



⁽¹²⁾ A **Terinzagelegging** ⁽¹¹⁾ **8400217**

Nederland

⁽¹⁹⁾ NL

⁽⁵⁴⁾ **Derivaten van acrylzuur die een heterocyclische, zuurstofhoudende, groep bevatten als geneesmiddel, nieuwe, industriële produkten en bereidingswijzen.**

⁽⁵¹⁾ Int.Cl.³: C07D 315/00, C07D 269/00, C07D 495/04, A61K 31/33.

⁽⁷¹⁾ Aanvrager: Société Anonyme dite: Roussel Uclaf te Parijs.

⁽⁷⁴⁾ Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

⁽²¹⁾ Aanvraag Nr. 8400217.

⁽²²⁾ Ingediend 24 januari 1984.

⁽³²⁾ Voorrang vanaf 24 januari 1983, 25 augustus 1983.

⁽³³⁾ Land van voorrang: Italië (IT).

⁽³¹⁾ Nummers van de voorrangsaanvragen: 1924983 , 2264783 .

⁽⁶²⁾ --

⁽⁴³⁾ Ter inzage gelegd 16 augustus 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Derivaten van acrylzuur die een heterocyclische, zuurstofhoudende, groep bevatten als geneesmiddel, nieuwe, industriële produkten en bereidingswerkwijzen.

5 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op derivaten van acrylzuur die een heterocyclische, zuurstofhoudende, groep bevatten als geneesmiddel en eveneens op bepaalde produkten hiervan als nieuwe, industriële produkten, evenals op hun bereiding.

10 De uitvinding heeft betrekking op verbindingen met formule 1, waarin R een mono- of polycyclische heterocyclische groep, die desgewenst gesubstitueerd is, en een zuurstofatoom bevat, R' een waterstofatoom of een lineaire, vertakte of ringvormige, al of niet verzadigde, 15 alkylgroep met t/m 18 koolstofatomen, en hetzij A een waterstofatoom en B een hydroxylgroep voorstellen, hetzij A en B tezamen een dubbele koolstof-koolstofbinding vormen, evenals de alkalimetaal- of aardalkalimetaalzouten of 20 farmaceutisch aanvaardbare aminen van verbindingen met formule 1, waarin R' een waterstofatoom voorstelt, als geneesmiddel.

Onder heterocyclische groep verstaat men bij voorkeur een furyl-, pyranyl-, benzofuranyl-, isobenzofuranyl-, chromanyl-, isochromanyl-, chromenyl-, xathenyl-, 25 fenoxathienyl-, oxazolyl-, isoxazolyl-, furazanyl-, fenoxazinyl-, thieno-(2,3-b)-furanyl-2H-furo-(3,2-b)-pyranyl-, benzoxazolyl- of morfolinylgroep.

Het verdient aanbeveling dat de heterocyclische groep een furyl-, pyranyl-, benzofuranyl-, isobenzofuranyl-, 30 chromanyl-, isochromanyl-, chromenyl-, xanthenyl-, fenoxathienyl-, oxazolyl-, isoxazolyl-, furazanyl-, fenoxazinyl-, thiëno (2,3-b)-furanyl-, 2H-pyrano (3,2-b)-furanyl-, benzexozinyl-, morfolinyl- of pyrolylgroep is.

Indien de heterocyclische groep gesubstitueerd 35

8400217

is, bevat deze groep als substituenten bij voorkeur een of een aantal substituenten gekozen uit de groep gevormd door hydroxylgroepen, vrij, veresterd of veretherd, waarin het ester- of ethergedeelte 1-18 koolstofatomen bevat, zoals
5 bijvoorbeeld de ethoxy- of methoxygroep, de keto- en oxim-functies, lineaire, vertakte of cyclische, al of niet verzadigde, alkylgroepen die t/m 18 koolstofatomen bevatten, zoals bijvoorbeeld de methyl-, ethyl-, propyl- of isopropylgroep, de ethenylgroep ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) of de ethynylgroep
10 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), halogeenatomen, zoals fluor, chloor en broom en de CF_3 , SCF_3 , OCF_3 , NO_2 , NH_2 of $\text{C}\equiv\text{N}$ -groepen.

Stelt R' een alkylgroep voor, dan is dit bij voorkeur een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, bijvoorbeeld de methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-,
15 isobutyl-, terbutyl- of n-pentylgroep.

