



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 437 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 01531
(22) A bejelentés napja: 1993. 11. 15.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
MI92A002699 1992. 11. 26. IT
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 93/03193
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/12463

(51) Int. Cl.⁷

C 07 C 203/04

C 07 D 333/22
C 07 D 209/46
C 07 D 209/88
C 07 D 491/052
C 07 D 207/333
A 61 K 31/21
A 61 K 31/38
A 61 K 31/40

(40) A közzététel napja: 1996. 09. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 12. 28.

(72) Feltalálók:

Arena, Barbara, Monza (IT)
Del Soldato, Piero, Milánó (IT)

(73) Szabadalmas:

Nicox S. A., Párizs (FR)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Gyulladáscsökkentő és vérlemezke-aggregációt gátló salétromsav-észterek és eljárás előállításukra

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű salétromsav-észter-származékok – a képletben

A és B jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–7 szénatomos alkilcsoport,

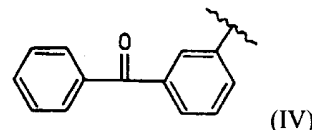
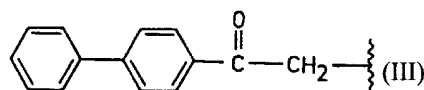
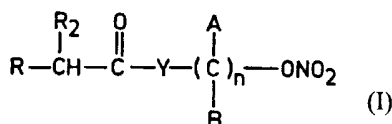
R jelentése helyettesített fenilcsoport, heterociklusos csoport vagy (III) képletű csoport, előnyösen (IV) képletű csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport vagy egyenes, vagy elágazó szénláncú, 3–7 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése oxigénatom vagy –NH– csoport,

n értéke 1 és 7 közötti egész szám –

előállítására vonatkozik, amelyek gyulladásgátló, fájdalomcsillapító és/vagy vérlemezke-aggregációt gátló aktivitással rendelkeznek, fenti aktivitásuk következtében gyógyszerkészítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.



A találmány gyulladáscsökkentő és/vagy vérlemezke-aggregációt gátló aktivitással rendelkező salétromsav-észter-származékok előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik.

A propionsav bizonyos származékait – például a 2-(3-benzoil-fenil)-propionsavat, amely ketoprofen néven ismert – hosszú ideje használják gyógyászati készítményekként gyulladásgátló aktivitásuk következtében, és ezek évek óta kereskedelmi forgalomban vannak. A 2-(3-benzoil-fenil)-propionsav előállítására szolgáló eljárás ismert [ZA 68 00524 számú szabadalmi leírás (US 3 641 127 megfelelője); FR M6444 számú szabadalmi leírás; C. A. 75 5528m (1971); G. A. Pinna és munkatársai, *Farmaco Ed. Sci.*, 35, 684 (1980)], míg farmakokinetikáját az emberi testben T. Ishizaki és munkatársai írták le [*Eur. J. Clin. Pharmacol.* 18, 407 (1980)]. A propionsavszármazékok, például a ketoprofen, valamint a gyulladásgátló szerként alkalmazott egyéb termékek alkalmazása ismert módon súlyos mellékhatásokkal jár, például a gyomor-bél rendszerben, valamint a májat és a veséket is károsíthatják.

Sok kísérletes bizonyíték van [S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs, *Pharmacological Reviews*, 43 (2), 109 (1991); T. H. Lusher, C. M. Boulanger, Y. Dohi, Z. Yang, *Hypertension*, 19, 117 (1992)], amelynek alapján feltételezhető, hogy az érbelhám integritása a fő védőgát számos szervben és rendszerben a kóros folyamatok fellépése ellen. Ezt a védőgátat és ezáltal az érbelhám integritását fiziológián a nitrogén-monoxid és a prosztaciklin jelenléte biztosítja.

Nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel, például 2-(3-benzoil-fenil)-propionsavval vagy ketoprofennel végzett kezelés a ciklooxygenáz gátlását okozza, amely enzim a prosztaciklin prekursorát szintetizálja.

Ennek következtében, mivel a prosztaciklin termelése gátolt, annak tartaléka a szövetekben jelentősen csökken, ezáltal az érbelhám integritása is gyengül.

Mint említettük, a prosztaciklin csökkenésének következtében fellépő behámkárosodás miatt különféle patológiás folyamatok kezdődnek, amelyek a gyomor-bél rendszert, a májat és a vesét károsítják.

A találmány célja olyan új vegyületek előállítása volt, amelyek az ismert gyulladásgátló szerek jellegzetes gyógyászati aktivitását megtartják, ugyanakkor nem mutatják a fenti szerekkel végzett kezelés által okozott káros reakciókat.

A fenti és az alábbi leírásból kitűnő egyéb céloknak megfelelnek az (I) általános képletű salétromsav-észterek, a képletben

A és B jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–7 szénatomos alkilcsoport,

R jelentése (II), (III), (IV), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XXI) vagy (XXXV) képletű csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport vagy egyenes, vagy elágazó szénláncú, 3–7 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése oxigénatom vagy NH,
n értéke 1 és 7 közötti egész szám.

Kimutattuk, hogy a terminális salétromsav-észtercsoport bevitele az (I) általános képletű vegyületekben

biztosítja a nem szteroid gyulladásgátló szerek jellegzetes farmakológiai aktivitásának megtartását, ugyanakkor a fenti szerekkel végzett kezelés által okozott mellékhatásokat eliminálja.

Ezenkívül azt is kimutattuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek különféle kóros állapotok, például általában reumás betegségek és immunológiai természetű rendellenességek kezelésére, továbbá bármilyen fajta könnyű-közepes erősségű fájdalom csillapítására is alkalmazhatók.

Ezenkívül a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók szív-ér rendszeri betegségek, különösen szívizom- és agyi ischemia, valamint artériás trombózis kezelésére is vérlemezke-aggregációt gátló hatásuk következtében.

