

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

182708

B

Nemzetközi osztályozás:

(51)

NSZO₃

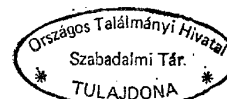
C 07 D 295/20,
C 07 C 59/70,
C 07 C 59/88,
A 61 K 31/535

Bejelentés napja: (22) 1981. II. 5. (21) (1256/81.)

Elsőbbsége: (32) 1980. II. 11. (31) (80.02927)
(33) FR
(86) PCT/FR 81/00012
(87) WO 81/02295

Közzététel napja: (42) 1983. VII. 28.

Megjelent: 1987. III. 12



(72)

Moreau Pierre Dominique, gyógyszerész,
Bessancourt (FR), Jönsson Nils Ake, egyetemi
tanár, Sona (SE)

(73)

Moreau Pierre Dominique, Bessancourt (FR)

(54)

Eljárás moroxidin-fenoxi-izovajsav-származékok előállítására

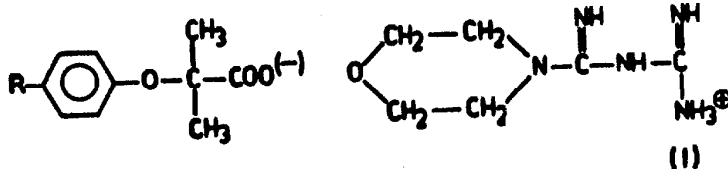
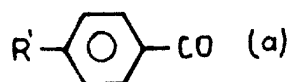
(57)

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás moroxidin-fenoxi-izobutirát-származékok előállítására.

A találmány szerint ekvivalens mennyiségű fenoxi-izovajsavat és moroxidint reagáltatnak és a kapott (I) általános képletű só – az (I) általános képletben R jelentése klóratom vagy az (a) általános képletű csoport – ahol R' jelentése klóratom – izolálják.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények trombocita-aggregáció gátló és a vér fibrin mennyiségét csökkentő hatásúak.



A találmány tárgya eljárás új fenoxi-izovajsav-sók előállítására. A fenoxi-izovajsav-származékoknak, különösképpen a p-klór-fenoxi-izovajsavnak /klofibrinsavnak/, ennek homológjainak, a 4-/4'-klór-benzoil/-fenoxi-izovajsavnak farmakológiai tulajdonságai ismertek. Ezek a savak és származékaik hatásosak a koleszterinszintézis gátlásban, ami együtt jár a szervezet koleszterinszintjének csökkentésével, megakadályozzák a húgysavban és a vér fibrinben a normálnál magasabb vérszint kialakulását, anti-atheromás és trombocita-aggregációt gátló hatásuk.

Ezeknek a vegyületeknek azonban nagyobb mennyiségben történő adagolása esetén - különösen olyan egyéneknél, akiknek alacsony a fehérjeszintje - izomgörcs lép fel, ami együtt jár az SGOT és a CPK mennyiségének növekedésével. Ezekben az esetekben immuno-allergiás megbetegedések, mint kisebbedések, bőrgyulladás, leukopénia, ezen kívül vesekő megjelenését is megfigyelték, különösen a 4-/4'-klór-benzoil/-fenoxi-izovajsav alkalmazása esetén. A fenti jelenségek minden eddig ismert klofibrát-származéknak és ezek homológjainak - mint az alumínium-klofibrátnak, a hidroxí-alumínium-klofibrátnak, a magnézium-klofibrátnak, a klofibrinsav-etilészternek, a 4-/4'-klór-benzoil/-fenoxi-izovajsav-izopropilészternek - az alkalmazása esetén is fellépnek. Egyéb származékok - mint például a metmorfin-klofibrát - nagyon erős vércukorcsökkentő hatásuk és ez meghatározza a só alkalmazhatóságát.

A találmányunk célja tehát új fenoxi-izovajsav-származékok előállítása, amelyek sokkal hatásosabbak, így kisebb mennyiségnek kell ezeket alkalmazni és kevésbé lép fel káros mellékhatás.