De alkalimetaal- of aardalkalimetaalzouten van de produkten met formule 1 waarin R' een waterstofatoom voorstelt, kunnen de zouten van natrium, kalium, lithium of calcium zijn.

20 De aminezouten van de produkten met formule 1 waarin R' een waterstofatoom voorstelt, zijn de zouten van gebruikelijke aminen. Onder gebruikelijke aminen vallen de monoalkylaminen, zoals bijvoorbeeld methylamine, ethylamine, propylamine, de dialkylaminen, zoals bijvoorbeeld
25 dimethylamine, diethylamine, di-n-propylamine en de trialkylaminen, zoals triethylamine. Men kan eveneens noemen piperidine, morfoline, piperazine en pyrrolidine.

Produkten met formule 1 kunnen in verschillende, mogelijke stereoisomere vormen voorkomen: de verschillende mogelijke stereoisomere vormen zijn voor de
30 produkten met formule 1 waarin A en B tezamen een dubbele binding vormen de geometrische isomeren E en Z (cis en trans) en voor de produkten met formule 1 waarin A een waterstofatoom en B een hydroxylgroep voorstellen de
35 racemische en optisch actieve vormen van deze produkten.

0400217

Het zuur 4-(benzofuran-2-yl)-4-oxo-buteen-2-zuur is een bekend produkt, beschreven door Aurozo en med., in Chimie Therapeutique 1975, no 10, blz. 182 en volgende. Tot nu toe is echter geen enkele farmacologische eigenschap van dit produkt beschreven. In hun artikel beschrijven Aurozo en medewerkers de farmacologische eigenschappen van bepaalde produkten en in het bijzonder de werking tegen ontstekingen en hypocholesterolemische werking. Het 4-(benzofuran-2-yl)-4-oxo-buteen-2-zuur maakt deel uit van de produkten die geen farmacologisch belangrijke eigenschappen bezitten.

De hiervoor genoemde produkten met formule I in de verschillende mogelijke stereoisomere vormen, evenals de alkalimetaal- of aardalkalimetaal- of aminezouten van deze produkten met formule I, waarin R' een waterstofatoom voorstelt, hebben interessante farmacologische eigenschappen; ze vertonen in het bijzonder een belangrijke werking tegen zweren. Bovendien hebben ze, in contact gebracht met het maagslijmvlies, een werking tegen de maagsecretie en een celbeschermende werking.

De uitvinding heeft in het bijzonder betrekking op verbindingen met formule I, zoals gedefinieerd hiervoor, waarin R' een waterstofatoom voorstelt, evenals hun farmaceutisch aanvaardbare alkalimetaalzouten, aardalkalimetaalzouten of aminezouten, verbindingen met formule I waarin A en B tezamen een dubbele koolstof-koolstofbinding vormen, evenals de farmaceutisch aanvaardbare alkalimetaalzouten, aardalkalimetaalzouten of aminezouten van deze verbindingen indien R' een waterstofatoom voorstelt, en de verbindingen met formule I waarin R een furyl-, pyran-yl-, benzofuranyl-, oxazolyl- of isoxazolylgroep, desgewenst gesubstitueerd, voorstelt, evenals de farmaceutisch aanvaardbare alkalimetaalzouten-, aardalkalimetaalzouten of aminezouten van deze verbindingen indien R' een waterstofatoom voorstelt, als geneesmiddel.

8400217

De uitvinding heeft meer in het bijzonder betrekking op de volgende produkten met formule I:

-4-(2-oxo-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-3-yl-4-oxo-buteen-2-zuur;

5 -trans 4-(2,5-dimethyloxazool-4-yl-4-oxo-buteen-2-zuur;

 -trans 4-(3,5-dimethylisoxazool-4-yl-4-oxo-buteen-2-zuur,

evenals hun farmaceutisch aanvaardbare alkalimetaalzouten, aardalkalimetaalzouten of aminezouten, als geneesmiddel.

10 De uitvinding heeft vooral in het bijzonder betrekking op 4-(2-furyl)-4-oxobuteen-2-zuur, evenals hun farmaceutisch aanvaardbare alkalimetaalzouten, aardalkalimetaalzouten of aminezouten, als geneesmiddel.

