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti FCE 27109-nek T_xA_2-szintetáz gátló hatásán kívül a receptorhoz való affinitása jobb, mint amit az ismert Sulotroban (BM 13177) mutatott, a standard vegyületnek T_xA_2-szintetáz inhibitor aktivitása nem volt.

2. Táblázat

[^{3}H]-SQ 29,548 kötésleszorítás (mosott humán vér lemezkéken IC_{50} (M)

BM 13177	$7,3 \times 10^{-6}$
FCE 27317	$3,87 \times 10^{-8}$ (±) 0,30)

Mivel a találmány szerinti vegyületek mind T_xA_2 szintetáz inhibitorok, mind $PGH_2T_xA_2$ antagonisták a vérlemezékben, a technika állása alapján (J. Clin. Invest. 80.,1435 (1987) és Adm. Prostaglandins, Tromboxanes, Leukotrienes Res. Vol. 17 (1987) 49.o.), eredményesen alkalmazhatók elsősorban az olyan kóros állapotok kezelésében, amelyeknél a T_xA_2 szintézis foko-

zódása a fent említett patogén hatást fenti ki.

A találmány szerinti vegyületek egy másik alkalmazása a migrén kezelése. Amint ismeretes, a migrén esetében bebizonyították, hogy a diffúz érösszehúzódást a vérlemezkék T_xA_2 túltermelődése okozta [J. Clin. Pathol. (1971), 24, 250; J. Headache (1977), 17, 101]. A vérlemezkék T_xA_2 és MDA (malondialdehid) túltermelődése diabetes mellitusban bebizonyosodott és kölcsönös összefüggésbe került a betegségben a hajszálerek keringési zavaraival [Metabolism (1979), 28, 394; Eu. J. Clin. Invest. (1979), 9, 223; Thrombosis Haemost. (1979), 42, 983; J. Lab. Clin. Med. (1981), 97 87]. Következésképpen a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók diabetes, elsősorban a diabetes hajszálérbetegségek kezelésére.

A fentieken kívül a találmány szerinti vegyületek gyulladásgátló szerekként is alkalmazhatók.

Amint ismeretes, a carrageenin indukált granulómából nyert folyadék az arachidonsavat T_xA_2-vé alakítja át <u>in vitro</u> és a T_xA_2 szint növekszik a reumatoid arthritiszes betegek izületi folyadékában és a patkányok carrageenin-indukált gyulladási folyadékában (Prostaglands (1977), 13, 17; Scand. J. Rhenm. (1977), 6, 151). Az utóbbi időben bebizonyosodott, hogy a T_xA_2 túltermelődése a magas vérnyomásos betegség kifejlődésével jár együtt és ezért a T_xA_2 termelődés specifikus inhibitorát a magas vérnyomás kezelésénél lehet alkalmazni. (En. J. Pharmacol. (1981), 70, 247).

A találmány szerinti vegyületek így vérnyomáscsökkentő szerekként alkalmazhatók.

Növekvő T_xA_2 szintézisre és csökkenő prosztaciklin szintézisre található példa a terhesség által keltett magas vérnyomásban. [Am. J. Obstet. Gynecol. (1987), 157, 325; Hypertension (1988), 11, 550].

Ebben a patológiában ezért hasznos a tromboxán szintetáz inzibitorokkal történő kezelése.

Kimutatták továbbá a T_xA_2 szerepét a gyomorfekély rendellenességeinek kifejlődésében a T_xA_2-nek az erőteljes gyomorér-szűkítő aktivitása alapján, éppen ezért alkalmazható a T_xA_2 inhibitor ezen a területen is [Nature (1981), 202, 472]. A találmány szerinti vegyületek gyomorfekély kezelésére is alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek tumorellenes szerekként is alkalmazhatók. Ismeretes, és a T_xA_2 szintézis szelektív gátlásáról be is bizonyosodott, hogy csökkenti a tüdőrák áttételek számát és lassítja a tumorfejlődést /Nature (1982), 295, 188/.

A T_xA_2 szintézis és a kalciumszállítás közötti összefüggés következtében - amint azt néhány szerző az utóbbi időben kimutatta -, bizonyos T_xA_2 szintetáz inhibitorok, így a találmány szerinti vegyületek is felhasználhatók csontritkulás, például a menstruáció elmaradását követő csontritkulás kezelsében [Prostaglandins (1981), 21, 401].

A fentieken túlmenően a találmány szerinti vegyületek anginapectoris és szívelégtelenség kezelésére is alkalmazhatók.