A találmány szerinti (I) általános képletű salétromsav-észter-származékok közül különösen előnyösnek bizonyult az, amelyben

A és B jelentése hidrogénatom,

R₂ jelentése metilcsoport,

R jelentése (IV) képletű csoport,

Y jelentése oxigénatom és

n értéke 4,

ez a vegyület a (XVIII) képlettel írható le.

A találmány szerinti (I) általános képletű salétromsav-észterek közül különösen előnyös az a vegyület is, amelyben

A és B jelentése hidrogénatom,

R jelentése (IX) képletű csoport,

R₂ jelentése metilcsoport,

Y jelentése oxigénatom, és

n értéke 4,

ez a vegyület a (XII) képlettel írható le.

Ezenkívül a találmány értelmében szintén különösen előnyösek azok az (I) általános képletű salétromsav-észterek, amelyekben

A és B jelentése hidrogénatom,

R jelentése (II), (VI) vagy (VIII) képletű csoport,

R₂ jelentése metilcsoport, etilcsoport vagy hidrogénatom,

Y jelentése oxigénatom és

n értéke 4,

ezek a vegyületek a (XXIV), (XXV), (XXVI) képlettel írhatók le.

Az (I) általános képletű salétromsav-észtereket a találmány szerinti eljárás értelmében úgy állítjuk elő, hogy – előállítjuk egy (XIV) általános képletű vegyület – a képletben

R₂ jelentése hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 3–7 szénatomos alkilcsoport,

R jelentése (II), (III), (IV), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XXI) vagy (XXXV) képletű csoport –

nátriumsóját vagy egy (XIV) általános képletű vegyület karboxilcsoportján funkcionizált származékát, előnyösen sav-kloridját vagy -anhidridjét;

– a (XIV) általános képletű vegyület nátriumsóját vagy karboxilcsoporton funkcionizált származékát egy (XV) általános képletű vegyülettel – a képletben

R₄ jelentése klóratom, brómatom vagy NH₂,

A és B jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–7 szénatomos alkilcsoport,

R₃ jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom és n értéke 1 és 7 közötti egész szám – reagáltatjuk, ily módon észterszármazékot vagy amid-származékot kapunk;

- a kapott észtert vagy amidot nitrálószerrel, például AgNO₃-tal vagy hasonlóval reagáltatjuk, így (I) általános képletű salétromsav-észter-származékot kapunk.

A találmány szerinti eljárásban oldószerként előnyösen kloroformot, metilén-kloridot, acetonitrilt, dimetil-formamidot, tetrahidrofuránt, 1,4-dioxánt vagy hasonlókat alkalmazunk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazott találmány szerinti eljárás kevés lépésből áll, így a termékeket rövid idő alatt és megfelelő hozamokkal kapjuk ipari méretekben is.

A találmány szerinti eljárásokkal a (XII) képletű salétromsav-észter előállítása különösen előnyösnek bizonyult, ezt a vegyületet az alábbi példában ismertetett módon állítottuk elő.

1. példa

a) 2 g 2'-fluor-4'-fenil-alfa-metil-fenil-ecetsavat adunk 10 ml metil-alkoholból és 0,23 g nátriumból álló oldathoz. A reakcióelegyet 5 percen keresztül keverjük, majd az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk, így kapjuk a 2'-fluor-4'-fenil-alfa-metil-fenil-ecetsav nátrium-sóját.

b) A fenti módon kapott 2'-fluor-4'-fenil-alfa-metil-fenil-ecetsav-nátriumsót 20 ml dimetil-formamidban szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz cseppenként 3 ml 1,4-dibrom-butánt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 22 órán keresztül keverjük, majd a képződött NaBr-ot szűrjük, és az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékot metilén-kloriddal kezeljük, majd az oldhatatlan maradékot szűréssel eltávolítjuk, és a metilén-kloridot vákuumban elpárologtatjuk. 3 g száraz maradékot kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálva tisztítunk, az eluálást 1:1 térfogatarányú hexán/metilén-klorid eleggyel végezzük. A főfrakciókat összegyűjtjük, az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk. 1,86 g (4-bróm-butil)-2'-fluor-4'-fenil-alfa-metil-fenil-acetátot [(XXII) vegyület] kapunk.

IR-spektrum (cm⁻¹): 1470 (C=O);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 1,51 (d, 3H); 1,56 (m, 4H); 3,35 (t, 2H); 3,61 (q, 1H); 4,1 (t, 2H); 7,05 (m, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,3–7,55 (m, aromások).

c) 1,86 g fenti b) lépésben előállított (XXII) képletű vegyület 7,5 ml acetonitrillel készült oldathoz hozzáadjuk 1,2 g ezüst-nitrát 8,3 ml acetonitrillel készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük, majd szűrjük. A kapott oldatból az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, a kapott maradékot metilén-kloriddal kezeljük. Az ily módon kapott elegyet újra szűrjük, és a szerves fázist szilikagélen, nyomás alatti kromatografálással tisztítjuk, eluensként

3:7 térfogatarányú dietil-éter/hexán elegyet alkalmazunk. A terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, ily módon 1,2 g terméket kapunk, amely a (4-hidroxi-butil)-2'-fluor-4'-fenil-alfa-metil-fenil-acetát salétromsav-észtere [(XII) képletű vegyület].

IR-spektrum (cm⁻¹): 1737 (C=O); 1623, 1274 (ONO₂); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 1,53 (d, 3H); 1,72 (m, 4H); 3,74 (q, 1H); 4,13 (t, 2H); 4,4 (t, 2H); 7,13 (t, 2H, aromások); 7,32–7,42 (m, 4H, aromások); 7,53 (m, 2H, aromások).

Tömegspektrum (i. e.): 361 (M⁺); 316 (M⁺–NO₂); 243; 199.

A találmány szerinti eljárásnak megfelelően a (XVIII) képletű salétromsav-észter előállítása is különösen előnyösnek bizonyult, ezt a vegyületet az alábbi példában ismertetett módon állítottuk elő.