15 Het geheel van de hiervoor gedefinieerde produkten vormen volgens de uitvinding geneesmiddelen die zeer bruikbaar zijn op humaan therapeutisch gebied, in het bijzonder voor het behandelen van hyperaciditeit, maagzweren en gastroduodenitis, gastritis, hiates-hernia, en aandoeningen van de maag en de maag en twaalfvingerige darm die gepaard gaan met hyperaciditeit in de maag.

20 De dosering, afhankelijk van het gebruikte produkt en de betreffende aandoening, kan liggen tussen bijvoorbeeld 0,05 g en 2 g per dag bij volwassenen, oraal toegediend.

25 De onderhavige uitvinding heeft verder nog betrekking op farmaceutische preparaten, die als actief bestanddeel, tenminste een van de hiervoor genoemde geneesmiddelen bevatten. Deze preparaten worden zodanig bereid of vervaardigd dat ze via het spijsverteringsstelsel of parenteraal kunnen worden toegediend.

30 Ze kunnen zowel vast als vloeibaar zijn en worden aangeboden in farmaceutische vormen die algemeen in de humane geneeskunde worden toegepast, zoals bijvoorbeeld eenvoudige of gedrageerde tabletten, pillen, korrels,

35
8400217

zetpillen of injecteerbare preparaten, welke volgens gebruikelijke methoden worden bereid of vervaardigd.

5 Het aktieve bestanddeel of de aktieve bestanddelen kunnen in excipienten die gewoonlijk in farmaceutische prepraten worden toegepast worden opgenomen, zoals talk, arabische gom, lactose, amidon, magnesiumstearaat, cacaoboter, al of niet waterige dragers, van oorsprong dierlijke of plantaardige vetprodukten, paraffine-derivaten, glycolen, verschillende bevochtigende middelen, 10 dispergeermiddelen of emulgeermiddelen en verduurzamingsmiddelen.

De uitvinding heeft eveneens betrekking op verbindingen met formule 1, waarin R een heterocyclische groep, mono- of polycyclisch en eventueel gesubstitueerd, 15 die tenminste een zuurstofatoom bevat, R' een waterstofatoom of een lineaire, vertakte of ringvormige, al of niet verzadigde, alkylgroep met t/m 18 koolstofatomen en hetzij A een waterstofatoom en B een hydroxylgroep voorstellen, hetzij A en B tezamen een dubbele koolstof-koolstofbinding vormen, onder de voorwaarde dat indien A en B 20 tezamen een dubbele koolstof-koolstofbinding vormen en indien R' een waterstofatoom voorstelt, R geen benzofuran-2-yl-groep is, evenals de alkalimetaalzouten, aardalkalimetaalzouten of aminezouten van verbindingen met formule 1 waarin R' een waterstofatoom is, als nieuwe, industriële 25 produkten.

Van de aanbevolen verbindingen volgens de uitvinding kan men noemen de verbindingen waarin R' een waterstofatoom voorstelt en die waarin A en B tezamen 30 een dubbele koolstof-koolstofbinding vormen.

De produkten volgens de uitvinding kunnen worden bereid volgens een werkwijze waarbij men een verbinding met formule 3, waarin R een hiervoor aangegeven betekenis heeft, laat reageren met glycoxylnzuur of met 35 een van de alkylesters daarvan met formule 2, waarin R' een hiervoor gedefinieerde betekenis heeft, waardoor men

3400217

een produkt met formule 1_A verkrijgt, dat overeenkomt met een produkt met formule 1 waarin A een waterstofatoom voorstelt en B een hydroxylgroep is, of een produkt met formule 1_B , dat overeenkomt met een produkt met de formule 1 waarin A en B tezamen een dubbele binding vormen, en, 5
desgewenst, het produkt met formule 1_A laat reageren met een dehydratatiemiddel, ter verkrijging van het overeenkomstige produkt met formule 1_B , en desgewenst het verkregen produkt met formule 1_A splitst in zijn optisch 10
aktieve isomeren en desgewenst de verkregen produkten met formule 1 volgens gebruikelijke methoden in een zout omzet of verestert.

Door condensatie van een produkt met formule 2 en een produkt met formule 3 verkrijgt men, afhankelijk 15
van de werkomstandigheden, in het bijzonder de pH, temperatuur en verhittingstijd, een produkt met formule 1_A , of een produkt met formule 1_B , of een mengsel van deze produkten.