Ebből a szempontból ismert, hogy a Prinzmetal-féle anginás (Prostaglandisn and Med. (1979) 2, 243), valamint visszatérő anginás rohamokban szenvedő (Sixtn Intern. Congress on Thrombosis, Monte Carló October, 1980 Abs N° 140) betegekben magas T_xB_2 szinteket találtak. A találmány szerinti vegyületek vérlemezke antiaggregációs-aktivitását in vitro és in vivo kísérletekben fejlesztették ki például Born [Born G.V.R., Nature 194, 927 (1962)] és Silver [Silver M. J., Science 183, 1085 (1974)] módosított módszerei szerint.

a találmány szerinti vegyületek in vitro kísérletekben kollagén vagy ADP (adenozin-5'-difoszfát) által kiváltott vérlemezke aggregációjára vonatkozó inhibitor aktivitását vérlemezkében gazdag tengeri malac plazmában állapították meg (Dunkin Hantley Iva: PDH (SPF) Ivanovas GmbH, Germany).

A találmány szerinti vegyületek ezért alkalmazhatók az extrakorporális keringés alatti vérlemezke-vesztés megelőzésére vagy csökkentésére, például koszorúér bypass és átültetési eljárások, vagy vesedialízis közben. Kimutatták továbbá, hogy a keringési zavar, például az endotoxikus és haemorhágiás sokk összefüggésben áll a megnövekedett T_xA_2-szinttel, így a találmány szerinti vegyületek ezekben a betegségekben is alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek ezenkívül alkalmasak a bronchiális túlérzékenységből eredő asztma kezelésére is. A T_xA_2-nek az asztmában kifejtett szerepére állati modellkísérletek alapján a hörgő összehúzó aktivitásából lehet következtetni [Br. J. Pharmacol. (1984), 82, (3), 565]. A vérlemezke-aktíváló faktor (PAF) által patkányokban keltett hörgőgörcsgátló aktivitást is leírták már a T_xA_2-szintetáz inhibi-

torokra például a GB-B-2205494 számú szabadalmi leírásban.

A találmány szerinti vegyületek vesebántalmak kezelésére is alkalmazhatók, így glomerulonephritis, diabetikus vesebántalom vagy szisztemikus lupus erithematosus (SLE) által okozott másodlagos vesebántalmak kialakulása esetén, és Cyclosporin A által indukált nephrosis megelőzésére és/vagy kezelésére. A találmány szerinti vegyületek használhatók terhesség alatti toxémia megelőzésére és/vagy kezelésére, például preeklampszia, eklampszia és preeklamptikus (eklamptikus, eklamptogenikus) toxémiák esetében.

Az utóbbi időben a T_xA_2-szintézisének a vesén belüli megnövekedése és a krónikus glomeruláris betegség kifejlődése közötti pozitív kapcsolatot, vesekárosodásra, immunis és nem-immunis különböző állatokon végzett kísérletekkel és emberekben is kimutatták [J. Clin. Invest. (1985) 75, 94; J. Clin. Invest. (1985), 76 1011]. A T_xA_2-szintetáz inhibitorokról az utóbbi időben, így például a GB-B-2205240 számú szabadalmi leírásban leírták, hogy hatásosak a patkányokban nephrosis-szal keltett doxorubicinben lévő kreatinin szérum szintek és proteinuria csökkentésére és milánói normális vérnyomású törzsből (MNS) származó patkányokban spontán kifejlődött gócos glomeruloszklerózis a glumeruláris szűrési arány (GFR) növekedésére és a proteinusia csökkenésére.

A veseelégtelenség kezelése során a találmány szerinti vegyületek elsősorban angiotenzin átalakító enziminhibitorral (ACEI) együtt alkalmazhatók, mind külön-külön mind együttes bejuttatásával. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók emlősökben ciklosporin A által indukált nephrosis kezelésére

vagy megelőzésére is.

A találmány szerinti vegyületek vese- és szívátültetés esetében a kilökődés megakadályozására is alkalmasak. Transzplantáció után mind az emberben, mind a patkányokban a vizeletben megnövekedett T_xB_2 kiválasztódást vagy a teljes vérben fokozott T_xA_2 szintézist mutattak ki. [Lancet (1981), ii, 431; Transplantation (1987), 43, 346].

A találmány szerinti vegyületek további alkalmazása a hiperlipidémia, nevezetesen a hiperkoleszterolémia és a nephrotikus szindróma által keltett másodlagos hipertriglicéridémia kezelése.

A hiperlipidémia az emberi nephrotikus szindróma általános vonása [New Engl. J. Med. (1983), 312 (24), 1544], ezenkívül leírták még az állatkísérletekben megnövekedett triglicéridet és koleszterinszinteket nephrotikus szindróma által keltett doxorubicinként /Expt. Mol. Pathology (1983), 39, 282/; kórokozó mechanizmusként a vizeletben megnövekedett albuminkiválasztódást tekintették [a Kidney International (1987), 32, 813 helyen]. A T_xA_2-szintetáz inhibitorokról már leírták a GB-B-2205240 számú szabadalmi leírásban, hogy ezek idős MNS patkányokban hatásosnak bizonyultak koleszterin és triglicéridek csökkentésében és doxorubicinnal kezelt patkányokban levő trigliceridek csökkentésében.