2. példa

a) 10 g 2-(3-benzoil-fenil)-propionsavat adunk 80 ml metil-alkoholból és 1,19 g nátriumból álló oldathoz. A reakcióelegyet 15 percen keresztül keverjük, majd az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk, maradékként a 2-(3-benzoil-fenil)-propionsav nátriumsóját kapjuk.

b) 100 ml dimetil-formamidot és 28,1 g 1,4-dibrom-butánt adunk a fenti módon kapott maradékhoz. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten tartjuk 24 órán keresztül, majd az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk. A kapott maradékhoz 40 ml vizet és 60 ml metilén-kloridot adunk, és a szerves fázist extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. A kapott szilárd maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként 1:1 térfogatarányú dietil-éter/hexán elegyet alkalmazunk. A főfrakciókat összegyűjtjük, és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. 8,8 g 4-(bróm-butil)-2-(3-benzoil-fenil)-propionátot [(XXIII) vegyület] kapunk.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,53 (d, 3H); 1,84 (m, 4H); 3,32 (t, 2H); 3,78 (q, 1H); 4,09 (t, 2H); 7,27 (m, 1H, aromások); 7,38–7,99 (m, 8H, aromások).

Tömegspektrum (i. e.): 388 (M⁺); 309 (M⁺–Br); 209.

c) 5,5 g ezüst-nitrát 38 ml acetonitrillel készült oldatát hozzáadjuk 8,8 g fenti b) lépés szerint előállított (XXIII) vegyület 35 ml acetonitrillel készült oldathoz. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük, hozzáadunk 1,76 g ezüst-nitrátot, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten még 24 órán keresztül keverjük, majd szűrjük. A kapott oldatból vákuumban eltávolítjuk az oldószeret, és a maradékot metilén-kloriddal kezeljük. A kapott elegyet ismét szűrjük, és a szerves fázist szilikagélen, nyomás alatti kromatografiával tisztítjuk, az eluálást 3:7 térfogatarányú dietil-éter/hexán eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat összegyűjtjük, és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. 3,4 g terméket kapunk, amely a (4-hidroxi-butil)-2-(3-benzoil-fenil)-propionát salétromsav-észtere.

IR-spektrum (cm⁻¹): 1737 (C=O); 1632, 1288 (ONO₂); 1660 (OCO).

^1H -NMR (80 MHz, CDCl_3) ppm: 1,48 (d, 3H); 1,64 (m, 4H); 3,78 (q, 1H); 4,08 (m, 2H); 4,3 (m, 2H); 7,3–7,81 (m, aromások).

Tömegspektrum (i. e.): 371 (M^+); 309 ($\text{M}^+ - \text{ONO}_2$); 255.

3. példa

a) 3,32 g (20,4 mmol) 1,1'-karbonil-diimidazol 50 ml kloroformmal készült oldatához szobahőmérsékleten 5 g (20,4 mmol) flurbiprofent adunk. A kapott elegyet részletekben 2,36 g (20,4 mmol) 2-klór-etil-amin-hidrokloriddal, majd 2,84 ml (20,4 mmol) trietil-amminal kezeljük. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, kloroformmal hígítjuk, és vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 10/0,2 arányú kloroform/metanol eleggyel végezzük. 5 g N-(2-klór-etil)-2'-fluor-4'-fenil- α -metil-fenil-acetamidot izolálunk fehér, szilárd anyagként, amelyet a következő lépésben felhasználunk.

b) 3,4 g (11,12 mmol) N-(2-klór-etil)-2'-fluor-4'-fenil- α -metil-fenil-acetamid és 5,7 g (33,35 mmol) ezüst-nitrát 90 ml acetonitrillel készült elegyét 2 órán keresztül visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk. Lehűtés után a szilárd anyagot szűrjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 7/3 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végezzük. 1,8 g N-[2-(nitro-oxi)-etil]-2'-fluor-4'-fenil- α -metil-fenil-acetamidot kapunk halványsárga olaj formájában.

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm: 7,56–7,27 (8H, m), 7,10 (1H, t), 4,52 (2H, m), 3,60 (3H, m), 1,85 (3H, d).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket is, amelyeket képletük alapján azonosítunk, a vegyületek jellegzetes ^{13}C -NMR-jeleit a vegyületek képletében kisbetűvel jelzett szénatomokra adtuk meg.

(XXXVI) képletű vegyület

Jellegzetes ^{13}C -NMR-jelek: C-a 73,84, C-b 64,86, C-c 173,22, C-d 195,22, C-e 125,05;

(XXXVII) képletű vegyület

Jellegzetes ^{13}C -NMR-jelek: C-a 73,91, C-b 64,90, C-c 173,41, C-d 175,50, C-e 138,23;

(XXXVIII) képletű vegyület

Jellegzetes ^{13}C -NMR-jelek: C-a 74,02, C-b 64,78, C-c 173,95, C-d 135,51, C-e 122,12;

(XXXIX) képletű vegyület

Jellegzetes ^{13}C -NMR-jelek: C-a 73,84, C-b 65,00, C-c 172,80, C-d 194,73, C-e 141,42;

(XL) képletű vegyület

Jellegzetes ^{13}C -NMR-jelek: C-a 73,96, C-b 64,92, C-c 173,35, C-d 139,68, C-e 118,04;

(a bal oldali fenilgyűrű e helyzetében lévő szénatom adja a jelet);

(XLI) képletű vegyület

Jellegzetes ^{13}C -NMR-jelek: C-a 74,02, C-b 64,96, C-c 172,93, C-d 194,87, C-e 132,92;

(XLII) képletű vegyület

Jellegzetes ^{13}C -NMR-jelek: C-a 73,83, C-b 64,79, C-c 173,18, C-d 156,18, C-e 121,57;

(XLIII) képletű vegyület

Jellegzetes ^{13}C -NMR-jelek: C-a 73,91, C-b 64,88, C-c 174,78, C-d 195,89, C-e 145,31.