Volgens de mogelijke verschillende combinaties 20
van pH, temperatuur en verhittingstijd, bekend uit de stand der techniek voor deze aldolisatiechemie, verkrijgt men meer of minder grote hoeveelheden van het produkt met formule 1_A of het produkt met formule 1_B .

De produkten met formule 1_A worden altijd 25
in de eerste plaats gevormd en de produkten met formule 1_B daaruit door dehydratatie.

In het algemeen wordt de hoeveelheid produkt met formule 1_B , die direkt wordt gevormd, groter wanneer de werkomstandigheden zodanig zijn dat het milieu sterker 30
zuur is (zie bijvoorbeeld Mathieu en Allais, Cahiers de Synthèse Organique deel 3, blz. 102, de passage die betrekking heeft op de aldolisatiechemie).

Onder de aanbevolen werkomstandigheden van de uitvinding wordt de hiervoor beschreven werkwijze op 35
de volgende wijze uitgevoerd:

8400217

a) Indien men rechtstreeks een produkt met formule 1_B wenst te bereiden, voert men de reactie van het produkt met formule 2 en het produkt met formule 3 in een sterk zuur milieu uit. Het zure milieu kan bijvoorbeeld worden verkregen met een overmaat glyoxylzuur of door de aanwezigheid van een zuur, zoals azijnzuur, zoutzuur, zwavelzuur, fosforzuur of door toevoeging van natriumwaterstofsulfaat of kaliumwaterstofsulfaat aan het reaktiemengsel.

10 Voor de direkte bereiding van de produkten met formule 1_B kan men de reactie eveneens bijvoorbeeld uitvoeren in aanwezigheid van azijnzuuranhydride bij 130° C, volgens een werkwijze die analoog is aan die beschreven in de op 3 oktober 1977 gepubliceerde Japanse octrooi-
15 aanvraag 7739020 (C.A. 88, 37442 p) of in J. Med. Chem. 1972, deel 15, no. 9, 918-22. Het glyoxylzuur kan zelfs desgewenst worden gebruikt in de vorm van het alkalimetaalzout, zoals het natrium- of kaliumzout.

20 Wenst men de produkten met formule 1_B te bereiden, dan voert men de condensatie van het produkt met formule 2 en het produkt met formule 3 bij voorkeur uit bij een temperatuur tussen 120 en 150° C en bij voorkeur verhit men langer dan 3 uren.

25 Het is bekend dat aldolen, door verhitten, of door behandeling in een zuur milieu, zeer gemakkelijk dehydrateren tot de overeenkomstige, onverzadigde derivaten en dat deze dehydratatie in enkele minuten bij hoge temperatuur, zoals bijvoorbeeld beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.953.463 (een of twee minuten
30 bij 155° C), of bij een veel lagere temperatuur gedurende een veel langere tijd, kan worden uitgevoerd.

b) Wenst men produkten met formule 1_A te bereiden, dan voert men de condensatie van het produkt met formule 2 met het produkt met formule 3 bij voorkeur
35 uit bij een pH groter dan 6. Men laat deze condensatie bij

8400217

voorkeur verlopen bij een temperatuur lager dan 100°C en bij voorkeur door minder dan 3 uren te verhitten.

Indien men een produkt met formule 2 wenst te bereiden waarin R' een waterstofatoom is, kan men eveneens geschikt werken bij kamertemperatuur in aanwezigheid van een katalysator, zoals een alkalisch reagens (natriumhydroxyde, natriumwaterstofcarbonaat en kaliumhydroxyde bijvoorbeeld).

c) De condensatie van het produkt met formule 2 en het produkt met formule 3 kan zowel zonder oplosmiddel als in aanwezigheid van een oplosmiddel, zoals een aromatische of alifatische koolwaterstof (bijvoorbeeld benzeen, toluen en heptaan) worden uitgevoerd.

d) De desgewenst uitgevoerde dehydratie van een produkt met formule 1_A tot een produkt met formule 1_B kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd door verhitting in een zuur milieu.

Geschikte dehydrateringsmiddelen zijn bijvoorbeeld een van de hiervoor genoemde zuren.

e) De splitsing van de racemische produkten met formule 1 in optisch aktieve isomeren wordt volgens gebruikelijke methoden uitgevoerd.

f) De alkalimetaalzouten, aardalkalimetaalzouten of aminezouten van de produkten met formule 1 kunnen worden bereid volgens een gebruikelijke methode, zoals bijvoorbeeld door reactie van de genoemde produkten met formule 1 met de overeenkomstige basen of door reactie via dubbele ontleding of ~~met~~ alle gebruikelijke werkwijzen die bekend staan voor dit type α, β -ethylenische carbonzuren.

De zoutvormingsreactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen, zoals water, ethylether, aceton, tetrahydrofuran of dioxan.

g) De produkten met formule 1 waarin R' een

8400217

alkylgroep voorstelt kunnen worden bereid volgens een variant van de hiervoor beschreven werkwijze, waarbij men een alcohol met formule $R'OH$, bij voorkeur in een zuur milieu, laat reageren met het overeenkomstige zuur met formule 1. Het zuur kan bijvoorbeeld zoutzuur, fosforzuur of paratolueensulfonzuur zijn.

De verbindingen met formule 1 waarin A en B tezamen een dubbele binding vormen, kunnen volgens een variant van de hiervoor beschreven werkwijze worden verkregen, door maleinezuuranhydride met een verbinding met formule RH, waarin R een hiervoor vermelde betekenis heeft, te laten reageren tot een overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin R' een waterstofatoom is, welke verbinding men hetzij laat reageren met een base ter vorming van het zout, hetzij laat reageren met een versteringsmiddel ter verkrijging van een verbinding met formule 1, waarin R' een alkylgroep weergeeft.

Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm:
vindt de reactie van de verbinding met formule RH met maleinezuuranhydride plaats in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid aluminiumchloride, en wordt de verestering uitgevoerd met een functioneel derivaat van het zuur, bijvoorbeeld het chloride of anhydride van het zuur, of laat men het zuur en de alcohol in aanwezigheid van dicyclohexylcarbodiimide reageren.

Voorbeeld I:

4-(Benzofuran-2-yl)-4-oxobuteen-2-zuur .

Men kookt gedurende 28 uren 6,4 g (0,04 mol) 2-acetylbenzofuran en 3,68 g (0,04 mol) monogehydrateerd glycoxylzuur in 40 ml ijsazijn. Daarna laat men het reactie-

8400217

mengsel afkoelen, zuigt het afgezette produkt af en herkristalliseert het bij 95° C uit ethanol. Aldus verkrijgt men 3,2 g (37,4 %) van het gewenste produkt. Smeltpunt: 182-184° C.

5 Dit produkt is identiek met produkt 12 beschreven door Alain Aurozo en med. Eur. J. Med. Chem. Chimie Thérapeutique, deel 10, (1975), blz. 182 en volgende.

10

Voorbeeld II:

4-(2-Oxo-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-3-yl)-4-oxo-buteen-2-zuur.

15

Men behandelt een suspensie van 2,52 g (0,02 mol) 4-hydroxy-6-methyl-pyran-2-on en 6,6 g (0,05 mol) watervrij aluminiumchloride in 20 ml dichloorethaan met 1,96 g (0,02 mol) maleinezuuranhydride. Daarna kookt men de verkregen oplossing gedurende 6 uren. Vervolgens koelt men het reaktiemengsel af, giet het uit op een mengsel van ijs en 2 N zoutzuur en extraheert met ethylacetaat. Men scheidt de organische fase af, die men droogt boven watervrij natriumsulfaat, filtreert en dampd droog. Het residu wordt herkristalliseerd uit ethylacetaat. Men verkrijgt 1,2 g (26,8 %) van het gewenste produkt. Smeltpunt: 228° C.

20

25

Analyse:

30

Berekend: C 53,58 %; H 3,60 %

Gevonden: C 53,8 %; H 3,6 %

35

8400217

Voorbeeld III:

4-(2-Furyl)-4-oxo-buteen-2-zuur.

5 Men roert een mengsel van 4,4 g (0,04 mol)
2-acetylfuran, 3,68 g (0,04 mol) monogehydrateerd glyoxyl-
zuur en 6,72 g (0,08 mol) natriumbicarbonaat in 60 ml
water gedurende 5 uren bij kamertemperatuur. Daarna leidt
10 men de oplossing door een sulfonhars, teneinde de zouten
te verwijderen en dampt droog. Het olieachtige residu
wordt in aceton behandeld. Men zuigt 0,8 g van een wit,
vast produkt (smeltpunt: 115-135° C) af. Door droogdampen
van het filtraat verkrijgt men 5,3 g (72 %) van een heldere
olie, die, volgens het RMN-spektrum, vergelijkbaar is met
15 het produkt met formule 4.

