

**ÚJ 3-IMINO-1,2-DITIOL VEGYÜLETEK, ELŐÁLLÍTÁ-  
SUK, ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI  
KÉSZÍTMÉNYEK**

**K I V O N A T**

A találmány (I) általános képletű vegyületekre - a képletben  $Het_1$  és  $Het_2$  jelentése azonosan vagy eltérően heteroarilcsoport,  
és

A                    jelentése kémiai kötés vagy egyenes vagy elágazó  
láncú 1-6 szénatomos alkiléncsoport -

és lehetséges optikai izomerjeikre, valamint gyógyászatilag  
elfogadható savaddíciós sóikra vonatkozik.

A találmány tárgyát képezik a megfelelő gyógyszerek is.

*Deu*

(I)



P 0203643

## **ÚJ 3-IMINO-1,2-DITIOOL VEGYÜLETEK, ELŐÁLLÍTÁ- SUK, ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK**

A találmány tárgyát új 3-imino-1,2-ditiool vegyületek, az előállításukra alkalmas eljárás, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint ezek gyulladásgátlóként és közelebbről, pikkelysömör elleni szerként történő alkalmazása képezi.

Ezidáig nem váltak ismertté olyan gyulladásgátló vegyületek, amelyek szerkezete a találmány szerinti vegyületekéhez hasonló lenne.

Azon a tényen kívül, hogy a találmány szerinti vegyületek újak, gyulladásgátló tulajdonságokkal is rendelkeznek, amely nemcsak szisztémás úton, hanem topikális adagolás esetén is megnyilvánul, ezért ezek a vegyületek különösen hasznosak bőrbetegségek, például pikkelysömör akne vagy dermatitisz esetén.

A pikkelysömör egy olyan bőrbetegség, amelyre jellemző a felhám keratinocitáinak túlburjánzása. Kifejlődése krónikus, amelyet remissziók szakítanak meg, és gyulladással jár.

A fenti rendellenesség esetén jelenleg alkalmazott terápiák (retinoidok, arotinoidok, glükokortikoidok, D-vitamin analógok, UVA besugárzás) csak részben hatékonyak, és káros hatásaik is vannak.

96965-4192A SI



Ezért különös érdeklődésre tarthatnak számot az olyan új vegyületek, amelyek hatékonyabbak, és ugyanakkor nem toxikusak.

A találmány tárgyát közelebbről (I) általános képletű vegyületek - a képletben

Het<sub>1</sub> és Het<sub>2</sub> jelentése azonosan vagy eltérően heteroarilcsoport,  
és

A jelentése kémiai kötés vagy egyenes vagy elágazó  
láncú 1-6 szénatomos alkilénecsoport -,

ezek lehetséges optikai izomerjei, és gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott addíciós sói képezik.

A gyógyászatilag elfogadható savak közül - a korlátozás széndéka nélkül - megemlíthető a sósav, hidrogén-bromid, kén-sav, foszforsav, ecetsav, trifluorecetsav, tejsav, piroszőlősav, malonsav, borostyánkősav, glutársav, fumársav, borkősav, maleinsav, citromsav, aszkorbinsav, oxálsav, metánszulfonsav, benzolszulfonsav, kámforsav.

A heteroarilcsoport aromás 5-12 gyűrűtagot tartalmazó mono- vagy biciklusos csoportot jelent, amely oxigén-, nitrogén- és kénatom közül választott 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, ahol a heteroarilcsoport adott esetben halogénatomok, és egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkoxicsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos polihalogénalkilcsoport, nitrocsoport és adott esetben egy vagy több egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport közül választott egy vagy több, azonos vagy eltérő atommal vagy csoporttal lehet szub-



szituálva. A heteroarilcsoportok közül - a korlátozás szándéka nélkül - az alábbiak említhetők: tienil-, piridil-, furil-, pirrolil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, kinolil-, izokinolil-, pirimidinil-, benzimidazolilcsoport.