A ^{13}C -NMR-spektrumokat szobahőmérsékleten (295 K) vettük fel Varian Gemini 200 spektrométerrel 50,3 MHz-nél, a készülék 5 mm-es kettős szondafejjel volt felszerelve. Oldószerként deuterált kloroformot alkalmaztunk. A vizsgált vegyület kémiai eltolódásait a kloroformhoz (77,0 ppm) viszonyítottuk. A ^{13}C -NMR-spektrumokat 0,1 mol/l koncentrációjú oldatban vettük fel 14 000 Hz spektrumszélességgel; 8 μs pulzussal (45 °C); 0,6 s akvizíciós idővel; 16 K adatpontokkal és 0,5 s relaxációs késleltetéssel.

A gyulladáscsökkentő és vérlemezke-aggregációt gátló aktivitást, valamint a gyomor-bél rendszeri ulcerogén hatást az alábbi tesztekkel vizsgáljuk, például a találmány szerinti (XII), (XXIV), (XXVI), (XVIII) és (XXV) képletű vegyületeken.

A fenti salétromsav-észter-származékok gyulladásgátló aktivitását Wistar-patkányokon határoztuk meg, karragénal kiváltott talpödémamódszer alkalmazásával [C. A. Winter, E. Risley, G. W. Nuss, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)], míg a vérlemezke-aggregációt gátló aktivitást arachidonsavval stimulált humán vérlemezkeken határoztuk meg V. Berteles és munkatársai módszerével [Science 220, 517 (1983)]. A gasztrointesztinális ulcerogén aktivitást patkányban határoztuk meg orális adagolással.

A fenti vegyületek gyulladáscsökkentő, vérlemezke-aggregációt gátló, valamint gyomor-bél rendszeri ulcerogén aktivitását az 1. táblázatban ismertetjük, és az egyes salétromsavszármazékok esetén a megfelelő savhoz viszonyított arányban adjuk meg, amely sav nem tartalmazza a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekre jellemző funkció csoportot. Minden egyes érték a 10 állat kezelésével kapott értékek átlagát jelenti.

1. táblázat

Vizsgált vegyület	Gyulladáscsökkentő aktivitás	Vérlemezke-aggregációt gátló aktivitás	Gyomor-bél rendszeri ulcerogén aktivitás
(XVIII)	1,25	1,35	0,20
Ketoprofen	1	1	1
(XII)	1,25	1,15	0,35
Flurbiprofen	1	1	1
(XXIV)	1,20	1,30	0,35
Szuprofen	1	1	1
(XXV)	1,05	1,25	0,30
Indobufen	1	1	1
(XXVI)	1,40	1,10	0,33
Etodolac	1	1	1

A (XVIII) és a (XII) képletű vegyületet további vizsgálatoknak vetettük alá farmakodinamikai tulajdonság-

gaik meghatározása céljából, és az alábbi eredményeket kaptuk.

– Patkányon karragénal kiváltott talpödéma

A (XVIII) és (XII) képletű vegyület közül mindkettő hatékonysága összemérhető volt a megfelelő referenciagyógyszerekkel, a ketoprofennel és a flurbiprofennel, a hatásos dózisok 1 és 10 mg/kg tartományba estek orális adagolás esetén.

– Patkányon adjuvánssal kiváltott arthritis

Azokban az állatokban, amelyeket 19 egymást követő napon (az adjuváns injektálása utáni 3–21. napon) 3 mg/kg (XVIII) vagy (XII) képletű vegyülettel, illetve az ezeknek megfelelő összehasonlító vegyülettel kezeltünk orálisan, jelentősen csökkentek az arthritises szindrómák a kontrollokkal összehasonlítva.

– Egéren fenil-kinonnal kiváltott görcs

3–10 mg/kg po. dózisokban a (XVIII) és a (XII) képletű vegyület teljesen hatásosnak mutatkoztak, és hatékonyságuk majdnem összehasonlítható volt a megfelelő referenciavegyületekével.

– In vivo vérlemezke-aggregáció

Mindkét vegyület, a (XVIII) képletű vegyület és a flurbiprofen is 20 mg/kg dózisban po. adagolva patkányban gátolta a kollagénnel indukált vérlemezke-aggregációt, az előbbi (66% gátlás a kontrollhoz képest) jelentősen hatékonyabb volt, mint az utóbbi (40%).

Biokémia

– Proszttaglandinszintézis a gyulladáshoz valóde

Karragén szivacs szubkután implantációja gyulladást okozó sejtek beszűrődését váltja ki [Nature 284, 271 (1980)]. Mindkét vegyület, vagyis a (XVIII) és a (XII) képletű vegyület is orálisan 20 mg/kg dózisban adagolva több mint 75%-ban gátolta a kontrollhoz képest a proszttaglandin E2 kialakulását a váladékban, és hatékonyságuk összehasonlítható volt a megfelelő referenciavegyületével, vagyis a ketoprofennel és a flurbiprofennel.

– Proszttaglandinszintézis a gyomorban

Mindkét vegyületet, a (XVIII) és a (XII) képletű vegyületet is azonos dózisban (5–20 mg/kg po.) tanulmányoztuk proszttaglandinszintézisre kifejtett hatásuk szempontjából gyomorsérülés-vizsgálatokban. Ezek jelentősen és a megfelelő referenciavegyületekkel, a ketoprofennel és a flurbiprofennel összehasonlítható mértékben gátolták a proszttaglandin E2 szintézisét, a legmagasabb dózisban a gátlás 90%-nál nagyobb volt.

– Nitrogén-monoxid-felszabadítás

A (XVIII) és a (XII) képletű vegyület nitrogén-monoxidot felszabadító hatását a plazma nitrát/nitrit szintjének meghatározásával [J. Clin. Invest., 85, 264 (1990)] mutattuk ki. A (XVIII) vagy (XII) képletű vegyület beadása után 1 órával a plazma nitrát/nitrit szintjei szignifikánsan több mint 50%-kal növekedtek. A ketoprofen és a flurbiprofen nem befolyásolta szignifikánsan a plazma nitrát/nitrit szintjét.

Ezenkívül további biológiai vizsgálatokat végeztünk a (XII) és (XVIII) képletű származékkal, ezekkel a vizsgálatokkal az alábbi eredményeket kaptuk.

