

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193996 B

(22) A bejelentés napja: 85.07.17. (21) 2745/85
(33) GB:
(32) 84.07.18.
(31) 8418303

(51) Int.Cl.₄
C 07 D 217/20;
A 61 K 31/47

(41) (42) A közzététel napja: 1987.01.28.

(45) Megjelent: 1989.09.29.



(72) Feltalálók:
SWARINGEN Roy Archibald, YEOWELL
David Arthur, Chapel Hill, SAVARESE John
Joseph, Boxford, US, EL-SAYAD Hassan Ali,
Kairó, EG

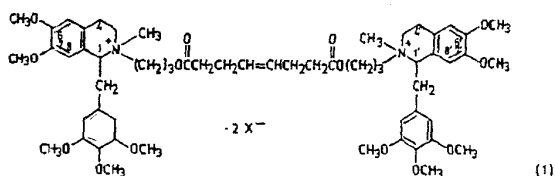
(73) Szabadalmaz:
The Wellcome Foundation Limited, London,
GB, The General Hospital Corporation, Boston,
US

(54) ELJÁRÁS ÚJ, VÁZIZOMELERNYESZTŐ HATÁSÚ VEGYÜLETEK ÉS HATÓANYAGKÉNT EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, vázizom-elernyesztő hatású vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. Az új vegyületeket az (1) általános képlet szemlélteti, ahol X⁻ jelentése anion, előnyösen farmakológiailag elfogadható anion.

A találmány szerinti vegyületek viszonylag gyors, reverzibilis, neuromuszkuláris blokkoló hatással rendelkeznek, így gyógyszerkészítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.



A találmány tárgya eljárás új vázizom-elernyesztő hatású vegyületek és hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Altatásnál a neuromuszkuláris blokkoló szereket arra használják, hogy vázizomrelaxációt idézzenek elő műtét alatt és a légcső intubálása folyamán. Neuromuszkuláris blokkolókat gyakorlatilag a sebészet minden területén alkalmaznak.

Általában kétféle neuromuszkuláris blokkolót használnak: nem-depolarizálót és depolarizálót.

A nem-depolarizáló szerek közé tartoznak: a d-tubukuramin, pankuronium, gallamin, dialliltoxiferin, toxiferin hosszantartó hatású szerek és az atrakurium és vekuronium közepesen tartós hatású szerek.

A depolarizáló szerek közé tartozik a szukcinilkolin és a dekametónium. Az összes szokványos nem-depolarizáló szereknek hosszantartó hatásuk van embernél, például 60—180 perc, ha sebészetben a vázizomzat elernyesztésére használják őket. A szokványos depolarizáló szerek viszont rövidebb ideig tartó izomelernyedést okoznak, mint a nem-depolarizáló szerek— a szukcinilkolin például 5—15 percig tartó izomelernyedést okoz embernél.

A hosszantartó hatású nem depolarizáló szereknek mellékhatásaik vannak. A gallamin és a pankuronium például tachikardiát, a d-tubokuramin és a dialliltoxiferin vérnyomásesést okozhat. A közepes és a hosszantartó hatású nem-depolarizáló szereknél hiányzik a neuromuszkuláris bénító hatás gyors fellépése.

Ezeknek a nem-depolarizáló szereknek a hatását farmakológiailag ellensúlyozni lehet antikolinészteráz szerekkel, ez azonban szükségessé teheti egy második gyógyszer adagolását, amelynek szintén lehet saját mellékhatása, például bradikardia, bélgörcsök és bronchorrea. Ezért az antikolinészteráz szerek említett mellékhatásának kiküszöbölésére esetleg egy harmadik gyógyszer, egy antikolinerg szer, például atropin adagolása is szükségessé válhat.

Az egyetlen, rövid hatású szer, amely jelenleg gyógyászati alkalmazásra forgalomban van, a szukcinilkolin depolarizáló szer. A legjobb tudomásunk szerint a depolarizáló szereknek nincs farmakológiai antagonistájuk, ezért nem adható ellenszer az olyan betegeknek, akiknél komplikáció lép fel vagy ha gyorsabb gyógyulásra van szükség. Míg a legtöbb esetben nincs szükség a depolarizáló szerek hatásának ellensúlyozására, egyes betegeknek a szukcinilkolin hatása jobban elhúzódik a szer rendellenes lebomlása miatt a betegben.

A depolarizáló szerek hatásmechanizmusuk következtében először a vázizomzat összehúzódását okozzák és a simaizmok izgatása egyes esetekben a következő mellékhatásokat okozza: a szem belső nyomásának fokozódása, feszülés a gyomorban, szív-aritmia, káliumürítés és izomfájás.

A depolarizáló szerek által okozott mellékhatásokat a nem-depolarizáló szerek nem mutatják. Ezért nyilvánvaló és a klinikusok már 25 éve felismerték, hogy egy olyan neuromuszkuláris blokkoló szer, amely egyesítené a depolarizáló szerek rövid hatását a nem-depolarizáló szerek viszonylag kevés mellékhatásával és farmakológiai ellensúlyozhatóságával, előnyös lenne.

5 Felfedeztük, hogy az általunk előállított (1) képletű új vegyületek hatásos, viszonylag rövid ideig ható neuromuszkuláris blokkolók, például majomnál kb. 10 perc. Ezeknek a vegyületeknek a hatásmechanizmusa nem-depolarizáló, farmakológiailag ellensúlyozható és hatásuk aránylag gyorsan beáll, ami nagyon fontos tulajdonság hirtelen sebészeti beavatkozásoknál.

10 Ennek megfelelően a jelen találmány (1) képletű szerinti vegyületek előállítására szolgál, ahol X^- egy anion.

15 Az (1) képlet szerinti vegyületek egy kiralitáscentrumot tartalmaznak az izokolin-részek C(1) és C(1') szénatomjainál, ennél fogva mindegyik centrumnál lehet R vagy S konfiguráció. Az R konfigurációt kapjuk (—)-5'-metoxilamdanozint alkalmazva, amelyet (E)-(—)-5'-metoxilamdanozinnak is neveznek és amelynek előállítását a példákat tartalmazó részben közöljük. Az (1) képlet szerinti vegyületek, amelyek mindkét kiralitásközéppontnál R konfigurációjúak, lényegében mentesek a komoly mellékhatásoktól azoknál az adagoknál, amelyeket várhatóan alkalmazni fognak klinikailag, míg a megfelelő enantiomer vegyületek, tehát azok, amelyek mindkét középpontnál S konfigurációjúak, hajlamosak olyan káros keringési hatásra, mint amilyen a hisztamin-felszabadulást követően lép fel, klinikailag hatásos dózis esetén. Ennek megfelelően előnyösek az (1) képlet szerinti azon vegyületek, amelyekben mind a C(1), mind a C(1') szénatom R konfigurációjú.