Az (I) általános képletben  $Het_1$  jelentése előnyösen adott esetben szubsztituált piridilcsoport.

Az (I) általános képletben  $Het_2$  jelentése előnyösen adott esetben szubsztituált piridilcsoport.

Előnyös (I) általános képletű vegyület a 3-(3-piridil)-5-[N-(4,6-dimetil-2-piridil)imino]-1,2-ditiol.

A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelynek értelmében egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben

$Het_1$  jelentése az (I) általános képletre megadott, és

$R_1$  jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport -

egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben

$Het_2$  és A jelentése az (I) általános képletre megadott -

reagáltatunk, és a kapott (IV) általános képletű vegyületet - a képletben

$Het_1$ ,  $Het_2$  és A jelentése az (I) általános képletre megadott -

tionálószerrel reagáltatva (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet szükség esetén szokásos tisztítási módszerekkel tisztítunk, és kívánt esetben gyógyászatiilag elfogadható savval addíciós sóvá alakítunk.

A (II) általános képletű vegyületet (V) általános képletű vegyületből - a képletben

$Het_1$  jelentése az (I) általános képletre megadott, és



R<sub>2</sub> jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport -

kiindulva állítjuk elő a J. Org. Chem. 48, 5007 (1983) irodalmi helyen ismertetett eljárással.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy speciális eljárás 3-(3-piridil)-5-[N-(4,6-dimetil-2-piridil)imino]-1,2-ditiol előállítására, oly módon, hogy a (II) általános képletű vegyületek speciális esetét képező (IIa) általános képletű vegyületet - a képletben R<sub>1</sub> jelentése a fent megadott - a (III) általános képletű vegyületek speciális esetét képező (IIIa) képletű vegyülettel reagáltatunk, és a kapott (IVa) képletű vegyületet, amely a (IV) általános képletű vegyületek speciális esetét jelenti, tionálószerrel, például Lawesson-reagenssel reagáltatjuk, majd a kapott 3-(3-piridil)-5-[N-(4,6-dimetil-2-piridil)imino]-1,2-ditiolt szokásos tisztítási módszerrel tisztítjuk, és kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható savval addíciós sóvá alakítjuk.

A (IVa) képletű vegyület, vagyis az N-(4,6-dimetil-2-piridil)-3-oxo-3-(3-piridil)propionamid szintén új, és a találmány tárgyát képezi, mint köztitermék a 3-(3-piridil)-5-[N-(4,6-dimetil-2-piridil)imino]-1,2-ditiol szintézisében.

Azon a tényen kívül, hogy az (I) általános képletű vegyületek újak, értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A fenti tulajdonságok vizsgálata során azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek nem toxikusak, és gyulladásgátló aktivitással rendelkeznek, amely topikális adagolás esetén ugyanúgy megnyilvánul, mint szisztémás adagolás esetén.

A találmány szerinti vegyületek aktivitási spektruma lehetővé teszi, hogy ezeket a vegyületeket krónikus és akut arthritis



kezelésére alkalmazzuk, és alkalmazhatók bizonyos egyéb indikációk esetén is, mint például a gyulladássos reuma, reumatoid poliarthritis, izületmerevséggel járó spondylarthritis, arthrozisok, izületi reuma és lumbágók. Topikális adagolás esetén mutatott aktivitásuk következtében a találmány szerinti vegyületek néhány bőrbetegség, például pikkelysömör, akne és dermatitisz kezelésére is alkalmazhatók.

A találmány tárgyát képezik gyógyászati készítmények is, amelyek egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható savval alkotott addíciós sóját tartalmazzák egy vagy több megfelelő inert, nem-toxikus segédanyaggal kombinációban.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények közül közelebbről említhetők - a korlátozás szándéka nélkül - az orális, parenterális, nazális, rektális, perlinguális, okuláris, kután, transzkután, perkután vagy pulmonáris adagolásra alkalmas készítmények, és különösen az injektálható készítmények, aeroszolok, szem- és orrcseppek, kúpok, tabletták, filmbevonatú vagy cukorbevonatú tabletták, zselatinkapszulák, kapszulák, krémek, balzsamok és dermális gélek.