Gastrointesztinális tolerálhatóság

– Patkánygyomornyálkahártya-sérülés

A (XVIII) és (XII) képletű vegyületeket a megfelelő referenciavegyületekkel, a ketoprofennel és a flurbiprofennel összehasonlítva vizsgáltuk 3–30 mg/kg po. dózisban. Mind a (XII), mind a (XVIII) képletű vegyület szignifikánsan jobban tolerálható, mint a referenciavegyületek. A ketoprofen és a flurbiprofen már 3 mg/kg dózisban gyomorsérüléseket okozott, ezeknek a sérüléseknek a súlyossága dózisfüggő volt, míg a (XVIII) és a (XII) képletű vegyületet még 30 mg/kg dózisban is jól tolerálták az állatok.

A hisztológiai kiértékelés megerősítette ezeket az eredményeket. Hasonló különbségeket tapasztaltunk a fenti vegyületek gyomor- és vékonybél-sérüléseket okozó képességében is, a vegyületek ismételt beadása után.

15 – Gyomorleukocita-tapadás/érátrmő

Az NSAID-vel indukált gyomornyálkahártya-sérülések kifejlődésének egy korai eseménye az, hogy a leukociták a posztkapilláris venulák behámjához tapadnak [Gastroenterology 103, 146 (1992); Trends Pharmacol. Sci. 13, 129 (1992); Am. J. Physiol. 262, G903 (1992)]. Intravitális mikroszkópiát alkalmazva mérhető a leukociták tapadása a mezenterialis posztkapilláris venulákhoz az NSAID beadagolása előtt, és a beadagolást követő 1 óra alatt. A ketoprofentől és a flurbiprofentől eltérően a (XVIII) és (XII) képletű vegyületek nem indukáltak jelentős leukocitapadást, ugyanakkor szignifikánsan fokozták az erek átmérőjét. Nem figyeltünk meg változást a vérnyomásban.

Általános farmakológia

30 A (XVIII) és a (XII) képletű vegyület második farmakológiai kiértékelését a ketoprofennel vagy a flurbiprofennel összehasonlítva végeztük. Nem figyeltünk meg további releváns káros reakciókat, amelyek a központi idegrendszert, az autonóm rendszert, a kardiovaszkuláris rendszert, a légzőrendszert és a gyomor-bél rendszert károsították volna.

Toxicológia

– Akut toxicitás rágszálókban

40 A (XVIII), (XXIV), (XXV), (XII) és (XXVI) képletű vegyületek akut toxicitását egyetlen dózisban orális adagolással értékeltük ki csoportonként 10 svájci egéren. 14 napon keresztül feljegyeztük a pusztulást és a toxikus tünetek fellépését.

45 A (XVIII), (XXIV), (XXV), (XII) és (XXVI) képletű vegyületek még 100 mg/kg dózisban sem váltottak ki szemmel látható toxikus tüneteket a vizsgált állatokban. A (XVIII) és (XII) képletű vegyületeken közelebbi előzetes vizsgálatokat is végeztünk két adagolási mód alkalmazásával egérben. Semmiféle toxicitási tünetet nem észleltünk az állatokban akár orálisan, akár intraperitoneálisan adtuk a fenti vegyületeket 300 mg/kg dózisban.

– Maximálisan tolerálható dózis nem rágszálókban

55 Előzetes vizsgálatok azt jelzik, hogy a (XVIII) és (XII) képletű vegyületek nagyon jól tolerálhatók az ilyen állatfajokban, amelyekről ismert, hogy különösen érzékenyek az ilyen vegyületekre. Az állatoknak növekvő orális dózisban adagoltuk a vegyületeket 30 mg/kg dózissal, és nem észleltünk nyilvánvaló tüneteket, míg a referenciavegyületek, a ketoprofen és a flurbiprofen 10 mg/kg dózisban adagolva az állatok pusztulását okozták.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű salétromsav-észter-származékok, a képletben

A és B jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–7 szénatomos alkilcsoport,

R jelentése (II), (III), (IV), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XXI) vagy (XXXV) képletű csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 3–7 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése oxigénatom vagy NH,

n értéke 1 és 7 közötti egész szám.

2. Az 1. igénypont szerinti salétromsav-észter-származék, amelyben

R jelentése (IV) képletű csoport,

R₂ jelentése metilcsoport,

A és B jelentése hidrogénatom,

Y jelentése oxigénatom és

n értéke 4.

3. Az 1. igénypont szerinti salétromsav-észter-származék, amelyben

R jelentése (IX) képletű csoport,

R₂ metilcsoport,

Y jelentése oxigénatom,

A és B jelentése hidrogénatom és

n értéke 4.

4. Az 1. igénypont szerinti salétromsav-észter-származék, amelyben

R jelentése (II) képletű csoport,

R₂ jelentése metilcsoport,

A és B jelentése hidrogénatom,

Y jelentése oxigénatom és

n értéke 4.

5. Az 1. igénypont szerinti salétromsav-észter-származék, amelyben

R jelentése (VI) képletű csoport,

R₂ jelentése etilcsoport,

A és B jelentése hidrogénatom,

Y jelentése oxigénatom és

n értéke 4.

6. Az 1. igénypont szerinti salétromsav-észter-származék, amelyben

R jelentése (VIII) képletű csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom,

A és B jelentése hidrogénatom,

Y jelentése oxigénatom és

n értéke 4.

7. Az 1. igénypont szerinti salétromsav-észter-származékok, amelyek gyógyszerekben gyulladásgátlóként alkalmazhatók.

8. Az 1. igénypont szerinti salétromsav-észter-származékok, amelyek reumás betegségek, immunológiai rendellenességek és enyhe-közepes erősségű fájdalmak kezelésére alkalmazhatók.

9. Az 1. igénypont szerinti salétromsav-észter-származékok, amelyek kardiovaszkuláris rendszert érintő betegségek, szívizom- és agyi ischemia kezelésére és artériás trombózis kezelésére alkalmazhatók vérlemezke-aggregációt gátló hatásuk következtében.