20 A találmány szerinti eljárással előállított, (1) képlet szerinti vegyületek egy etilén kettős köztést is tartalmaznak, ennél fogva akár E, akár Z konfigurációban létezhetnek, például E konfigurációban. Ezenkívül az egyes kvaterner nitrogénatomokon levő szubsztituensek is előfordulhatnak akár R, akár S konfigurációban. Ennek megfelelően az (1) képlet szerinti vegyületek előnyös csoportjának mindegyik geometriai izomerjéhez (E vagy Z), amelyben a C(1) és C(1') szénatom konfigurációja R, három diasztereomer tartozik: RR-RR, RS-RS és RR-RS. Az RS-RR diasztereomer megfelel az RR-RS-nek, így tehát összesen 6 van. A jelen találmány vonatkozik erre a hat diasztereomerre egyenként és keverékek formájában egyaránt.

30 Mindegyik diasztereomer sorból a leghatásosabbak az RS-RS és az RS-RR konfigurációjúak és feltűnően hatásosabbak, mint az RR-RR diasztereomerek. Azonban az (1) képlet keretén belül hatás és gyártási költségek szempontjából az előnyös kiviteli alak

nem valamelyik diasztereomer, hanem mindhárom diasztereomer keveréke. Előnyös, ha az ilyen keverékben az RS-RS és az RR-RS diasztereomerek együtt képezik a nagyobbik részt, például több, mint 70%-ot, vagy 80%-ot, vagy 90%-ot. Még előnyösebb, ha a keverék 1—15%-ot tartalmaz az RR-RR diasztereomerből, 38—50%-ot az RR-RS diasztereomerből és 40—56%-ot az RS-RS diasztereomerből.

Mivel a találmány szerint előállított vegyületek farmakológiai aktivitása a dikationban rejlik, az X⁻ anion természete viszonylag kevésbé fontos, bár gyógyászati célra az gyógyszerészetileg előnyösen alkalmazható a készítmény vivőanyagához.

A gyógyszerészeti szempontból alkalmas anionok közé tartoznak: a jodid, mezilát, tozilát, bromid, klorid, hidroszulfát, szulfát/2, foszfát/3, hidrofoszfát/2, acetát, benzolszulfonát, hemiszukcinát, szukcinát/2, maleát, naftolszulfonát és propionát. A farmakológiai szempontból alkalmas sók, azokkal együtt, amelyek nem alkalmasak, a találmány szerint előállított vegyületek izolálásában és/vagy tisztításában kerülnek felhasználásra, és a nem alkalmas sók úgy is felhasználhatók, hogy átalakíthatók alkalmas sókká a szakmában jól ismert módszerekkel.

A találmány szerint előállított (1) képletű vegyületeket neuromuszkuláris blokkolószereként használják sebészeti beavatkozásoknál vagy a légeső inkubálásánál, hagyományos parenterális adagolással, például intravénásan vagy intramuszkulárisan beadva oldat formájában.

A találmány szerinti eljárással előállított (1) képletű vegyület tehát alkalmas az ember- vagy állatgyógyászatban gyógyszerként való felhasználásra, különösen pedig izomrelaxáció előidézésre emlősökben. A jelen találmány szerint előállított vegyületeket különböző alanyoknak adják, például majmoknak, embereknek és más emlősöknek neuromuszkuláris blokkád elérésére. A dózis változik a kezelendő személy vagy állat szerint, a faj sajátosságaitól függően. Az (1) képletű vegyületek megfelelő intravénás mennyisége vagy adagja ahhoz, hogy emlősöknél bénítást lehessen elérni, 0,01—0,50 mg/testsúly kg, előnyösen 0,025—0,3 mg/testsúly kg, ez utóbbit a diketon súlyára számítva, amely a hatóanyagot képezi. Az intramuszkuláris adag az intravénásnak 2—4 szerese. A jelen találmány szerint előállított vegyületek ellensúlyozhatók a szokványos antikolinészteráz hatású szerek alkalmazásával, mint a neosztigmin és az edrofónium és úgy látszik, hogy a szokványos nem depolarizáló szerek alkalmazásánál fellépő mellékhatások nem jelentkeznek.

Az (1) képlet szerinti vegyületek ennél fogva alkalmasak rövid ideig tartó neuromuszkuláris blokkád létrehozására emberben és más emlősökben, intravénásan 0,01—0,50 mg/kg-os adag injektálásával. Fel kell tételezni, hogy a neuromuszkuláris blokkád kialakulása egy emlősben, mint a majom, ha-

sonló, mint az emberben és az (1) képletű vegyületek rövid hatású szereknek tekinthetők a majom szempontjából.

Bár az (1) képletű vegyületeket lehet tiszta hatóanyag formájában is adagolni, előnyös őket gyógyszerkészítmények formájában elkészíteni, különösen parenterális alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítményként. Ennek megfelelően a jelen eljárás egy olyan gyógyszerkészítményt szolgáltat, amely egy (1) képlet szerinti, a fentiekben meghatározott vegyületet és egy gyógyszerészetileg alkalmas vivőanyagot tartalmaz.

Az előnyös esetben, amikor a gyógyszerkészítmény parenterális adagolás céljára készül, a kiszerezési forma lehet egy vizes vagy nem-vizes oldat, vagy emulzió egy gyógyszerészetileg alkalmas folyadékban vagy folyadék-elegyben, amely tartalmazhat bakteriosztatikus szereket, antioxidánsokat, puffereket dúsítószereket, szuszpendálószeret vagy más gyógyszerészetileg alkalmas adalékanyagokat. A vegyületek elkészíthetők liofilizált szilárd anyag formájában vízben való feloldásra (injekciós célra), dextróz oldatban vagy sóoldatban. Az ilyen készítményeket általában egységnyi adagolási formákban készítik el, mint például ampullák vagy egyszer használatos injekciós fecskendők vagy többadagos formában, mint például fiola, amelyből a megfelelő dózis kiszívható; az összes ilyen kiszerezési formáknak sterileknek kell lenniük.