A találmányunk szerinti új fenoxi-izovajsav-sók a moroxidin-fenoxi-izovajsav-származékok, amelyeket az /I/ általános képlettel jellemezünk. Az /I/ általános képletben R jelentése klóratom vagy az /a/ általános képletű csoport - ahol -

R, jelentése klóratom.

A moroxidin, azaz az /X/-morfolino-(imino-metilén)-guanidin ismert vírusölő szer. Ha ezt a vegyületet - a találmányunk szerint - klofibrinsavval vagy 4-/4'-klór-benzoil/-fenoxi-izovajsavval reagáltatjuk, akkor az utóbbinak lényegesen javulnak a hipolipémiás tulajdonságai és így a kapott új só atheromás és koronáriás megbetegedések megelőzésében és kezelésében, valamint a felületi és belső vénás trombózisok kezelésében hatásosabb.

A találmány szerint a moroxidin-sókat úgy állítjuk elő, hogy a sztöchiometrikus mennyiségű klofibrinsavat vagy 4-/4'-klór-benzoil/-fenoxi-izovajsavat moroxidinnel reagáltatjuk, majd a kapott sót kristályosítással izoláljuk.

Mivel a moroxidin-bázis nehezen kezelhető és a kereskedelemben nem hozzáférhető, célszerűen valamilyen moroxidin-sóból, például moroxidin-hidrokloridból indulunk ki.

A találmány szerint előnyösen a klofibráthoz vagy 4-/4'-klór-benzoil/-fenoxi-izovajsavhoz ekvimolekuláris mennyiségű moroxidin-sót adunk valamilyen megfelelő oldószerben.

Másik előnyös találmány szerinti eljárás szerint a fenoxi-izovajsav-oldathoz ekvimoláris mennyiségű moroxidin-bázist adunk, amelyet ioncserélő gyantán történő átvezetéssel állítunk elő.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a moroxidin-klofibrát dihidrátot képez, amely 30°C hőmérséklet alatt gyengén oldódik vízben. Így ez a termék könnyen előállítható ekvimoláris mennyiségű /II/ általános képletű moroxidin-só és /III/ általános képletű klofibrinsav-só - a /II/ és /III/ általános képletben

A^{-} és B^{+} jelentése valamilyen anion illetve kation és olyan, hogy a belőlük képzett A^{-}B^{+} só 30°C -nál alacsonyabb hőmérsékleten jól oldódik vízben - forró vizes oldatait összekeverjük és a kristályos moroxidin-klofibrát-dihidrátot elválasztjuk a reakcióelegyből.

A találmány szerint a moroxidin-klofibrát-dihidrátot előnyösen szárítjuk és így vízmentes sót kapunk.

A A^{-} anion a találmány szerint előnyösen klorid-, bromid-, nitrát-, szulfát-anion és a B^{+} kation előnyösen nátrium-, kálium-, ammónium-kation vagy szerves aminokból származó kation.

A találmányunk szerinti moroxidin-fenoxi-izobutirát-származékok gyógyszerkészítményekben alkalmazhatók.

Bizonyos esetekben célszerű a készítmények hatóanyagát képező alkotók egyensúlyának a megbontása és így olyan készítményeket kapunk, amelyekben a két komponens aránya az 1:1 aránytól eltérő. Ezekben a gyógyszerekben az egyik komponenst a másik komponenshez képest feleslegben alkalmazzuk. Így például, amennyiben a gyógyszer hipolipidémiás hatását akarjuk növelni, úgy növeljük a fenoxi-izovajsav mennyiségét.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények a fenoxi-izovajsavat /PBA/ és a moroxidint /MOR/ 0,1:1 és 1:0,1 molarányban tartalmazzák.

A találmány szerint a feleslegben alkalmazott fenoxi-izovajsav előnyösen gyógyászati lag elfogadható szervesetlen és/vagy szerves savval képzett só formájában van jelen.

A találmány szerint a feleslegben alkalmazott moroxidin előnyösen hidrokloridja és/vagy szulfátja és/vagy foszfátja és/vagy karbonátja és/vagy hidrobromidja és/vagy nitrátja formájában van jelen.