10. Eljárás (I) általános képletű salétromsav-észter-származékok – a képletben

A és B jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–7 szénatomos alkilcsoport,

R jelentése (II), (III), (IV), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XXI) vagy (XXXV) képletű csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport vagy egyenes, vagy elágazó szénláncú, 3–7 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése oxigénatom vagy NH,

n értéke 1 és 7 közötti egész szám

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

előállítjuk egy (XIV) általános képletű vegyület – a képletben

R₂ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–7 szénatomos alkilcsoport,

R jelentése (II), (III), (IV), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XXI) vagy (XXXV) képletű csoport –

nátriumsóját, vagy egy (XIV) általános képletű vegyület karboxilcsoportján funkcionáliszt származékát, előnyösen sav-kloridját vagy -anhidridjét;

a (XIV) általános képletű vegyület nátriumsóját vagy karboxilcsoporton funkcionáliszt származékát egy (XV) általános képletű vegyülettel – a képletben

R₄ jelentése klóratom, brómatom vagy –NH₂,

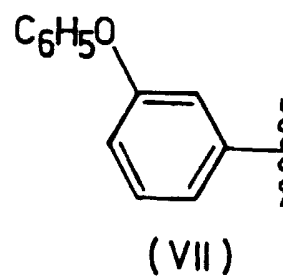
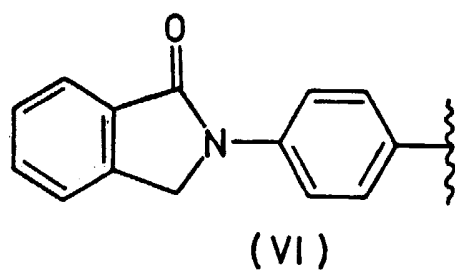
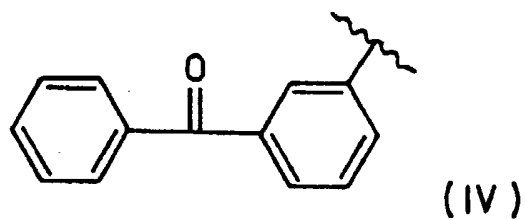
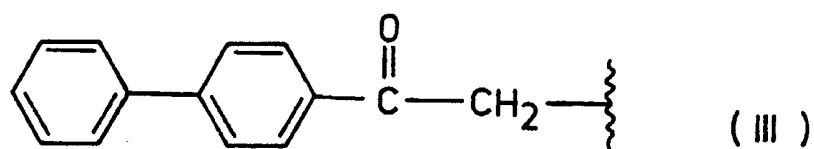
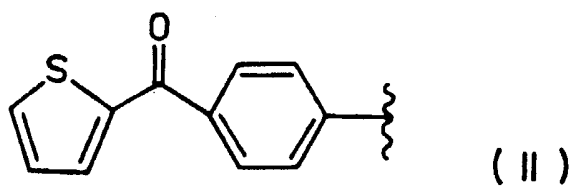
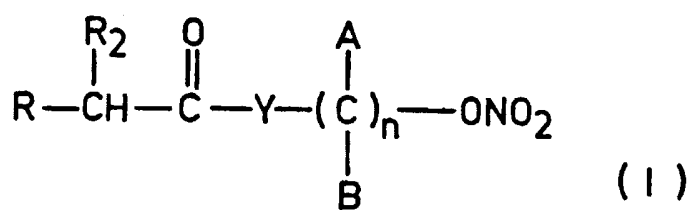
A és B jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1–7 szénatomos alkilcsoport,

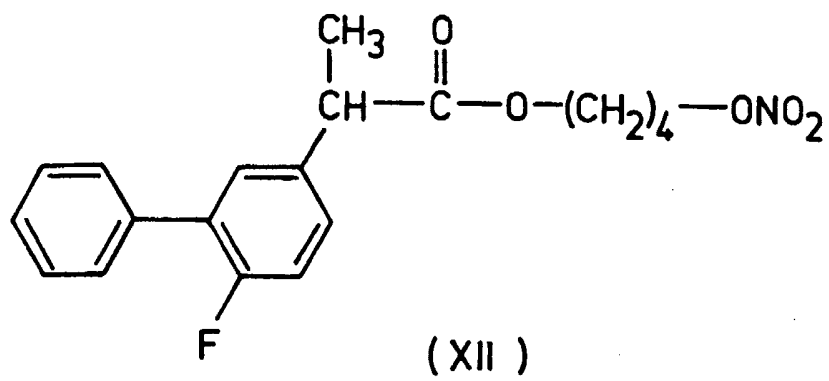
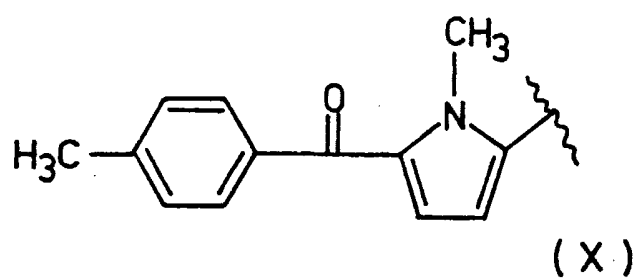
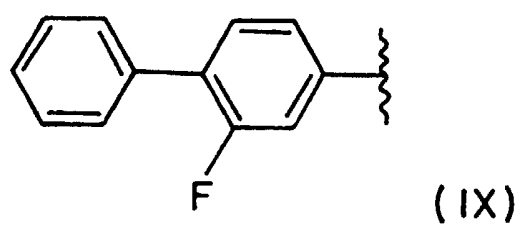
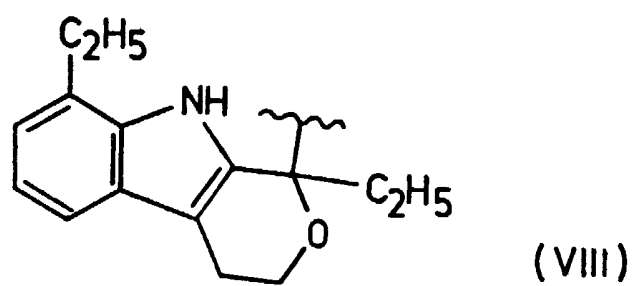
R₃ jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom és