Egy körülbelül 150 font vagy 70 kg súlyú felnőt emberben a neuromuszkuláris blokkád kiváltására szükséges egyedi dózis 0,5—30 mg között és legelőnyösebben 3,5—15 mg között van.

A jelen vegyületek szükség esetén a fentebb felsorolt depolarizáló szerekkel együtt adhatók.

Tehát egy embernek való adagolásra alkalmas parenterális gyógyszerkészítmény az (1) képlet szerinti vegyületekből előnyösen 0,1—5 mg/ml-t tartalmaz, vagy ennek többszörösét többszörös dózisu fiolákban.

Egyszerű és előnyös elkészítési forma az (1) képlet szerinti vegyület oldata vízben vagy dextróz oldatban, amely elkészíthető úgy, hogy a vegyületet egyszerűen feloldjuk pirogénmentes vízben, vagy dextróz tartalmú vízben, konzerválószer hozzáadásával vagy anélkül, majd sterilizzük az oldatot vagy a steril vegyületet feloldjuk pirogénmentes steril vízben, vagy egy steril dextróz oldatban aseptikus körülmények között.

Az (1) képlet szerinti vegyületek adagolhatók infúzióban dextróz oldatban vagy konyhasóoldatban, például Ringer-oldat infúziójában, cseppek formájában.

A vegyületek adagolhatók egyéb oldószerekben is (rendszerint vízzel kevert oldószerben), mint például alkohol, polietilén-glikol és dimetilszulfoxid. Adhatók intramuszkulárisan is (cseppenként, ha szükséges) szuszpenzióban vagy oldatként.

Az (1) képlet szerinti vegyületek elkészíthetők oly módon, hogy egy, a (2) képlet szerinti vegyületet, ahol X^- jelentése ugyanaz, mint korábban megadtuk és Y lehet hidroxil, klór, bróm, jód vagy toziloxi, egy, a (3) képlet szerinti vegyülettel kapcsolunk, ahol Z = hidroxilcsoport, klór-, brómatom vagy 1–4 szénatomos alkil-karbonil-oxicsoport, előnyösen klóratom, Y és Z közül legalább egy mindig hidroxilcsoport.

A (2) és (3) képlet szerinti vegyületek összekapcsolása elvégezhető a hagyományos módon, például a vegyületek oldatát, amelyben a (2) képlet szerinti vegyület főlegesen van, oldószerben, mint például 1,2-diklór-etánban, környezeti vagy magasabb hőmérsékleten keverve.

Az (1) képlet szerinti vegyületnek a geometriai konfigurációja, amely a (2) és (3) képletek szerinti vegyületek összekapcsolásával keletkezik, a (2) képlet szerinti vegyület konfigurációjának felel meg. Tehát annak érdekében, hogy például egy E-konfigurációjú (1) képlet szerinti vegyületet kapunk, a (2) képlet szerinti vegyületnek is E-konfigurációjának kell lennie.

A (2) és (3) képletű vegyületek összekapcsolásából nyert (1) képlet szerinti vegyületet rendszerint optikai izomerek elegyeként nyerjük, amelyben az RS-RS és RR-RS optikai izomerek együtt képezik az elegy nagyobbik részét. Szükség esetén az elegyből egy vagy több diasztereomer hagyományos módszerekkel, például kromatográfiai módszerekkel elkülöníthetők.

A (2) képlet szerinti vegyület előállítható egy (4) képlet szerinti vegyületnek egy (5) képlet szerinti vegyülettel való reagáltatásával, ahol X megfelel az előbbieken meghatározott X^- aniónnak; majd az X^- aniont a keletkező (2) képlet szerinti vegyületben más anionná alakítjuk.

A (4) és (5) képlet szerinti vegyületek közötti reakciót előnyösen a hagyományos módszerekkel végezzük, például visszafolytatás mellett egy oldószerben, mint például 2-butanonban, egy bázis, mint például nátrium-karbonát jelenlétében.

Az (5) képlet szerinti vegyületben X előnyösen jód, ha a vegyületet *in situ* az (5) képlet szerinti megfelelő vegyületből, amelyben X = klór, nátrium-jodiddal állítjuk elő.

Az előnyös esetben, ahol az (5) képlet szerinti vegyület jód, az X^- anion a (4) és (5) képlet szerinti vegyületek reakciójából keletkező (2) képlet szerinti vegyületben egy jodid. Ebben az esetben előnyös, ha a keletkező (2) képlet szerinti vegyületben a jodid aniont átalakítjuk hagyományos eljárással egy gyógyszerészetileg alkalmas anionná, például klorid-anionná.

A (3), (4) és (5) képletek szerinti vegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők

vagy előállíthatók az előállításukra között valamely eljárás kivitelezésével, vagy szerkezeti analóg vegyületek közöttett eljárásával analóg eljárás kivitelezésével.

5 A (2) képlet szerinti vegyületek viszont új intermedier termékek az (1) képlet szerinti vegyületek előállításában való felhasználásra és ennél fogva a jelen találmány részét képezik.

10 A találmány szerinti eljárást a következő példákkal szemléltetjük.

Általános megjegyzések

15 Az összes felhasznált oldószerek és vegyszerek reagens minőségűek voltak és további tisztítás nélkül használtuk őket. Az analitikai HPLC-t, ha egyéb megjegyzés nincs, egy Whatman Partisil 10 w (25 cm x 4,6 mm) oszlopon végezzük, és 20 μ l-es mintákat vettünk.