Azt is kimutatták, hogy koleszterinnel táplált nyúlban egy olyan étkezési állatkísérletben, amellyel atheroszklerózist indukáltak, az arachidonsav-metabolizmus a korai betegség kifejlődésében egy jelentős faktor. Elsősorban a T_xA_2-től a PGE_2

felé tartó metabolizmusbeli eltolódás fojthatja el a betegség kifejlődését (például az atheromatózis plakkot) hiperkoleszterolémiában.

A találmány szerinti vegyületek ezért ezekben a betegségekben is alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek trombolitikus szerekkel (pl. tPA, sztreptokináz, pro-urokináz) együtt is alkalmazhatók, az utóbbiak dózisának a trombolitikus terápiában való csökkentésére, az újraelzáródás és a lehetséges vérzés előfordulásának csökkentésére.

A találmány szerinti vegyületek további alkalmazása a perkután transzluminális angioplasztot követő resztenózis megelőzése és/vagy kezelése.

A találmány szerinti vegyületek toxicitása jelentéktelen, ezért a gyógyászatban biztonságosan alkalmazhatók. Kilenc órán át éheztetett egereket és patkányokat orálisan kezeltünk a találmány szerinti vegyületek növekvő dózisainak egyszeri bejuttatásával, az állatokat elkülönítettük és normálisan etettük. A tájékoztató akut toxicitást (LD_{50}) a kezelés utáni hetedik napon értékeltük ki.

Tekintettel a találmány szerinti vegyületek magas aktivitására, azokat biztonságosan alkalmazhattuk gyógyszerként. A különböző klinikai tünetekhez a gyógyászati étrendet a betegség típusához kell adaptálni, általában figyelembe véve a bejuttatás módját is, azt a formát, amelyben a vegyületet bejuttattuk, valamint a páciens korát, testsúlyát és állapotát. Az ilyen vegyületek bejuttatására minden körülmény között alkalmazható mód az orális út. Akut patológikus állapot kezelésére elő-

nyösen intravénás injekciót vagy infúziót alkalmazunk. A kezelési étrend fenntartására az orális vagy parenterális (például intramuszkuláris) út az előnyös. A találmány szerinti vegyületek, így például a (±)-(E)-5-[1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav felnőtt emberek számára orális bejuttatásához megfelelő dózis-szint naponta egy-háromszor kb. 50 mg - kb. 300 mg.

Természetesen a dózis-szintet az optimális gyógyászati hatás biztosítására kell beállítani.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyászatilag alkalmazható hordozókkal vagy higítókkal együtt tartalmazó gyógyszerkészítmények fajtája a kívánt bejuttatási módtól függ.

A készítmények a szokásos alkotórészekkel hagyományos módon formulázhatók. A találmány szerinti vegyületek például kikészíthetők vizes vagy olajos oldatok, szuszpenziók, tabletták, pirulák, zselatin-kapszulák, szirupok, cseppek vagy kúpok formájában.

Így orális bejuttatás céljára a találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény előnyösen olyan tabletta, pirula, vagy zselatin-kapszula, amely a hatóanyagot higítószerekkel, így laktózzal, dextrózzal, szacharózzal, mannitollal, szorbitollal vagy cellulózzal; síkosító anyagokkal, például kovaföldde1, talkummal, sztearinsavval, magnézium- vagy kalcium-sztearáttal és/vagy polietilénglikolokkal együtt tartalmazza; a készítmények tartalmazhatnak még kötőanyagokat, így keményítőt, zselatint, metil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt, gumiarábikumot, tragantmézgát, poli(vinil-pirrolidon)-t; elosz-

latószereket, így keményítőt, alginsavat, alginátokat, nátrium-keményítő-glikolátot, habzó-adalékot, festékanyagot, édesítőszert, nedvesítőszert mint pl. lecitint, poliszorbeátot, lauril-szulfátot; valamint általában a gyógyszerkészítményeknél alkalmazható, nemtoxikus és gyógyászatilag hatástalan anyagokat.