Az alkalmazható dózis a beteg életkorától, nemétől és testtömegétől, az adagolás módjától, a rendellenesség természetétől és a betegen egyidejűleg végzett egyéb kezelésektől függően változik, általában 1 mg - 5 g lehet 24 óránként, előnyösen 1 mg - 500 mg 24 óránként.

A találmányt közelebbről - a korlátozás szándéka nélkül - az alábbi példákkal szemléltetjük.

A kiindulási anyagként alkalmazott vegyületek vagy ismer-



tek, vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

Az A) - D) példákban szintézis köztitermékeket állítunk elő, amelyek a találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmazhatók.

A példákban ismertetett vegyületek szerkezetét szokásos spektrometriás módszerekkel (infravörös, NMR, tömegspektrometria) határoztuk meg.

A) példa

**Metil-3-oxo-3-(4-piridil)propionát**

A cím szerinti terméket metil-izonikotinátból kiindulva állítjuk elő a J. Org. Chem. 48, 5007 (1983) irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint.

B) példa

**Metil-3-oxo-3-(2-pirazinil)propionát**

A cím szerinti terméket metil-pirazin-2-karboxilátból kiindulva állítjuk elő a J. Org. Chem. 48, 5007 (1983) irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint.

C) példa

**Metil-3-oxo-3-(5-metil-2-tienil)propionát**

A cím szerinti terméket metil-5-metiltiofén-2-karboxilátból kiindulva állítjuk elő a J. Org. Chem. 48, 5007 (1983) irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint.

D) példa

**Metil-3-oxo-3-(2-furil)propionát**

A cím szerinti terméket metil-furán-2-karboxilátból kiindulva állítjuk elő a J. Org. Chem. 48, 5007 (1983) irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint.



1. példa

**3-(3-Piridil)-5-[N-(4,6-dimetil-2-piridil)imino]-1,2-ditiol**

**A) lépés: N-(4,6-dimetil-2-piridil)-3-oxo-(3-piridil)propionamid**

A cím szerinti vegyületet a J. Chem. Soc. (C), 89 (1969) irodalmi helyen ismertetett eljárással állítjuk elő 2-amino-4,6-dimetilpiridinből és metil-3-oxo-3-(3-piridil)propionátból [J. Org. Chem. 48, 5007 (1983)] kiindulva.

**B) lépés: 3-(3-Piridil)-5-[N-(4,6-dimetil-2-piridil)imino]-1,2-ditiol**

10 mmol előző lépés szerint előállított vegyület toluolos oldatához 120 °C-on 12 mmol Lawesson-reagenst adunk. A reakcióelegyet 45 percen keresztül melegítjük, majd a toluolt ledesztilláljuk, és a nyers maradékot tisztítjuk, először szilikagelen végzett kromatográfiával, eluensként dietil-étert, majd 98/2 arányú metilén-klorid/etanol elegyet alkalmazva, majd diizopropil-éterből történő kristályosítással. Cím szerinti terméket kapunk, olvadáspontja 152 °C.

2. példa

**3-(3-Piridil)-5-[N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)imino]-1,2-ditiol**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással állítjuk elő 2-amino-5-metil-1,3-tiazolból és metil-3-oxo-3-(3-piridil)propionátból [J. Org. Chem. 48, 5007 (1983)] kiindulva.

3. példa

**3-(3-Piridil)-5-[N-(pirimidin-2-il)imino]-1,2-ditiol**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárás-

sal állítjuk elő 2-amino-pirimidinből és metil-3-oxo-3-(3-piridil)propionátból [J. Org. Chem. 48, 5007 (1983)] kiindulva.

4. példa

**3-(4-Piridil)-5-[N-(5-klór-2-piridil)imino]-1,2-ditiol**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő az A) példában ismertetett vegyületből és 2-amino-5-klór-piridinből kiindulva.