20 Mobil fázisként metanol:etilacetát:tri-fluor-ecetsav:kénsav elegyet használtunk 61,1:38,5:0,3:0,1 térfogatarányban, 2 ml/perc áramlási sebességgel. A detekció 280 nm-nél történt. Míg a retenciósidőket (RT) számos tényező befolyásolja, az eluálás sorrendje a következő:

Vegyület

30	(E)-(1R,2R)-2-[3-[(7-karboxi-heptanoil)-oxil]-propil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium-klorid	150 mp
	(E)-(1R,2S)-2-[3-[(7-karboxi-heptanoil)-oxil]-propil]-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium-klorid	203 mp
35	cisz-1,2,3,4-tetrahidro-2-(3-hidroxi-propil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium-klorid	250 mp
40	transz-1,2,3,4-tetrahidro-2-(3-hidroxi-propil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium-klorid	315 mp
45	2,2'-[(E)-4-okténdioil-bisz(oxitrimetilén)]-bisz[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium]-diklorid	357 mp
50	(E)-(1R,1'R,2R,2'S)-2,2'-[4-okténdioxil-bisz(oxi-trimetilén)]-bisz[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium]-diklorid	519 mp
55	2,2'-[(E)-4-okténdioil-bisz(oxitrimetilén)]-bisz[(1R,2S)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium]-diklorid	751 mp

60 Az összes diészter 0,1 Hgmm nyomáson és szobahőmérsékleten szárítottuk állandó súlyig. A forgatásokat illóanyagmentes alapon számítottuk.

1. példa

65 2,2'-[(E)-4-Okténdioil-bisz(oxitrimetilén)]-bisz[(transz)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium] diklorid

a.) „A”-vegyület: **transz-1,2,3,4-tetrahidro-2-(3-hidroxi-propil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium-klorid (transz kvaterner klorid)**

4,6 g 5'-metoxi-laudanozint, 2,2 g 3-klór-propanolt, 3,5 g nátrium-jodidot és 0,3 g nátrium-karbonátot 24 órán át forralunk visszafolyató hűtő alatt 2-butanolban (45 ml). A fehér szuszpenziót melegén szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A keletkezett gyantát dietiléterrel trituráljuk a 3-jód-propanol feleslegének eltávolítására. A maradék oldószert vákuumban ledesztillálva amorf szilárd anyag keletkezik, amely HPLC útján meghatározva 6,3/1 arányú transz/cisz kvaterner jodidsónak bizonyul. Az anyagot vízben oldjuk (45 ml), 0°C-ra hűtjük, majd a kicsapódott cisz-izomert szűréssel eltávolítjuk. A kloriddá való átalakítás a transz-izomerben feldúsult folyadéknak egy Dowex 1—X8 ioncserélő gyantával (35 g) töltött oszlopon való átengedésével történik. Az eluátumot vákuumban bepároljuk. A maradék olaj acetonos triturálásával a klorid fehér szilárd alakban válik ki. A szilárd anyagot 80°C-on tartjuk 10 percig N,N-dimetil-formamidban (20 ml) szuszpendálva, így a cisz-izomer utolsó nyomait is eltávolítjuk. A maradék N,N-dimetilformamid eltávolítására az anyagot forró acetonban szuszpendáljuk, majd szűrjük. 4,8 g (84%) kvaterner kloridot kapunk, amely HPLC alapján 100% transz-izomernek bizonyul; op.: 212—213°C.

A transz orientációt az „A”-vegyület perklorát sójának röntgen-krisztallográfiai analizisével lehetett igazolni, amint ezt (a J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 2067) 1982-ben közöltük. Elemanalízis a $C_{25}H_{36}NO_6Cl$ képlet alapján: számított: C% = 62,30, H% = 7,53, N% = 2,90, Cl% = 7,36; talált: C% = 62,35, H% = 7,52, N% = 2,91, Cl% = 7,32.

b.) „B-vegyület”: **cisz-1,2,3,4-tetrahidro-2-(3-hidroxi-propil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium-jodid (cisz kvaterner jodid)**

47 g 5'-metoxi-laudanozint és 4,5 g 3-jód-propanolt 500 ml acetonitrilben forralunk visszafolyató hűtő alatt 18 órán át. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott gyantát dietiléterrel trituráljuk a fölös 3-jód-propanol eltávolítására. A maradék oldószert vákuumban ledesztillálva narancsszínű olajat kapunk, amely HPLC-vel meghatározva 3/1 arányú transz/cisz kvaterner jodidsónak bizonyul. Az olajat acetonban (200 ml) oldjuk és 18 órán át hűtjük —5°C hőmérsékleten. A szilárd anyagot szűrjük és 2 órán át szárítjuk 50°C hőmérsékleten. 37,1 g kvaterner jodid elegyet kapunk (HPLC alapján 3:1 transz-cisz arányban). A szilárd anyagot vízzel (200 ml) trituráljuk és szűrjük, így 10,5 g tisztított

cisz kvaterner jodidot kapunk. Acetonitrilből való átkristályosítással 7,7 g (11%) fehér kristályos anyag keletkezik: op.: 142—144°C.

5 A cisz-orientációt a „B”-vegyület röntgen-krisztallográfiai analizise igazolja, amit (a J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 2067) 1982-ben közöltünk.

10 Elemanalízis a $C_{25}H_{36}NO_6 \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 50,80, H% = 6,42,

N% = 2,36,;

talált C% = 50,74, H% = 6,51,

N% = 2,34,.

15 c.) „C”-vegyület: **2,2'-[(E)-4-Okténdioil-bisz(oxitrimetilén)-bisz-[(transz)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium]-diklorid**

25 5,9 g transz-N-3-hidroxi-propil-5'-metoxi-laudanozínium-kloridot (HPLC alapján 100%-ig transz) szuszpendálunk 80 ml 1,2-diklór-etánban 70°C-on. 1,2 g (E)-4-oktén-1,8-dikarbonil-kloridot (K. Sisido, K. Sei, H. Nozaki; J. Org. Chem., 1962, 27, 2681) adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 72 órán át. A reakcióelegyet leszűrve és az oldószert vákuumban ledesztillálva amorf szilárd anyagot kapunk, amelyet 1%-os vizes nátrium-klorid oldatban szuszpendálunk. A szuszpenzió pH-ját 8-ra állítjuk, 1%-os nátrium-hidroxiddal és kloroformmal (3x200 ml) extraháljuk. Az egyesített kloroformos extraktumokat vízmentes kalcium-klorid fölött megszáritjuk és szűrjük. A szűrletet szárazra bepároljuk. A maradékot 100 ml etanolban oldjuk, és habbá pároljuk, amelyet erős vákuumban (0,5 Hgmm) tovább párolunk állandó súlyig. A fehér szilárd termék (2,8 g, 41%) HPLC-vel 95%-os tisztaságúnak bizonyult. Elemanalízis a $C_{58}H_{80}N_2O_{14}Cl_2 \cdot 5,1 H_2O$: számított: C% = 58,44, H% = 7,63, N% = 2,21, Cl% = 5,95; talált: C% = 58,17, H% = 7,34, N% = 2,35, Cl% = 6,07.