Találmányunkat a következőkben a példákkal mutatjuk be közelebbről.

Előállítási példák

A/ Egyensúlyban lévő sók előállítása

A moroxidin-klofibrát előállítása

1./ 430 g klofibrinsavat feloldunk 800 ml 70°C hőmérsékletű vízben, amely 80 g nátrium-hidroxidot tartalmaz. Ezt az oldatot hozzáadjuk 414 g moroxidin-hidrokloridból 800 ml vízben készített forró 70°C hőmérsékletű oldathoz. A reakcióelegyet néhányszor megkeverjük, majd lehütjük 5°C hőmérsékletre és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2-4 órán keresztül. A moroxidin-klofibrátot /a kristályos dihidrát formájában/ szűrővel elválasztjuk, 4 x 300 ml jeges vízzel mossuk, 12 órán keresztül szobahőmérsékleten, majd 80°C hőmérsékleten súlyállandóságig szárítjuk. 644 g /84 %/ vízmentes terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 216°C .

Elemanalízis	C	H	Cl	N	O
számított	49, %	6,27 %	9,19 %	18,1 %	16,8 %
kapott	49,4 %	6,17 %	9,43 %	18,2 %	16,6 %

A vegyület nátrium-klorid tartalma 0,1 % alatti.

2/ Kálium-klofibrátot etanolban oldunk és a kapott oldathoz ekvivalens mennyiségű etanolos moroxidin-hidroklorid-oldatot adunk. A kiváló kálium-kloridot szűrővel eltávolítjuk és az etanolt lepároljuk. A kapott moroxidin-klofibrátot izopropil-alkoholból kristályosítjuk.

B/ Az alkotórészeket nem sztöchiometrikus arányban tartalmazó termékek előállítása

1/ Egy adagot tartalmazó termék előállítása

	Arány: PBA/MOR = 1:4	
	mg/nap	mg/tabletta
klofibrin-ion	1200	150
moroxidin-ion	4000	500
	<u>5200</u>	<u>650</u>

Adagolás:

8 tabletta naponta

Összetétel:	g
moroxidin-klofibrát 1:1	270

/1. példa szerint állítjuk elő/

moroxidin-hidroklorid	462
buzakeményítő	100
magnézium-sztearát	6

Előállítás:

A moroxidin-klofibrátot, a moroxidin-hidrokloridot és a buzakeményítőt összekeverjük és a keveréket 25 g keményítővel és 100 ml vízzel granuláljuk. A kapott granulátumokat szárítjuk, a száraz granulátumokat összekeverjük magnézium-sztearátal és a kapott keveréket 1000 tablettává sajtoljuk.

2./ B. példa

Arány: PBA/MOR = 10:1

	mg/nap	mg/tabletta
klofibrin-ion	2600	650
moroxidin-ion	200	50
	<u>2800</u>	<u>700</u>

Adagolás:

4 tabletta naponta

Összetétel:	g
moroxidin-klofibrát 1:1	113

/1. példa szerint állítjuk elő/

klofibrinsav	589
buzakeményítő	100
magnézium-sztearát	6

Előállítás:

Az 1. példában leirtakkal azonos 1000 tablettát állítunk elő.

Farmakológiai eredmények:

A következő táblázatokban megadott eredményeket 15 állaton végzett vizsgálattal kapjuk. A vizsgálatokat him AF Han. BOPS WISTAR fajba tartozó, 250 g súlyú patkányokon végezzük.

A patkányokon a találmány szerinti moroxidin-klofibráttal kapott eredményeket minden esetben összehasonlítjuk külön a klofibráttal és külön a moroxidinnel kapott eredményekkel.

A termékeket orálisan adagoljuk, naponta 35 mg mennyiséget adagolunk.