A fent említett gyógyszerkészítmények ismert módon állíthatók elő, például keveréssel, granulálással, tablettázással, cukorbevonással vagy filmbevonó eljárással. Orális alkalmazáshoz folyékony diszperziók, mint pl. szirupok, emulziók vagy szuszpenziók készíthetők. A szirupok vivőanyagként például szacharózt vagy szacharózt és glicerint és/vagy mannitolt és/vagy szorbitolt tartalmazhatnak. A szuszpenziók és az emulziók vivőanyagként tartalmazhatnak például természetes gumit, agart, nátrium-alginátot, pektint, metil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt vagy poli(vinil-alkohol)-t. Az intramuszkuláris injekcióhoz alkalmazható szuszpenziók vagy oldatok a hatóanyaggal együtt tartalmazhatnak gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot, például steril vizet, olivaolajat, etil-oleátot, glikolokat, így propilénglikolt, és kívánt esetben megfelelő mennyiségű lidokain-hidrokloridot. Az intravénás injekcióhoz vagy infúzióhoz alkalmazható oldatok vivőanyagként például steril vizet tartalmazhatnak, vagy előnyösen steril vizes izotómiás sóoldatok formájában készíthetők el. A kúpok a hatóanyaggal együtt tartalmazhatnak gyógyászatilag alkalmazható vivőanyagokat, például kakaóvajat, polietilénglikolt, poli-(oxi-etilén)-szorbitán-zsírsav-észter felületaktív anyagot vagy lecitint.

A következő példák nem korlátozó jelleggel mutatják be a találmány szerinti megoldást.

1. példa

3,08 g (0,01 mól) (±)-(E+Z)-1-fenil-2-(imidazol-1-il)--2-(4-fluor-benzil)-etanon-oxim 10 ml dimetil-formamiddal készült elegyéhez keverés közben, szobahőfokon, apránként 0,44 g (0,01 mól) 55 %-os nátrium-hidrid szuszpenziót adagoltunk. A reakció lejátszódásáig, amíg hidrogénfejlődést észleltünk, kevertettük az elegyet. Azután 2,09 (0,01 mól) etil-5-bróm-pentanoátot adtunk hozzá szobahőfokon keverés közben, majd további hat órán át kevertettük. A reakcióelegyet vízzel higítottuk és etil-acetáttal kétszer extraháltuk. A szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mostuk, majd nátrium-szulfáttal szárítottuk, bepároltuk szárazra. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk eluensként diklór-metán/metanol 190/10 arányú elegyét alkalmazva, s így 4,13 g (94 %) (±)-(E+Z)-etil-5-[1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)--etilidén]-aminoxi-pentanoátot kaptunk.

Mikroanalízis:

talált: C : 67,26; H: 6,31; N: 9,38; F: 4,25;

számított ($C_{25}H_{28}FN_3O_3$): C: 68,63; H: 6,45; N: 9,60; F: 4,34 %

NMR ($CDCl_3$);

5,06 (1H, dd, CH-N=, E izomer)

6,02 (1H, t, CH-N, Z izomer).

2. példa

2 g (0,00457 mól) (±)-(E+Z)-etil-5-[1-fenil-2-(imidazol)-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentanoát 50 ml etanollal készült oldatához 20 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid oldatot adtunk szobahőfokon. A reakcióelegyet további négy órán át szobahőfokon kevertettük, majd az etanolt vákuumban bepároltuk. A vizes maradékot ecetsavval pH = 5 értékig savanyítottuk külső hűtés közben, majd etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mostuk, majd szárazra pároltuk. A bepárlási maradékot szilikagél-kolonnán kromatográfiásan tisztítottuk eluensként kloroform/metanol 185/15 arányú elegyét alkalmazva, s így 1,02 g (±)-(E)-5-[1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)--etilidén]-aminoxi-pentánsavat és 0,48 g megfelelő Z-izomert kaptunk.

(±)-(E)-5-[1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav, o.p.: 132-133 °C (diizopropil-éter);

(±)-(Z)-5-[1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav; o.p.: 94-96 °C (diizopropil-éter).

Mikroanalízis:

talált: C: 67,64; H: 6,02; N: 10,37; F: 4,54

számított ($C_{23}H_{24}FN_3O_3$): C: 67,47; H: 5,91; N: 10,26; F: 4,64.

Hasonlóképpen állíthatjuk elő a megfelelő (±)-(E+Z)--etil-aminoxi-pentanoátból az alábbi vegyületeket:

(±)-(E)-4-[1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-klór-benzil)-etilidén]-aminoxi-pentánsav;

o.p.: 110-112 °C.

Mikroanalízis:

talált: C: 64,45; H: 5,68; N: 9,90; Cl: 8,45;

számított ($C_{23}H_{24}ClN_3O_3$): C: 64,86; H: 5,68; N: 9,86; Cl: 8,32.

(±)-(Z)-5-/1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-klór-benzil)-etil-idén/-aminoxi-pentánsav;

o.p.: 112-115 °C.

Mikroanalízis:

talált: C: 64,70; H: 5,64; N: 10,02; Cl: 8,39;

számított ($C_{23}H_{24}ClN_3O_3$): C: 64,86; H: 5,68; N: 9,86; Cl: 8,32.

(±)-(E)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(3-fluor-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav;

Mikroanalízis:

talált: C: 66,18; H: 7,58; N: 9,89; F: 4,21;

számított ($C_{23}H_{30}FN_3O_3$): C: 66,49; H: 7,28; N: 10,11; F: 4,57.