2. példa

50 (±)transz, **transz-2,2'-(Z)-4-Okténdioil-bisz(oxitrimetilén)-bisz(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium-diklorid, „D”-vegyület**

55 5,88 g transz-N-3-hidroxi-propil-5'-metoxi-laudanozínium-kloridot („A”-vegyület, 100%-osan transz HPLC alapján, 80 ml 1,2-diklór-etánban szuszpendálunk 70°C hőmérsékleten és hozzáadunk 1,2 g (Z)-4-oktén-1,8-dikarbonil-kloridot. (A. Manzocchi, F. Astori, E. Santaniello; Synthesis, 1983, 324. A dikarbonil-klorid úgy készül, mint az I. példában). Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 16 órán át, majd szűrjük. A szűrletet habbá pároljuk és megosztjuk víz (65 ml) és nitro-metán (15 ml) között. A vizes részt dietiléterrel mos-

suk és nátrium-kloriddal kezeljük (1,6 g). A sóoldatot kloroformmal extraháljuk (40 ml). A kloroformos extraktumot gyantává pároljuk, majd feloldjuk 2,5%-os vizes nátrium-klorid oldatban (65 ml). A pH-t 0,1 mól/l-es nátrium-hidroxiddal 9,0-re állítjuk, és a vizes oldatot kloroformmal extraháljuk (40 ml). A kloroformos oldatot 5%-os vizes nátrium-hidroxiddal mossuk (20 ml), vízmentes kalcium-klorid fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd maradékokat etanolban (95%) oldjuk és vákuumban újra bepároljuk. A kapott habot vákuum alatt (0,5 Hgmm) szárítjuk állandó súlyig. Így 4,0 g (57%) „D”-vegyületet kapunk (HPLC alapján ez 92,2%-os tisztaságúnak bizonyult). Elemanalízis a $C_{58}H_{80}N_2O_{14}Cl_2 \cdot 5,8 H_2O$ képlet alapján:

számított:	C% = 57,78,	H% = 7,69,
	N% = 2,33,	Cl% = 5,89;
talált:	C% = 57,83,	H% = 7,66,
	N% = 2,33,	Cl% = 5,89.

3. példa

(E)-(1R,1'R)-2,2'-[4-Okténdioil-bisz(oxitrimetilén)]-bisz[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-[3,4,5-trimetoxi-benzil]-izokinolinium]-diklorid („G”-vegyület)

a.) „E”-vegyület: (R)-(—)-5'-metoxi-laudoanozin

46,4 g (\pm)-5'-metoxi-laudoanozinhoz 240 ml metanolban 45,2 g (—)-dibenzoil-borkósav-monohidrátot adunk. Az elegyet forrásig hevítjük, 16 órán át hűtjük 5°C-on, majd az (S)-(—)-5'-metoxi-laudoanozinium-dibenzoil-borkósavas-sóját leszűrjük és eldobjuk. Az anyalúgok pH-ját koncentrált vizes nátrium-hidroxiddal bázikus kémhatásra állítjuk, és vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékokat megosztjuk víz (200 ml) és dietiléter (2x x150 ml) között. Az éteres fázist szárítjuk és olajjára pároljuk (24,9 g). Az olajos metanolos oldathoz (128 ml) 26,2 g (+)-dibenzoil-borkósav-monohidrátot adunk.

Az elegyet forrásig hevítjük, majd 5°C-on hűtjük 16 óra hosszat. A kristályokat összegyűjtjük és metanolból átkristályosítjuk, amíg $[\alpha]_D^{20} = +17,7^\circ$ (1% etanol) fajlagos forgatóképességet érünk el. A fehér kristályos (R)-(+) -5'-metoxi-laudoanozinium-dibenzoil-tartrát nyeredéke 29,4 g (66%). A só egy részét (15,0 g) metanolban (200 ml) meglúgosítjuk tömény vizes nátrium-hidroxiddal. Az elegyet vákuumban bepároljuk és a maradékokat megosztjuk víz (200 ml) és dietiléter (2x x200 ml) között. Az egyesített éteres fázisokat megszáritjuk és vákuumban bepároljuk, mire 7,2 g (92%) olajszerű (R)-(—)-5'-metoxi-laudoanozint kapunk.

b.) „F”-vegyület: 7,2 g (R)-(—)-5'-metoxi-laudoanozint, 3,5 g 3-klórpropanolt, 5,6 g nátrium-jodidot és 0,5 g nátrium-karbonátot 125 ml 2-butanolban forralunk visszafolyató hűtő alatt 16 óra hosszat. A fehér szuszpen-