 Men lost 5 g van deze olie (0,027 mol) op
in een mengsel van 100 ml ijsazijn en 10 ml geconcentreerd
zoutzuur en verhit het mengsel gedurende 10 uren op een
temperatuur tussen 60 en 70° C. Daarna koelt men het
20 reaktiemengsel af, dampt het droog en chromatografeert
het verkregen residu over siliciumdioxyde onder elutie
met ethylether. Door droogdampen van het eluaat verkrijgt
men 2,2 g (49 %) van het gewenste produkt, smeltpunt :
147-150° C, dat men herkristalliseert uit verdunde iso-
25 propanol. Smeltpunt: 158-160° C.

Analyse:

Berekend: C 57,84 %; H 3,64 %

Gevonden: C 57,7 %; H 3,6 %

84 002 17

Voorbeeld IV:

Trans 4-(2,5-dimethyloxazool-4-yl)-4-oxo-buteen-2-zuur.

5 Men mengt 11 g (0,079 mol) 4-acetyl-2,5-dimethyloxazool (beschreven in Chem. Ber. 84 96 (1951)) en 9,06 g (0,098 mol) monogehydrateerd glyoxylzuur met 110 ml ijsazijn en kookt dit mengsel gedurende 10 uren. Daarna koelt men het af, dampt het droog, neemt het weer op in 10 200 ml water, zuurt aan door toevoegen van 2 N zoutzuur en laat het reaktiemengsel een nacht staan. Vervolgens zuigt men 4 g van het gewenste produkt af, smeltpunt : 180-182° C, welk produkt men onder behandelen met actieve kool herkristalliseert uit ethylacetaat. Aldus verkrijgt 15 men 2 g van het gewenste produkt, smeltpunt: 183-185° C.

Analyse: $C_9H_9NO_4$

Berekend: C 55,38 %; H 4,65 %; N 7,18 %

Gevonden: C 55,62 %; H 4,58 %; N 7,11 %

20

Voorbeeld V:

Trans 4-(3,5-dimethylisoxazool-4-yl)-4-oxo-buteen-2-zuur.

25

Men mengt 3,8 g (0,027 mol) 4-acetyl-3,5-dimethylisoxazool (beschreven in J. Am. Chem. Soc. 97, 6489 (1975) en 4,9 g (0,053 mol) monogehydrateerd glyoxylzuur met 60 ml ijsazijn en 6 ml geconcentreerd zoutzuur. 30 Daarna kookt men het reaktiemengsel 15 uren. Vervolgens koelt men het af, verdunt het met ijswater, filtreert de gevormde kristallen af, wast ze met water en droogt ze. Aldus verkrijgt men 2,2 g van het gewenste produkt, dat men uit een mengsel van benzeen en ethylacetaat (3:1) 35 herkristalliseert. Smeltpunt: 138-140° C.

8400217

Analyse: $C_9H_9NO_4$

Berekend: C 55,38 %; H 4,65 %; N 7,18 %

Gevonden: C 55,33 %; H 4,63 %; N 6,99 %

5

Farmaceutische vormen

Voorbeeld V: Tabletten

10

Men maakte tabletten met de volgende
samenstelling:

-produkt van voorbeeld III 100 mg

-excipient q.s. voor een tablet tot 300 mg

15

(opsomming van het excipient: lactose, amidon van tarwe,
behandeld amidon, amidon van rijst, magnesiumstearaat,
talk).

20

Voorbeeld VII: Pillen

Men maakte pillen die de volgende samen-
stelling hadden:

25

-produkt van voorbeeld III 100 mg

-excipient p.s. voor een pil tot 300 mg

(opsomming van de excipient: talk, magnesiumstearaat,
aerosil).

30

Farmacologisch onderzoek

a) Toxiciteit

35

De lethale dosis 50 (DL 50) werd bepaald
na orale toediening van de produkten aan muizen.

8400217

De verkregen resultaten waren:

	Produkt van voorbeeld I	DL 50	350 mg/kg
	Produkt van voorbeeld II	DL 50	350 mg/kg
5	Produkt van voorbeeld III	DL 50	750 mg/kg
	Produkt van voorbeeld IV	DL 50	350 mg/kg
	Produkt van voorbeeld V	DL 50	350 mg/kg

10 b) Bepaling van de werking tegen het afscheiden
 van maagzuur.