I. táblázat
Hiperlipidémias táplálkozású patkányok
"Vér-analízis"

Átlag- érték	Szabad kolesz- terin/ 100 ml	Koleszte- rin-észter mg/ml	HDL- HDL-ben g/l	HDL/ LDL+VLDL arány	Vér- fibrin g/l	glicé- mia g/l	SGPT IU	Karbamid g/l
Termék								
Kontroll	10,3	36,7	0,36	3,1	1,91	1,22	28	0,37
Találmány szerinti termék	8,4	25,8	0,30	2,4	1,47	1,24	30	0,38
Fenoxi-izo- vajsav = 1 Moroxidin 1								
Fenoxi- -izovaj- 10 sav = 10 Moroxidin 1	9,2	34,1	0,35	3	1,85	1,22	45	0,52
Fenoxi- -izovajsav= 8 Moroxidin 1	6,0	22,0	0,29	2,2	1,70	1,40	32	0,50
Fenoxi- -izovajsav= 1 Moroxidin 4	7,9	31,-	0,37	3,3	1,95	1,20	27	0,35
Klofibrát magában	6,4	22,2	0,29	2,2	1,59	1,43	32,5	0,44
Moroxidin magában	7,9	32,1	0,38	3,3	1,99	1,20	27,1	0,36

II. táblázat
Hiperlipidémiás táplálkozásu patkányok

Termék	Átlag- érték	Szabad- kolesz- terin/ 100 ml	Kolesz- terin- -észter mg/l	Kolesz- terol a HDL-ben g/l	HDL/ LDL+VLDL arány	SGPT IU	Vér- fibrin g/l	Karbamid g/l
Kontroll		19,65	28,24	0,23	2,1	126,4	2,16	0,28
Találmány szerinti termék		11,32	21,79	0,25	1,62	188,1	1,96	0,29
Fenoxi- izovajsav $\frac{1}{1}$ Moroxidin								
Fenoxi- izovajsav $\frac{10}{1}$ Moroxidin		17,2	26,7	0,27	0,65	420,-	2,19	0,50
Fenoxi- izovajsav $\frac{8}{1}$ Moroxidin		10,57	21,71	0,39	0,77	302,-	2,10	0,30
Fenoxi- izovajsav $\frac{1}{4}$ Moroxidin		17,6	29,5	0,25	0,90	340,-	1,92	0,26
Klofibrát magában		10,57	21,7	0,38	0,773	302,1	2,2	0,26
Moroxidin magában		17,5	29,3	0,25	0,867	349,9	1,80	0,30

III. táblázat
Folyamatosan táplált nyulak

	2. hónap végén				5. hónap végén				
Termék	Átlag- érték	Trigli- cerid	Kolesz- terol a HDL-ban	Vér- fib- rin	Összes kolesz- terin	Trig- lice- rid	Kolesz- terol a HDL-ben	Glice- mia	Karba- mid
Kontroll		1,07	0,32	3,84	0,73	1,36	0,22	1,28	0,32
Talál- mány sze- rinti ter- mék		0,82	0,36	2,06	0,66	0,86	0,17	1,18	0,33
Fenoxi- -izovajsav = $\frac{1}{1}$ Moroxidin									
Fenoxi- -izovaj- sav = $\frac{10}{1}$ Moroxidin		1,12	0,32	3,54	0,72	1,34	0,17	1,28	0,42
Fenoxi- -izovaj- sav = $\frac{8}{1}$ Moroxidin		0,90	0,30	2,78	0,65	1,24	0,17	1,40	0,40
Fenoxi- -izovaj- sav = $\frac{1}{4}$ Moroxidin		1,25	0,35	2,90	0,60	1,35	0,16	1,35	0,33

IV. táblázat
 Normál táplálkozású patkányok
 A trombocita-aggregáció összehasonlítása /ADP-módszer/

	Sebesség %-ban	az első perc végén	Intenzitás a második perc végén	a harmadik perc végén				
	15 mikrooz- 7 mikro- molnál az ozmolnál ADP-ben az ADP-ben	15 mikro- 7 mikro- ozmolnál ozmolnál	15 mikro- 7 mikro- ozmolnál ozmolnál	15 mikro- 7 mikro- ozmolnál ozmolnál				
Kontroll	50,86	43,70	61,1	58,2	70,45	63,2	66,09	52,8
Találmány szerinti termék	33,82	27,09	44,8	35,46	55,15	41,22	52,58	31,10
Klofibrát	40,42	35,58	51,14	43,05	59,07	47,54	55,33	33,47
Moroxidin	44,22	36,20	52,54	42,96	58,02	46,67	50,09	34,08

A találmány szerinti vegyületek a klofibrát illetve a moroxidin hatásához képest nagyon érdekes eredményeket mutatnak fel.