ziót melegen szűrjük és az oldószert a szűrletből vákuumban eltávolítjuk. A maradék gyantát a fölös 3-jód-propanol eltávolítására forró etilacetáttal trituráljuk, 200 ml metanolban oldjuk és átengedjük egy Dowex 1—X8 ioncserélő gyantával (60 g, klorid típusú) töltött oszlopon. Az eluálószeret vákuumban oldószertmentesítve amorf szilárd anyagként kapjuk a kvaterner kloridsót (8,4 g). Az anyag HPLC-vel meghatározva a transz/cisz diasztereomerek 2,3/1 arányú elegyének adódik. c.) „G”-vegyület: 2,5 g N-3-hidroxi-propil-1-(R)-5'-metoxi-laudoanozinium-kloridot HPLC alapján 2,3/1 arányban transz/cisz feloldjuk 60 ml 1,2-diklóretánban kb. 70°C hőmérsékleten. 0,5 g (E)-4-oktén-1,8-dikarbonil-kloridot (K. Sisido, K. Sei és H. Nozaki, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 2681) adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 19 óra hosszat. Az oldószert vákuumban eltávolítva amorf szilárd anyagot kapunk, amelyet kloroformban oldunk (25 ml) és 5%-os vizes nátrium-klorid oldattal mossuk (3x35 ml) a reagálatlan kvaternersók eltávolítására. A kloroformos réteget megszáritva és vákuumban bepárolva amorf szilárd termék keletkezik. A savanyú észter szennyeződést forró 2-butanonnal való mosással eltávolítjuk. A maradék oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a kapott amorf terméket metanolban oldjuk, szűrjük és liofilizáljuk. Így 1,9 g (E)-(1R, 1'R)-2,2'-[4-okténdioil-bisz(oxitrimetilén)]-bisz[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium]-dikloridot, a „G”-vegyületet kapjuk, amely HPLC alapján 44,6%-ban RS-RS (transz-transz)-diészternek, 42,4%-ban RR-RS (cisz-transz)-diészternek, 7,5%-ban RR-RR (cisz-cisz)-diészternek, 4,0%-ban RS (transz)-savanyú észternek és 1,5%-ban RR (cisz)-savanyú észternek bizonyul.

$[\alpha]_D^{20} = -62,7^\circ$ (vízben, c=1,9%)

Elemanalízis a $C_{58}H_{80}N_2O_{14} \cdot 2Cl \cdot 4H_2O$ képlet alapján:

számított:	C% = 59,44,	H% = 7,57,
	N% = 2,39,	Cl% = 6,05;
talált:	C% = 59,36,	H% = 7,60,
	N% = 2,36,	Cl% = 5,99.

50

4. példa

A „G”-vegyület egyes alkotórészeinek kromatográfiás szétválasztása

a.) Egy Waters System 500. A típusú HPLC készüléket (Waters Associates, Milford, MA 01757) használunk erre a szétválasztásra, két sorba kapcsolt szilikagél patronnal ellátva. Az oszlopokban előre beállítjuk az egyensúlyt a mobil fázissal (etanol:metanol:tetrametil ammónium klorid = 600:400:1), majd a diészter-elegyet („G-vegyület”, 5 g) etanolban (25 ml) az oszlopra visszük. A rendszert a mobil fázis 13,2 literével eluáljuk, amelyet 66 frakcióban gyűjtünk (200 ml). A frakciókat analitikai HPLC segítségével analizáljuk és a következőképpen kombináljuk:

65

11

b.) „H”-vegyület: (E)-(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-[4-okténdioil-bisz(oxitrimetilén)]-bisz[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium]-diklorid

A 26—30. frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot kloroformmal (200 ml) trituráljuk és szűrjük. A szűrletet 5%-os nátrium-kloriddal mossuk és vákuumban olajjá koncentrálnak. Az olajat etanolban (50 ml) oldjuk és habbá pároljuk (0,4 g);

$[\alpha]_D^{20} = -33,6^\circ$ (vízben, $C=1,5\%$);
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 6,64 (s, H5, 2H), 6,27 (s, H2' és 6'', 4H), 5,75 (s, H8, 2H).

Elemanalízis a $\text{C}_{58}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{Cl}_2 \cdot 3,7\text{H}_2\text{O} \times 0,9\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 0,3(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ képlet alapján: számított: $\text{C}\% = 59,02$, $\text{H}\% = 7,88$,

$\text{N}\% = 2,62$, $\text{Cl}\% = 6,61$;

talált: $\text{C}\% = 59,03$, $\text{H}\% = 7,83$,

$\text{N}\% = 2,60$, $\text{Cl}\% = 6,57$.

A „H”-vegyületet (10 mg) 1%-os foszforsavban (10 ml) 18 órán át 60—70°C-on hevítjük és HPLC-vel analizáljuk. A cisz kvaterner sót kapjuk, a transz kvaterner só kizárásával. Ezt az „A” és „B”-vegyület együttes befecskendezésével igazoltuk.

„I”-vegyület: (E)-(1R,1'R,2R,2'S)-2,2'-[4-okténdioil-bisz(oxitrimetilén)]-bisz[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium]-diklorid

A 36—46. frakciókat egyesítjük és a terméket a „H”-vegyülettel azonos módon izoláljuk. Ebből 2,0 g fehér habot kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = -54,0^\circ$ (vízben, $c=1,5\%$).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 6,64 (s, H5, 2H), 6,42 és 6,25 (2s, H2' és 6', 4H), 5,75 (s, H8, 2H).

Elemanalízis a $\text{C}_{58}\text{H}_{80}\text{O}_{14}\text{Cl}_2 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O} \times 1,3 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ képlet alapján:

számított: $\text{C}\% = 61,28$, $\text{H}\% = 7,76$,

$\text{N}\% = 2,36$, $\text{Cl}\% = 6,01$;

talált: $\text{C}\% = 61,32$, $\text{H}\% = 7,71$,

$\text{N}\% = 2,36$, $\text{Cl}\% = 5,97$.

Az „I”-vegyületet (10 mg) 1%-os foszforsavban (10 ml) 60—70°C-on hevítjük 18 óra hosszat és HPLC-vel analizáljuk. A cisz és transz kvaterner sót egyforma mennyiségben kapjuk. Ezt az „A” és „B”-vegyület együttes befecskendezésével igazoltuk.

12

„J”-vegyület: (E)-(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-[4-okténdioil-bisz(oxitrimetilén)]-bisz[1,2,3-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolinium]-diklorid

Az 56—66. frakciókat egyesítjük és a terméket a „H”-vegyülettel analóg módon izoláljuk. Ily módon 0,9 g fehér habot kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = -76,7^\circ$ (vízben, $c=1,5\%$);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 6,64 (s, H5, 2H), 6,42 (s, H2' és 6', 4H), 5,76 (s, H8, 2H).

Elemanalízis a $\text{C}_{58}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{Cl}_2 \cdot 3,3 \text{H}_2\text{O} \times 1,7 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 0,4 (\text{CH}_3)_4\text{NCl}$ képlet alapján:

számított: $\text{C}\% = 59,02$, $\text{H}\% = 7,99$,

$\text{N}\% = 2,63$, $\text{Cl}\% = 6,63$;

talált: $\text{C}\% = 59,02$, $\text{H}\% = 7,99$,

$\text{N}\% = 2,62$, $\text{Cl}\% = 6,64$.