NMR ($CDCl_3$):

4,8 (1H, d,d, -CH-N=).

(±)-(Z)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(3-fluor-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav.

Mikroanalízis:

talált: C: 65,66; H: 7,48; N: 8,55;

számított ($C_{23}H_{30}FN_3O_3$): C: 66,49; H: 7,28; N: 10,11.

NMR ($CDCl_3$):

5,55 (1H, m, -CH-N=).

(±)-(E)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-metoxi-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav:

o.p.: 153-155 °C

Mikroanalízis:

talált: C: 67,00; H: 7,76; N: 9,69;

számított ($C_{24}H_{33}N_3O_4$): C: 67,42; H: 7,78; N: 9,83.

(±)-(Z)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-metoxi-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav:

o.p.: 124-127 °C

Mikroanalízis:

talált: C 67,06; H 7,86; N: 9,61;

számított ($C_{24}H_{33}N_3O_4$): C: 67,42; H: 7,78; N: 9,89.

(±)-(E)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(benzil-etilidén/--2,2-dimetil-aminoxi/-pentánsav;

Mikroanalízis:

talált: C: 69,85; H: 8,16; N: 9,77;

számított: ($C_{25}H_{35}N_3O_3$): C: 70,56; H: 8,28; N: 9,87.

NMR ($CDCl_3$):

1,1 - 1,9 (20H, m, $-O-CH_2-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-$ + $\underline{CH_2}$ 2,3,4,5 és 5 helyzetű CH_2 a ciklohexil gyűrűben + $-CH_2-C(\underline{CH_3})_2-$-(COOH)

2,95 - 3,4 (3H, m, $Ph-\underline{CH_2}$ + CH 1 helyzetben a ciklohexil gyűrűben

4,15 (2H, m, $-O-\underline{CH_2}-CH_2$)

4,85 (1H, d.d, $-\underline{CH}-N=$)

6,9 - 7,2 (7H, m, fenil gyűrű + CH a 4 és 5 helyzetben az imidazol gyűrűben,

7,58 (1H, bs, N=CH-N_)

(±)-(Z)-5-/1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/-3,3-dimetil-aminoxi-pentánsav;

Mikroanalízis:

talált: C: 71,65; H: 7,07; N: 9,96;

számított ($C_{25}H_{29}N_3O_3$): C: 71,57; H,69,7; N: 10,01.

NMR ($CDCl_3$):

5,58 (1H, b.t, -CH-N=).

(±)-(E)-/1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/-3,3-dimetil-aminoxi-pentánsav;

o.p.: 122-124 °C

Mikroanalízis:

talált: C: 70,44; H: 7,32; N: 9,25;

számított ($C_{25}H_{29}N_3O_3$): C: 71,57; H: 6,97; N: 10,01.

(±)-(Z)-5-/1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/-2,2-dimetil-amino-pentánsav;

o.p.: 158-159 °C

Mikroanalízis:

talált: C 70,68; H: 7,04; N: 9,65;

számított($C_{25}H_{29}N_3O_3$): C: 71,57; H: 6,97; N: 10,0.

(±)-(E)-5-/1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/-2,2-
-dimetil-aminoxi-pentánsav;
o.p.: 138-140 °C
Mikroanalízis:
talált: C: 71,34; H: 7,03; N: 9,77;
számított ($C_{25}H_{29}N_3O_3$): C: 71,57; H: 6,97; N: 10,01.

(±)-(Z)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-/metil-szulfonil-
-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;
o.p.: 72-76 °C
Mikroanalízis:
talált: C: 59,94; H: 7,03; N: 8,55; S: 6,3;
számított ($C_{24}H_{33}N_3O_5S$): C: 60,61; H: 6,99; N: 8,83; S: 6,74.

(±)-(E)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-/metil-szulfonil-
-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;
o.p.: 78-83 °C
Mikroanalízis:
talált: C: 60,02; H: 6,99; N: 8,83; S: 6,74;
számított ($C_{24}H_{33}N_3O_5S$): C: 60,61; H: 6,99; N: 8,83; S: 6,74.

(±)-(Z)-5-/1-(3-/trifluor-metil-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-
-benzil-etilidén/-aminoxi-pentánsav;
Mikroanalízis:
talált: C: 62,40; H: 5,42; N: 8,58;
számított ($C_{24}H_{24}F_3N_3O_3$): C: 62,74; H: 5,26; N: 9,25.
NMR ($CDCl_3$):
6,00 (1H, t, -CH-N=).

(±)-(E)-5-/1-(3-/trifluor-metil-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-
-benzil-etilidén/-aminoxi-pentánsav;
o.p.: 114-116 °C
Mikroanalízis:
talált: C: 62,75; H: 5,36; N: 8,93;
számított ($C_{24}H_{24}F_3N_3O_3$): C: 62,74; H: 5,26; N: 9,25.