De toegepaste methode is beschreven door
H. Shay en med. in Gastro. Enterology 5, 43, (1945).

15 Men gebruikt mannetjesratten met een gewicht
van ongeveer 200 g die gedurende 48 uren zonder voedsel
worden gehouden maar naar believen de beschikking hebben
over een 8 % glucoseoplossing. Men bindt de pyloris van
de ratten die onder een lichte verdoving van ether worden
20 gehouden af en dient vervolgens vanaf het einde van de
operatie het te onderzoeken produkt in verschillende
doses of voor de blanco dieren een 0,5 % carboxymethyl-
celluloseoplossing intra-duodenaal toe en naait tenslotte
de snede in de buik dicht.

25 Drie uren later worden de dieren opgeofferd
en hun maag, na afbinden van de slokdarm, weggenomen. Het
maagsap wordt afgenomen en gecentrifugeerd. Men stelt
daarna het volume in en bepaalt van 100 μ l
maagsap de total aciditeit door titreren met behulp van
een 0,01 N natriumhydroxydeoplossing tot pH 7.

30 De percentages van de variatie van de
totale aciditeit van de maagsapsecreties werden berekend
aan de hand van de resultaten die met de blanco dieren
werden verkregen.

35 Voor een dosis van 10 mg/kg werden de volgende
resultaten verkregen:

8400217

	Produkt van voorbeeld I	53 %
	Produkt van voorbeeld II	70 %
	Produkt van voorbeeld III	94 %
	Produkt van voorbeeld IV	77 %
5	Produkt van voorbeeld V	87 %

8400217

C O N C L U S I E S

1. Eén of een
aantal verbindingen met formule 1, waarin R een mono- of
polycyclische, eventueel gesubstitueerde, heterocyclische
groep die een zuurstofatoom bevat en R' een waterstof-
5 atoom of een lineaire, vertakte of ringvormige, al of
niet verzadigde, alkylgroep met ten hoogste 18 koolstof-
atomen voorstellen en hetzij A een waterstofatoom en B
een hydroxylgroep weergeven, hetzij A en B tezamen een
dubbele koolstof-koolstofbinding vormen, evenals de
10 alkalimetaalzouten, aardalkalimetaalzouten of farmaceutisch
aanvaardbare aminezouten van de verbindingen met formule 1,
waarin R' een waterstofatoom voorstelt, als geneesmiddel.

2. Verbindingen met formule 1 volgens
conclusie 1, waarin R' een waterstofatoom voorstelt,
15 evenals de alkalimetaalzouten, aardalkalimetaalzouten
of farmaceutisch aanvaardbare aminezouten daarvan.

3. Verbindingen volgens conclusies 1 of 2
met formule 1, waarin A en B tezamen een dubbele koolstof-
koolstofbinding vormen, evenals de alkalimetaalzouten,
20 aardalkalimetaalzouten of farmaceutisch aanvaardbare
aminezouten van deze verbindingen wanneer R' een waterstof-
atoom is.

4. Verbindingen met formule 1 volgens een
der conclusies 1-3, waarin R een eventueel gesubstitueerde
25 furyl-, pyranyl-, benzofuranyl-, oxazolyl- of isoxazolyl-
groep voorstelt, evenals de alkalimetaalzouten, aardalkali-
metaalzouten of farmaceutisch aanvaardbare aminezouten
van deze verbindingen indien R' een waterstofatoom is.

5. Als verbindingen met formule 1 volgens
30 conclusie 1:

-4-(2-oxo-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-3-yl)-

8400217

4-oxo-buteen-2-zuur,

-trans 4-(2,5-dimethyl-oxazool-4-yl)-4-oxo-buteen-2-zuur,

-trans 4-(3,5-dimethylisoxazool-4-yl)-4-oxo-buteen-2-zuur,

evenals de alkalimetaalzouten, aardalkalimetaalzouten of farmaceutisch aanvaardbare aminezouten daarvan.

6. Als verbinding met formule 1 volgens conclusie 1 4-(2-furyl)-4-oxo-buteen-2-zuur, evenals de alkalimetaalzouten, aardalkalimetaalzouten of farmaceutisch aanvaardbare aminezouten daarvan.

7. Farmaceutische preparaten die als actief bestanddeel tenminste een van de verbindingen volgens een der conclusies 1-5 bevatten.