5. példa

**3-(2-Pirazinil)-5-[N-(4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)imino]-1,2-ditiol**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a B) példában ismertetett vegyületből és 2-amino-4-metoxi-6-metil-pirimidinből kiindulva.

6. példa

**3-(5-Metil-2-tienil)-5-[N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)imino]-1,2-ditiol**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a C) példában ismertetett vegyületből és 2-amino-5-nitro-1,3-tiazolból kiindulva.

7. példa

**3-(2-Furil)-5-[N-(2-pirazinil)imino]-1,2-ditiol**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a D) példában ismertetett vegyületből és 2-amino-pirazinból kiindulva.

8. példa

**3-(3-Piridil)-5-{N-[(3-piridil)metil]imino}-1,2-ditiol**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő metil-3-oxo-(3-piridil)propionátból [J. Org. Chem.

48, 5007 (1983)] és 3-pikolil-aminból kiindulva.

Találmány szerinti vegyületek farmakológiai vizsgálata

9. példa

**Kután (topikális) gyulladásgátló aktivitás bemutatása akut esetben**

Az egér jobb fülének elülső és hátulsó felületére topikálisan 5 µg forbol-észtert (forbol-12-mirisztát-13-acetát) viszünk fel 30 perccel a hordozóanyag (95%-os etanol) vagy a vizsgált vegyület alkalmazása után. A forbol-észter alkalmazása után 3 óra 30 perccel meghatározzuk a jobb fül és a bal fül (ödéma) vastagságának különbségét.

A bőrgyulladás százalékos gátlását a topikálisan 95%-os etanollal kezelt állatcsoporthoz viszonyítva számítjuk ki. A találmány szerinti vegyületek 30 µg/fül koncentrációtól kezdődően képesek jelentősen csökkenteni a gyulladást.

10. példa

**Kután (topikális) gyulladásgátló aktivitás bemutatása kuratív krónikus esetben (pikkelysömör modell)**

Az egér jobb fülének teljes külső felületére 1 µg forbol-észtert viszünk fel a 0., 2., 4., 7. és 9. napon. A vizsgálandó vegyületet vagy a hordozóanyagot topikálisan alkalmazzuk kétszer naponta, alkalmanként 2000 µg/10 µl dózisban a 7., 8. és 9. napon, és csak egyszer a 10. napon.

A jobb és bal fül vastagságának különbségét - ami alapján a bőrsérülések méretét és a gyulladás terjedelmét kiértékeljük - a forbol-észter adagolása után 6 órával határozzuk meg a D<sub>0</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>7</sub> és D<sub>9</sub> napon.

Az alkalmazás első napjától kezdődően a találmány szerinti

vegyületek jelentős mértékben, több, mint 40%-kal ( $p < 0,001$ ) csökkentették a gyulladást. A hatás folyamatos, és még kifejezettebbé válik a vizsgálat végéig ( $D_{10}$  nap), amikor is a gyulladáscsökkentő hatás nagyobb, mint 55% ( $p < 0,001$ ).

Gyógyászati készítmények

11. példa

**Gyulladásos rendellenességek kezelésére alkalmas tabletta**

Összetétel 1000 tabletta előállításához, minden egyes tabletta 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

1. példa szerinti vegyület	10 g
hidroxipropil-cellulóz	2 g
búzakeményítő	10 g
laktóz	100 g
magnézium-sztearát	3 g
talkum	3 g

12. példa

**Pikkelysömör kezelésére alkalmas kenőcs**

Az alábbi összetétel 100 kg kenőcs előállítására alkalmas, amely 1% hatóanyagot tartalmaz.