(±)-(Z)-5-/1-(4-metoxi-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-
-fenil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;
Mikroanalízis:
talált: C: 64,63; H: 6,12; N: 9,78; F: 4,42;
számított ($C_{24}H_{26}FN_3O_4$): C: 65,59; H: 5,96; N: 9,56; F: 4,32.
NMR $CDCl_3$):
5,95 (1H, d.d, -CH-N=).

(±)-(E)-5-/1-(4-metoxi-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-
-fenil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;
Mikroanalízis:
talált: C: 64,63; H: 6,12; N: 9,78; F: 4,24;
számított ($C_{24}H_{26}FN_3O_4$): C: 65,59; H: 5,96; N: 9,56; F: 4,32.
NMR ($CDCl_3$):
5,05 (1H, d.d., -CH-N=).

(±)-(Z)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(3-klór-benzil)-
-etilidén/-aminoxi-pentánsav;
Mikroanalízis:
talált: C: 63,01; H: 6,80; N: 9,15; Cl 8,54;
számított ($C_{23}H_{30}ClN_3I_3$): C: 63,95; H: 7,00; N: 9,73; Cl: 8,21;

NMR ($CDCl_3$):

5,55 (1H, d.d., -CH-N=).

(±)-(E)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(3-klór-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav;

Mikroanalízis:

talált: C 63,47; H: 6,95; N: 9,42; Cl: 8,38;

számított ($C_{23}H_{30}ClN_3O_3$): C: 63,95; H: 7,00; N: 9,73; Cl: 8,21.

NMR ($CDCl_3$):

4,80 (1H, d.d., -CH-N=).

(±)-(E)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-/trifluor--metil)-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

Mikroanalízis:

talált:C: 61,42; H: 6,65; N: 8,82; F: 12,53;

számított ($C_{24}H_{30}F_3N_3O_3$): C: 61,92; H: 6,40; N: 9,02; F: 12,26.

NMR ($CDCl_3$):

4,85 (1H, d.d., -CH-N=).

(±)-(E)-4-/1-(4-klór-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor--benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

Mikroanalízis:

talált: C: 61,15; H: 5,32; N: 9,83; Cl: 7,92;

számított ($C_{23}H_{23}ClFN_3O_3$): C: 62,23; H: 5,22; N: 9,46;

Cl: 7,98.

NMR ($CDCl_3$):

5,05 (1H, d.d., -CH-N=).

(±)-(E)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/--3,3-dimetil-aminoxi-pentánsav;

o.p.: 116-118 °C

Mikroanalízis:

talált: C: 69,84; H: 8,26; N: 9,71;

számított ($C_{25}H_{35}N_3O_3$): C: 70,55; H: 8,29; N: 9,87.

(±)-(Z)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/--3,3-dimetil-aminoxi-pentánsav, hidroklorid;

Mikroanalízis:

talált: C: 64,52; H: 7,80; N: 8,82;

számított ($C_{25}H_{36}ClN_3O_3$): C: 64,44; H: 7,85; N: 9,09.

NMR ($CDCl_3$):

5,35 (1H, d.d., -CH-N=).

(±)-(E)-5-/1-n.hexil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/--aminoxi-pentánsav;

Mikroanalízis:

talált: C: 69,28; H: 8,30; N: 10,42;

számított ($C_{23}H_{33}N_3O_3$): C: 69,14; H: 8,32; N: 10,52.

NMR ($CDCl_3$):

4,8 (1H, d.d., -CH-N=).

(±)-(E)-5-/1-metil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/--aminoxi-pentánsav;

Mikroanalízis:

talált: C: 65,02; H: 6,99; N: 12,59;

számított ($C_{18}H_{23}N_3O_3$): C: 65,63; H: 7,03; N: 12.75.

NMR ($CDCl_3$):

4,85 (1H, d.d., -CH-N=).

(±)-(E)-5-/1-metil-2-imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav;

Mikroanalízis:

talált: C: 62,05; H: 6,31; N: 11,98; F: 5,27;

számított ($C_{18}H_{22}FN_3O_3$): C: 62,23; H: 6,38; N: 12,09; F: 5,47.

NMR ($CDCl_3$):

4,9 (1H, d.d., -CH-N=)

és hasonlóképpen:

(±)-(Z)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(3-fluor-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-/trifluor--metil-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(E)-5-/1-(4-fluor-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(3-klór--benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-(4-fluor-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(3-klór--benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(E)-5-/1-(3-trifluor-metil-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4--fluor-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-(3-trifluor-metil-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4--fluor-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(E)-5-/1-(3-metil-szulfonil-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2--(3-fluor-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-(3-metil-szulfonil-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(3-fluor-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(E)-5-/1-(4-metil-szulfonil-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-(4-metil-szulfonil-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/-2,2-dimetil-aminoxi-pentánsav;

(±)-(E)-5-/1-(4-fluor-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4-/metil-szulfonil/-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-(4-fluor-fenil)-2-(imidazol-1-il)-2-(4-/metil-szulfonil/-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-n.hexil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-metil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-metil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(E)-5-/1-etil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-etil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(E)-5-/1-propil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/-aminoxi-pentánsav és

(±)-(Z)-5-/1-propil-2-(imidazol-1-il)-2-benzil-etilidén/--aminoxi-pentánsav.