8. Farmaceutische preparaten die als actief bestanddeel de verbinding volgens conclusie 6 en/of een zout daarvan, bevatten.

9. Verbindingen met formule 1, in de mogelijke stereoisomere vormen of in de vorm van mengsels daarvan, waarin R een mono- of polycyclische, desgewenst gesubstitueerde, heterocyclische groep, die tenminste een zuurstofatoom bevat en R' een waterstofatoom of een lineaire, vertakte of ringvormige, al of niet verzadigde, alkylgroep met ten hoogste 18 koolstofatomen voorstellen, en waarin hetzij A een waterstofatoom en B een hydroxylgroep weergeven, hetzij A en B tezamen een dubbele koolstof-koolstofbinding vormen, onder de voorwaarde dat indien A en B tezamen een dubbele koolstof-koolstofbinding vormen en indien R' een waterstofatoom is, R geen benzofuran-2-yl-groep voorstelt, evenals de alkalimetaalzouten, aardalkalimetaalzouten of aminezouten van de verbindingen met formule 1, waarin R' een waterstofatoom weergeeft.

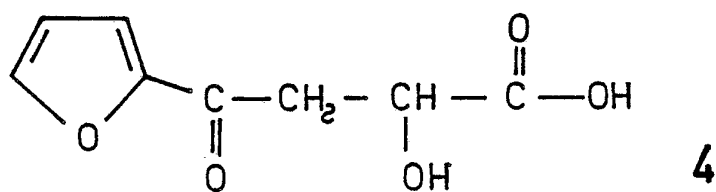
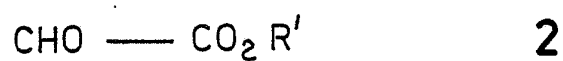
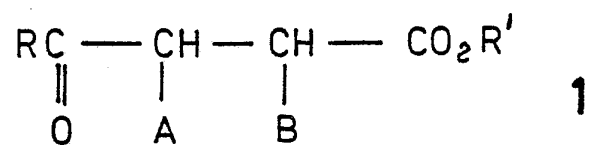
10. Werkwijze voor het bereiden van een acrylzuurderivaat, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, zoals gedefinieerd in conclusie 9, in de

8400217

5 mogelijke verschillende stereoisomere vormen of in de vorm
van mengsels, en de alkalimetaalzouten, aardalkalimetaal-
zouten en aminezouten van deze verbindingen met formule 1,
waarin R' een waterstofatoom voorstelt, bereidt door glycol-
10 zuur, of een van de alkylesters daarvan, met formule 2,
waarin R' gedefinieerd is als in conclusie 9, te laten
reageren met een verbinding met formule 3, waarin R dezelfde
betekenis heeft als in conclusie 9, ter verkrijging van
een verbinding met formule 1_A, overeenkomende met een ver-
15 binding met formule 1 waarin A een waterstofatoom en B
een hydroxylgroep voorstelt, of een verbinding met formule
1_B, overeenkomende met een verbinding met formule 1 waarin
A en B tezamen een dubbele binding vormen, en, in het
betreffende geval, de verbinding met formule 1_A te dehydra-
20 teren tot een overeenkomstige verbinding met formule 1_B
en desgewenst het verkregen produkt met formule 1_A te
splitsen in zijn optisch aktieve isomeren en desgewenst
de verkregen produkten met formule 1 volgens gebruikelijke
methoden in een zout om te zetten of te veresteren.

21. Variant van de werkwijze volgens
conclusie 10 voor het bereiden van verbindingen met
formule 1 waarin A en B tezamen een dubbele binding vormen,
met het kenmerk, dat men een verbinding met formule RH,
waarin R een in conclusie 1 gedefinieerde betekenis heeft,
25 laat reageren met maleinezuuranhydride tot een overeen-
komstige verbinding met formule 1, waarin R' een waterstof-
atoom voorstelt en A en B een dubbele binding vormen,
welke men, in het betreffende geval, hetzij laat reageren
met een base ter vorming van een zout, hetzij laat reageren
30 met een veresteringsmiddel ter verkrijging van een ver-
binding met formule 1 waarin R' een alkylgroep voorstelt.

12. Werkwijzen als beschreven in de beschrij-
ving en/of voorbeelden.



8400217

Société Anonyme dite: Roussel-Uclaf, Parijs, Frankrijk