A találmány szerinti vegyületek legfontosabb tulajdonsága a trombocita-aggregáció gátlása és a vérfibrinek mennyiségének csökkentése. Ezeket a hatásokat mind a normolipid, mind a hiperlipid patkányoknál és nyulaknál tapasztalhatjuk /bár a legjobb eredményeket az 1:1 sztöchiometrikus aránynál kapjuk, bizonyos kóros esetekben előnyös lehet a nem egyensúlyban lévő termék alkalmazása/.

Toxicitás

Az intravénás LD50 érték /25 egér átlaga/ 380 mg/kg. A termék tehát nem toxikus.

A leírtak alapján látható, hogy a találmány szerinti fenoxi-izovajsav-származékok a már ismert vegyületekhez viszonyítva az adagolás módjától függetlenül számos előnyt mutatnak fel. Így például hatásosabbak, alkalmazásukkor nem lép fel mellékhatás, nem toxikusak, nem lép fel hipoglicémiás hatás.

Mint a fentiekből is kitűnik, találmányunkat nem korlátozzuk az itt bemutatott példákra, találmányunk magában foglalja mindazokat a megvalósítási módokat, amelyeket az átlagos képzettségű szakember - anélkül, hogy kilépne a találmány oltalmi köréből - meg tud valósítani.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás moroxidin-fenoxi-izobutirát-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy ekvivalens mennyiségű fenoxi-izovajsavat és moroxidint reagáltatunk és a kapott /I/ általános képletű só - az /I/ általános képletben R jelentése klóratom vagy az /a/ általános képletű csoport - ahol R' jelentése klóratom - izoláljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy valamilyen /II/ általános képletű moroxidin-só és valamilyen /III/ általános képletű klofibrinsav-só - a /II/ és /III/ általános képletben A⁻ és B⁺ jelentése valamilyen anion illetve kation és olyan, hogy belőlük képzett A⁻B⁺ só 30 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten vízben jól oldódik - forró vizes oldatait összekeverjük és a kristályos moroxidin-klofibrát-dihidrátot elválasztjuk a reakcióelegyből.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a moroxidin-klofibrát-dihidrátot szárítjuk és így vízmentes sót kapunk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az A⁻ anionként klorid-, bromid-, nitrát- és szulfát-aniont, a B⁺ kationként nátrium-, kálium- vagy ammónium-kationt vagy valamilyen szerves aminből származó kationt alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a moroxidin-sót valamilyen megfelelő oldószerben adjuk a fenoxi-izovajsav-sóhoz és a kapott moroxidin-fenoxi-izovajsav-származékot izoláljuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy ioncserélő gyantán történő átvezetéssel nyert moroxidin-bázist fenoxi-izovajsavval reagáltatunk.

7. Eljárás trombocita-aggregáció gátló és a vér fibrin mennyiségét csökkentő hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamilyen 1. igénypont szerint előállított /I/ általános képletű vegyületből - az /I/ általános képletben R jelentése a már megadott - vagy moroxidin és fenoxi-izovajsav 0,1 : 1 és 1 : 0,1 közötti molarányu keverékéből a gyógyszergyártásban szokásos hordozó- és segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítményeket állítunk elő.

1 db rajz

F.k.: Himer Zoltán
Országos Találmányi Hivatal

70 - OTH - 85.092

11

182.708
 Nemzetközi osztályjelzet: C 07 D 295/20,
 C 07 C 59/70, C 07 C 59/88,
 A 61 K 31/535