3. példa

0,169 g (0,00055 mól) /1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)--2-(4-metoxi-benzil)-etanon/ 15 ml piridinnel készült oldatához 0,21 g (0,00135 mól) 5-aminoxi-pentánsav-hidrokloridot adtunk szobahőfokon. Az elegyet tizenkét órán át kevertettük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároltuk, vízzel higítottuk és ecetsavval pH = 5 értékig savanyítottuk.

A vizes oldatot metilén-kloriddal extraháltuk, szárítottuk és bepároltuk. A bepárlási maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáltuk, eluensként metilén-klorid/etanol 95/5 arányu elegyét alkalmaztuk.

A tiszta frakciókat összegyűjtöttük és bepároltuk, így 0,102 g (±)-(E)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4--metoxi-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsavat és 0,036 g megfelelő Z-izomert kaptunk.

(±)-(E)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-metoxi-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav:

o.p.: 154-155 ^{o}C

Mikroanalízis:

talált: C: 67,14; H: 7,70; N: 9,49;

számított ($C_{24}H_{33}N_3O_4$): C: 67,42; H: 7,78; N: 9,83.

(±)-(Z)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-metoxi-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav:

Mikroanalízis:

talált: C: 67,09; H: 7,66; N: 9,73;

számított ($C_{24}H_{33}N_3O_4$): C: 67,42; H: 7,78; N: 9,83.

Ugyanilyen módon állíthatók elő az alábbi vegyületek:

(±)-(E)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(3-fluor-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(3-fluor-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(E)-5-/1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-klór-benzil)--etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(Z)-5-/1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-klór-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav;

(±)-(E)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-/trifluor--metil-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav; és
(±)-(Z)-5-/1-ciklohexil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-/trifluor--metil-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav.

4. példa

1 g (0,0005 mól) (±)-(E)-5-/1-fenil-2-(imidazol-1-il)--2-(4-fluor-benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsav 10 ml metanollal készült oldatához keverés közben 820 mg (0,015 mól) nátrium--metilát metanolos oldatát adtuk. A reakcióelegyet bepároltuk, a csapadékszerű terméket szűrtük, szárítottuk, 970 mg (60 %) (±)-(E)-5-/1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén/-aminoxi-nátrium-pentanoátot kaptunk.

5. példa

Az egyenként 150 mg tömegű, 50 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat a következőképpen állíthatjuk elő:

10 000 tablettára az összetétel:

(+)-5-/1-fenil-2-(imidazol-1-il)-2-(4-fluor-benzil)-etilidén/--aminoxi-pentánsav	500 g
Laktóz	710 g
Búzakeményítő	237,5 g
Talkum	37,5 g
Magnézium-sztearát	15 g

A (±)-(E)-5-/1-fenil-2-(imidazol)-1-il)-2-(4-fluor--benzil)-etilidén/-aminoxi-pentánsavat, a laktózt és a búzakeményítő felét összekevertük; a keveréket 0,5 mm lyukátmérőjű szitán átszitáltuk. A búzakeményítőt (18 g) 180 ml meleg vízben szuszpendáltuk. A képződött pasztát a por granulálásához használtuk.

A granulátumot szárítottuk és 1,4 mm lyukátmérőjű szitán átszitáltuk, a maradék keményítőt, talkumot és magnézium-sztearátot hozzáadtuk, gondosan összekevertük és tablettáztuk 8 mm átmérőjű tablettázót alkalmazva.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik előállítására - a képletben

A jelentése (a) általános képletű kétértékű csoport, amelyben

R hidrogén-, halogénatomot, trifluor-metil-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoportot jelent,

R_1 jelentése a) halogénatommal, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

b) ciklohexilcsoport, vagy

c) egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport,

T egyenes vagy elágazó szénláncú, 3-5 szénatomos alkilén-csoportot jelent és

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport -,

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

a) egy (II) általános képletű oximot vagy sóját - a képletben A és R_1 jelentése az előzőekben megadott - reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel, ebben a képletben T és R_2 jelentése az előzőekben meg-

adott és Y kilépő csoportot jelent; vagy

b) egy (II) általános képletű oximot vagy sóját - a képletben A és R_1 jelentése az előzőekben megadott - reagáltatunk egy (IV) általános képletű laktonnal, ebben a képletben T jelentése az előzőekben megadott, s így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R_2 hidroxilcsoportot jelent; vagy

c) egy (V) általános képletű vegyületet - a képletben A és R_1 jelentése az előzőekben megadott - reagáltatunk egy (VI) általános képletű vegyülettel, ebben a képletben T és R_2 jelentése az előzőekben megadott; vagy

d) egy (V) általános képletű vegyületet - a képletben A és R_1 jelentése az előzőekben megadott - reagáltatunk egy (VII) általános képletű vegyülettel, ebben a képletben T és R_2 jelentése az előzőekben megadott, Q és Q' egymástól függetlenül hidrogénatomot, rövidszénláncú alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent;

és kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, és/vagy

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet sójává alakítjuk és/vagy

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület sóját a szabad vegyületté alakítjuk át és/vagy

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület izomerjeinek elegyét az egyes izomerekre választjuk szét és/vagy

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület E- és Z-izomerjeinek arányát az izomerelegyekben az oxim-kettőskötés izomerizációjának módosításával megváltoztatjuk, így ezeknek az

izomereknek az előzőektől eltérő arányát nyerjük, és/vagy kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület tiszta E-izomerjét az oxim-kettőskötés izomerizációjának megváltoztatásával a tiszta Z-izomerré, vagy E és Z izomerjeinek elegyévé alakítjuk és/vagy
kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület tiszta Z-izomerjét az oxim-kettőskötés izomerizációjának megváltoztatásával a tiszta E-izomerré, vagy Z- és E-izomerjeinek elegyévé alakítjuk.

2. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a hatóanyaghoz megfelelő, gyógyászatilag alkalmazható vivő- és/vagy hígítóanyagot adunk.

A meghatalmazott:

Derzsi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda Iga
H-1061 Budapest, Daiszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

1 Exp rem

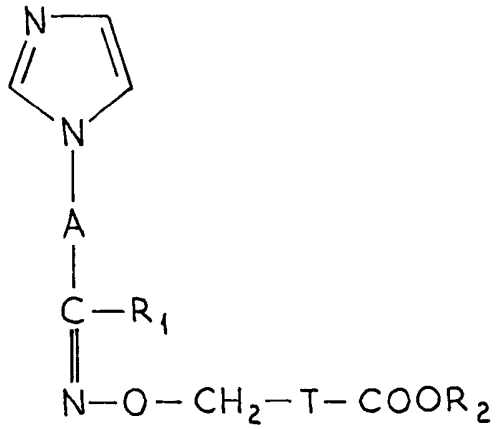
2480/92

61730

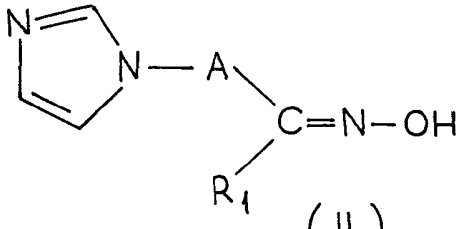
56280 DE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

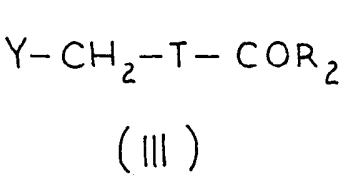
1/1



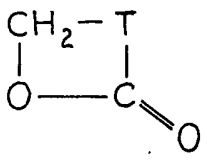
(I)



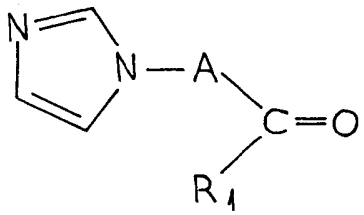
(II)



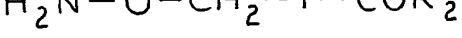
(III)



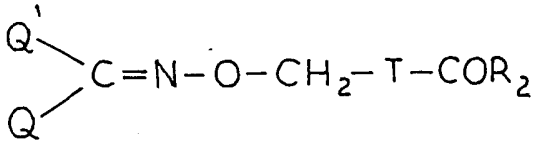
(IV)



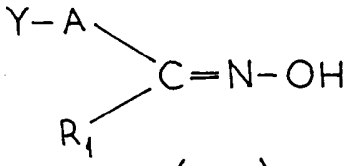
(V)



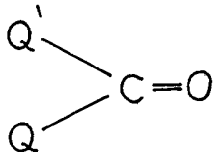
(VI)



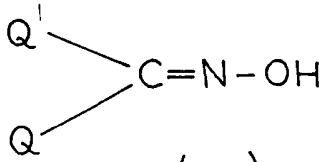
(VII)



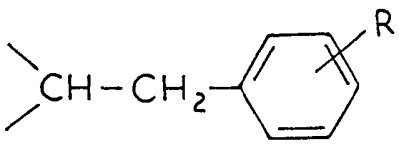
(VIII)



(IX)



(X)



(a)

Perzsi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664