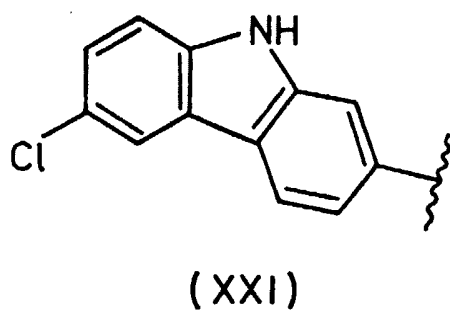
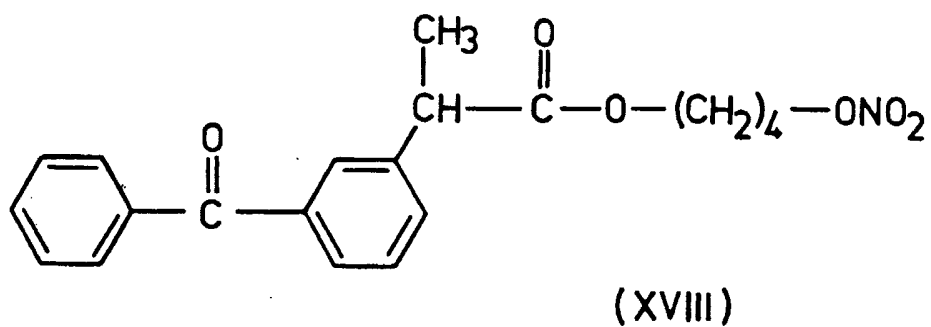
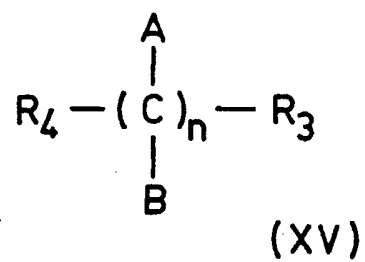
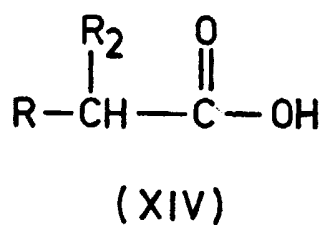
n értéke 1 és 7 közötti egész szám –

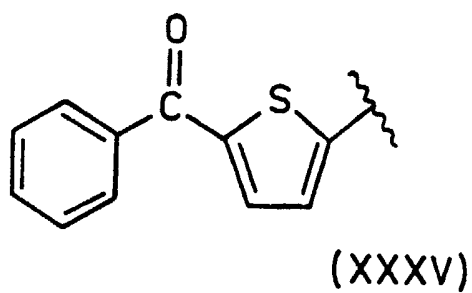
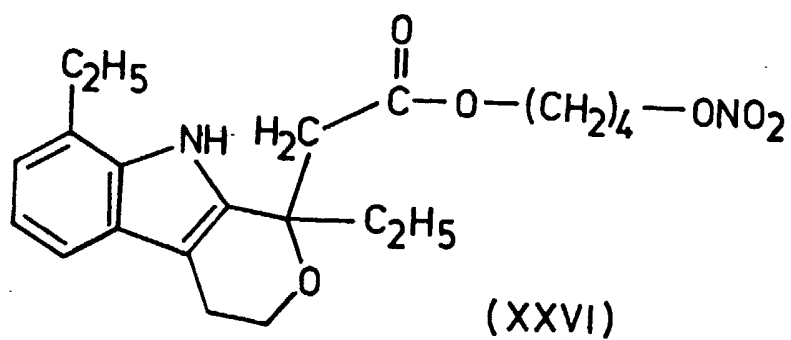
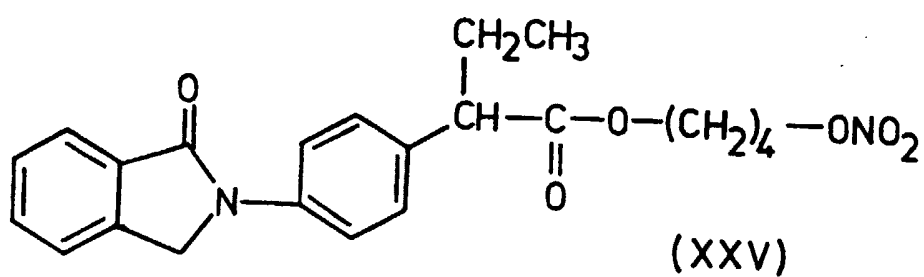
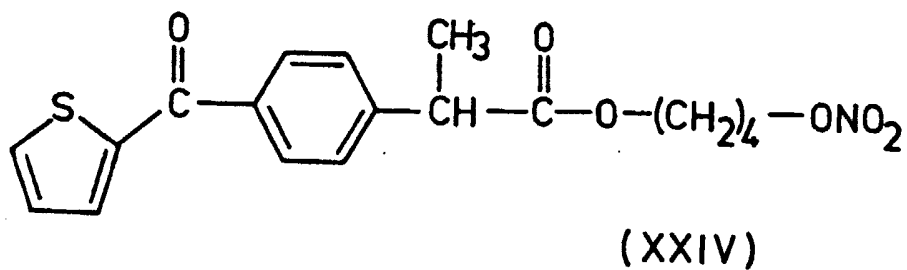
reagáltatjuk; és