A „J”-vegyületet (10 mg) 1%-os foszforsavban (10 ml) hevítjük 60—70°C-on 18 órán át, majd HPLC-vel analizáljuk. A transz kvaterner sót kapjuk, a cisz módosulat kizárásával. Ezt az „A” és „B”-vegyület együttes befecskendezésével igazoltuk.

5. példa

Biológiai aktivitás

Az itt alkalmazott vizsgálatokat J. J. Savarese (Anesthesia and Analgesia, 52. kötet, 6. sz. Nov.-Dec. (1973)) írja le. Macskákat altattunk alfa-kloralózzal (80 mg/kg) és pentobarbitállal (10 mg/kg) intraperitoneálisan. Majmok tiopentalt kaptak (35—40 mg/kg) intramuszkulárisan, majd halotant (0,5—10% belélegezve), nitrogénoxidált (60%) és oxigént (40%) nem újrabelélegző rendszerben. Az összes állatoknál a légső intubálva volt és a levegőellátást 12—15 ml/kg, percenként 18—24 lélegzetvétel között szabályoztuk. Az altatószereket nem belélegezve kapott állatok szobalevegőt lélegeztek be. A bal femorális vénába és artériába kanült vezetünk a gyógyszer beadására, illetve az artériás nyomás regisztrálására. Négyszöghullámú stimulusokat alkalmaztunk a maximális fölötti feszültséggel a peroneális idegre 0,15 H_2 -nél és az elülső tribiális izom kiváltott rángásait regisztráltuk. Az izom és az állat hőmérsékletét 35—38°C között tartottuk. Az összes regisztrálásokat egy Grass Polygraph regisztráló készülékkel végeztük. E vizsgálatok eredményei a következő I. és II. táblázatban láthatók.

I. táblázat

A "G"-vegyület (diasztereomer elegy) és az "I"-vegyület ("G" RS-RS diasztereomerje) közvetlen összehasonlítása macskán és Rhesus-majmon

Vegyület	Macska ^a			Rhesus majom ^a		
	dózis ^c	blokkolás tartan ^b		dózis	blokkolás tartan	
	(mg/kg i.v.)	%	perc	(mg/kg i.v.)	%	(perc)
G (3c példa)	0,04	56±12	10±2	0,02	27	6
	0,05	78±10	13±1	0,04	99	12
I (4d példa)	0,04	79±4	12±2	0,02	83	11
	0,05	96±3	12±3	0,03	100	13

Megjegyzés:

- a: n=3 a macskánál és n=1 a majomnál
 b: Az intravénás injekciótól a 95%-os felépülésig eltelt idő
 c: Az elülső tibiális izom rángásának 95%-os neuromuszkuláris bénulását előidéző intravénás dózis. Az ED₉₅-ös neuromuszkuláris

25

blokkoló dózist határoztuk meg, mert ez vonatkozik az olyan mértékű izombénulásra, amely szükséges egy gyors és könnyű intubáció elvégzéséhez, amikor neuromuszkuláris blokkoló szereket alkalmaznak a gyógyászatban.

2. táblázat

ED₉₅ értékek macskán (intravénásan)

Vegyület	Állatok száma	ED ₉₅ mg/kg ^b
C	15	0,093 ± 0,005
D	10	0,086 ± 0,010
G	12	0,057 ± 0,005
H	5	0,40
I	12	0,054 ± 0,004
J	15	0,054 ± 0,005

Megjegyzés:

- b: Az intravénás injekciótól a 95%-os felépülésig eltelt idő.

Az 1. táblázat azt mutatja, hogy macskán és Rhesus majmon a „G” vegyületnek és az „I”-vegyületnek ugyanolyan a neuromuszkuláris blokkoló hatása, azzal a különbséggel, hogy az „I” vegyület mindkét állaton legalább 20–25 százalékkal hatásosabb, mint a „G”-vegyület.

A 2. táblázat felsorolja a 95%-os neuromuszkuláris blokkolás eléréséhez szükséges dózisokat (ED₉₅) a jelen bejelentésben szemléltetett (I) képlet szerinti vegyület kísérleti állatainak csoportjában.

6. példa
Toxicitás

Három, egyenként négy vadászkopóból álló csoportot hetenként, kétszer három héten

50

55

át hordozóanyaggal a „G”-vegyülettel az ED₁₀₀ ötszörösével és a „G”-vegyülettel az ED₁₀₀ tizenötszörösével kezeltünk. Mindegyik kezelés egy kezdeti injekció beadásából állt, amit két órán át folyamatos infúzió követett. Az összes kutyákat pentobarbitallal altattuk és a kezeléseket alatt mesterségesen lélegeztettük. Az összes kutya élve maradt és káros hatás nem volt tapasztalható.

7. példa
Formulázás

Injekció	5 ml-ként
„G”-vegyület	11,0 mg
HCl	q.s. pH 4,8
Víz (injekciós minőség)	q.s. 5 ml

60

A hatóanyagot, azaz a „G”-vegyületet feloldjuk 4,8 ml vízben (injekciós minőségű), vizes sósavat adunk hozzá a kívánt pH elérésére és további vizet 5 ml összetérfogatig.

A keletkezett oldatot egy 2,2 mikrométeres membránon át szűrjük és steril körülmények között fiolákba vagy ampullákba töltjük. Előnyösen az oldatot hűtőben tartjuk (5–10°C) felhasználásig. Tetszés szerint konzerválószer adható hozzá az eltarthatóság meghosszabítására.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (1) általános képletű új vegyületek előállítására optikai és/vagy sztereoizomerjeik vagy azok elegye formájában — a képletben X^- jelentése anion —, *azzal jellemezve*, hogy

a₁) egy (4) képletű vegyületet egy (5) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — ahol X jelentése megegyezik X^- jelentésével — és a kapott (2) általános képletű vegyületet egy (3) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk — a képletekben X^- jelentése a fenti, Y jelentése hidroxilcsoport, klór-, bróm- vagy jódatom, tizol-oxi-csoport, Z jelentése hidroxilcsoport, klór- vagy brómatom vagy 1–4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoport, azzal a megkötéssel, hogy Z és Y közül legalább az egyik hidroxilcsoport, vagy

a₂) egy (2) általános képletű vegyületet egy (3) általános képletű vegyülettel reagál-

tatunk — a képletekben X^- , Y és Z jelentése a fenti,

majd kívánt esetben a sztereo- és/vagy optikai izomereket szétválasztjuk.