1. példa szerinti vegyület	1000 g
segédanyagok 100 kg-hoz elegendő mennyiségben:	
cetil-, sztearil-, izopropil-alkohol,	
lanolin,	
poli(etilén-glikol)-monosztearát,	
babérmeggy párlat	



## Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület - a képletben

Het<sub>1</sub> és Het<sub>2</sub> jelentése azonosan vagy eltérően heteroarilcsoport,  
és

A jelentése kémiai kötés vagy egyenes vagy elágazó  
láncú 1-6 szénatomos alkilénecsoporthoz,

ezek lehetséges optikai izomerjei, és gyógyászatiilag elfogadható  
savakkal alkotott addíciós sói,

ahol a heteroarilcsoport jelentése 5-12 gyűrűtagot tartalmazó  
aromás mono- vagy biciklusos csoportot jelent, amely oxigén-,  
nitrogén- és kénatom közül választott 1, 2 vagy 3 heteroatomot  
tartalmaz, ahol a heteroarilcsoport adott esetben halogénato-  
mok, és egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcso-  
port, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szén-  
atomos alkoxicsoporthoz, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szén-  
atomos polihalogénalkilcsoport, nitrocsoporthoz és adott esetben  
egy vagy több egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos  
alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport közül választott egy  
vagy több, azonos vagy eltérő atommal vagy csoporttal lehet  
szubsztituálva.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület,  
amelyben Het<sub>1</sub> jelentése adott esetben szubsztituált piridilcso-  
port, és lehetséges optikai izomerjei, és gyógyászatiilag elfogad-  
ható savval alkotott addíciós sói.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület,  
amelyben Het<sub>2</sub> jelentése adott esetben szubsztituált piridilcso-  
port, és lehetséges optikai izomerjei, és gyógyászatiilag elfogad-



ható savval alkotott addíciós sói.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely a 3-(3-piridil)-5-[N-(4,6-dimetil-2-piridil)imino]-1,2-ditiol, és gyógyászatilag elfogadható savval alkotott addíciós sói.

5. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben

Het<sub>1</sub>     jelentése az (I) általános képletre megadott, és

R<sub>1</sub>        jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport -

egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben

Het<sub>2</sub> és A jelentése az (I) általános képletre megadott -

reagáltatunk, és a kapott (IV) általános képletű vegyületet - a képletben

Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub> és A jelentése az (I) általános képletre megadott - tionálószerrel reagáltatva (I) általános képletű vegyületté alakítunk, amelyet szükség esetén szokásos tisztítási módszerekkel tisztítunk, és kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható savval addíciós sóvá alakítunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás 3-(3-piridil)-5-[N-(4,6-dimetil)-2-piridil)imino]-1,2-ditiol előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletű vegyületek speciális esetét képező (IIa) általános képletű vegyületet - a képletben R<sub>1</sub> jelentése a fent megadott - a (III) általános képletű vegyületek speciális esetét képező (IIIa) képletű vegyülettel reagáltatunk, és a kapott (IVa) képletű vegyületet, amely a (IV) általános képletű vegyületek speciális esetét jelenti, tionálószerrel, például Lawesson-reagenssel reagáltatjuk, majd a kapott 3-(3-piridil)-5-



-[N-(4,6-dimetil-2-piridil)imino]-1,2-ditiolt szokásos tisztítási módszerrel tisztítjuk, és kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható savval addíciós sóvá alakítjuk.

7. N-(4,6-dimetil-2-piridil)-3-oxo-3-(3-piridil)propionamid, mint a 3-(3-piridil)-5-[N-(4,6-dimetil-2-piridil)imino]-1,2-ditiol szintézisének köztiterméke.

8. Gyógyászati készítmény, amely egy, az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz hatóanyagként önmagában, vagy egy vagy több gyógyászatilag elfogadható, inert, nem-toxikus hordozóanyaggal kombinációban.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, gyulladásgátló gyógyszerként történő alkalmazásra.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, pikkelysömör kezelésére alkalmas gyógyszerként történő alkalmazásra.

A meghatalmazott:

**DANUBIA**

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

dr. Kiss Ildikó  
szabadalmi ügyvivő