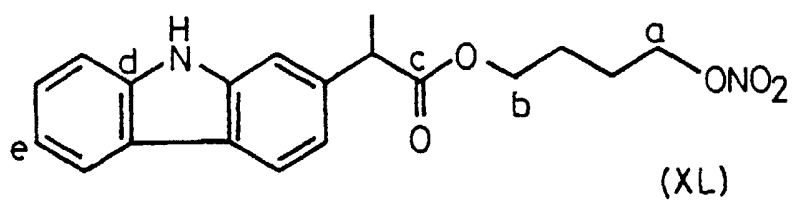
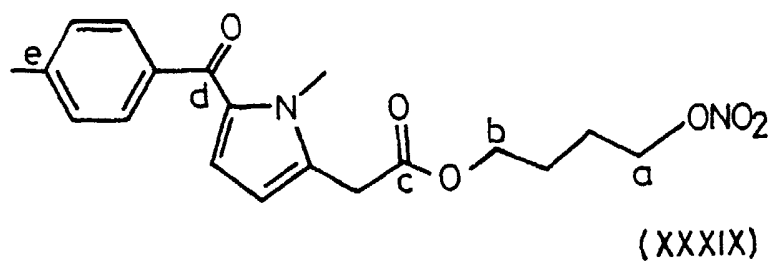
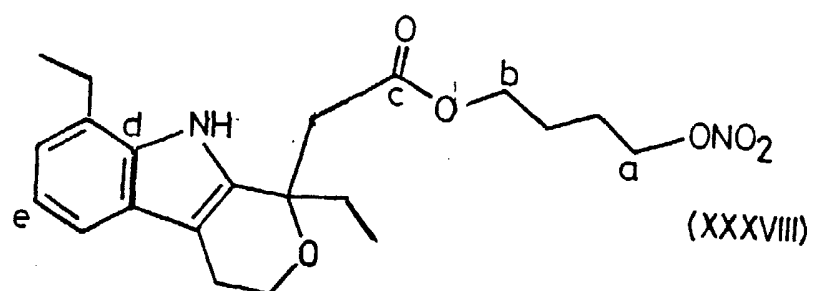
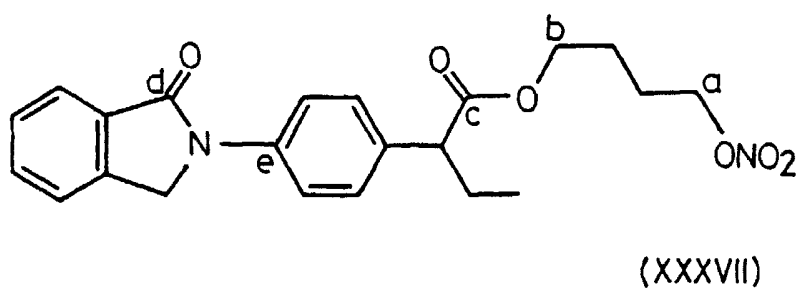
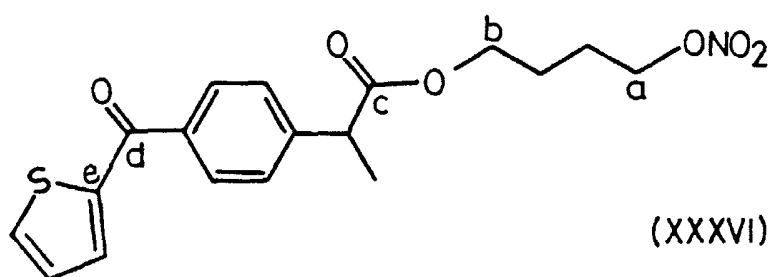
45 a kapott észtert vagy amidot nitrálószerrel, előnyösen AgNO₃-tal reagáltatjuk.

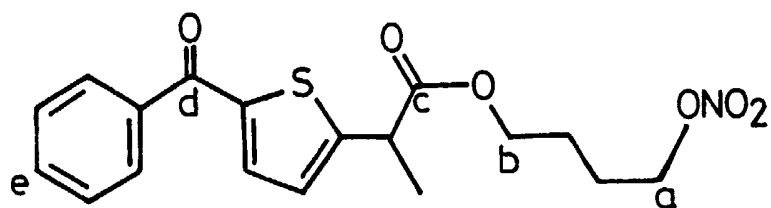




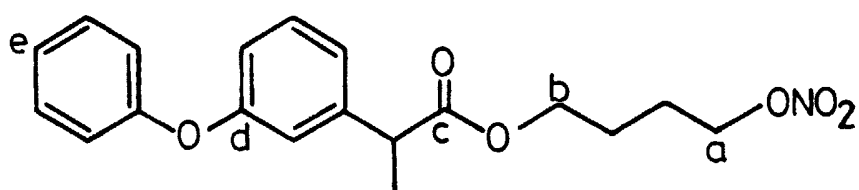




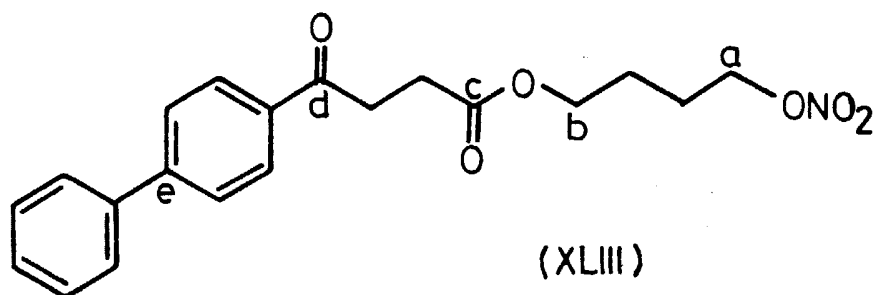




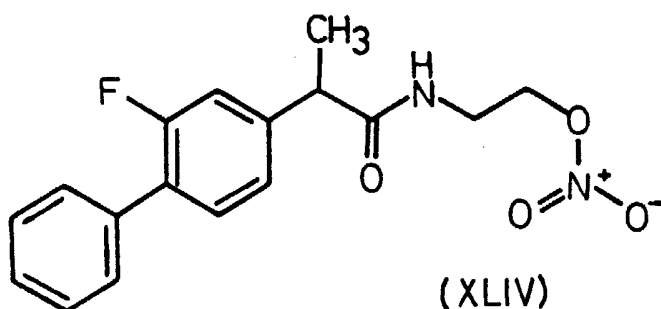
(XLI)



(XLII)



(XLIII)



(XLIV)