5

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti a₁) vagy a₂) eljárással előállított (1) általános képletű vegyületet — ahol X^- jelentése farmakológiailag elfogadható anion — optikai- és/vagy sztereoizomerjeinek formájában vagy azok elegye alakjában a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal keverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

10

15

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként

2,2'-[(E)-okténdioil-bisz(oxitrimetilén)]-bisz-(1R,2R-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolínium]-dikloridot,

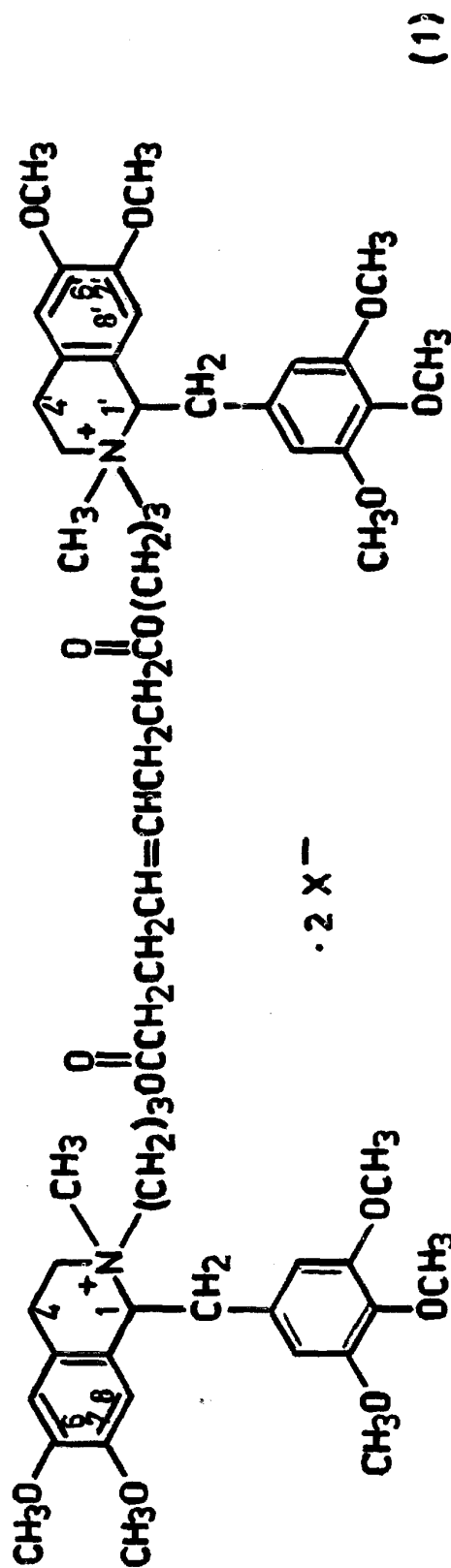
20

(E)-(1R,1'R,2R,2'S)-2,2'-[4-okténdioil-bisz(oxitrimetilén)]bisz[1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolínium]-dikloridot, vagy

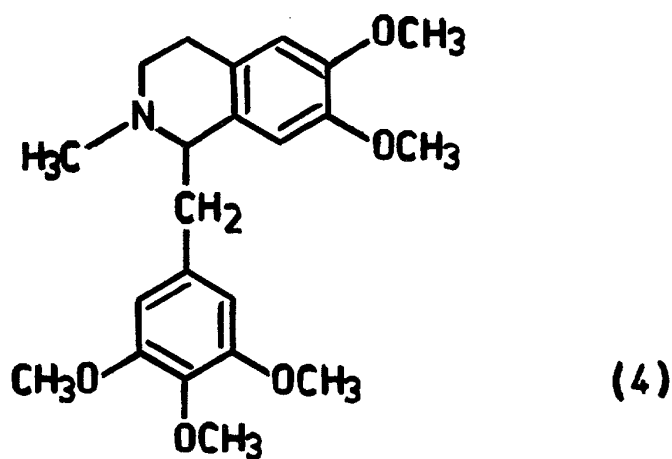
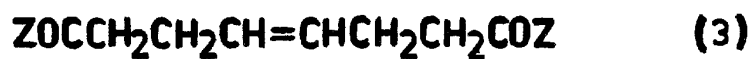
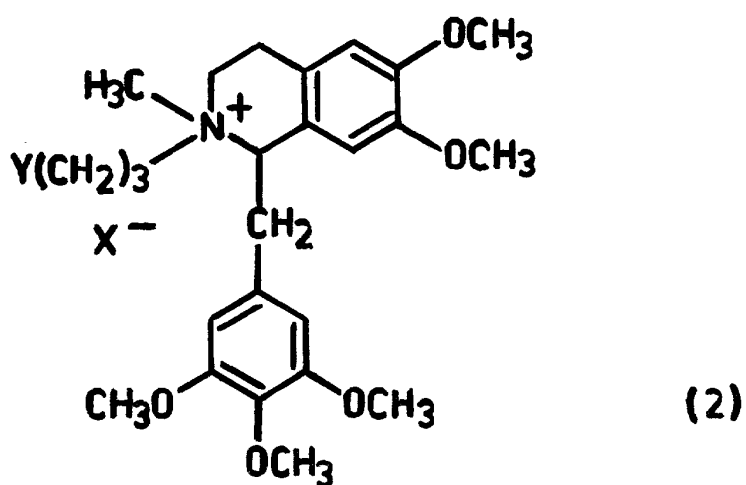
25

2,2'-[(E)-okténdioil-bisz(oxitrimetilén)]-bisz-(1R,2S-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-izokinolínium]-dikloridot használunk.

2 lap rajz-képletekkel

Int.Cl₄ C 07 D 217/20; A 61 K 31/47

Int.Cl. C 07 D 217/20; A 61 K 31/47



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

№ 5722. Nyomdaipari vállalat, Ungvár