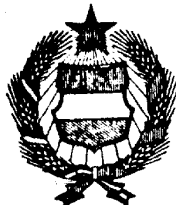


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

192 038

B
Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 295/12
C 07 D 417/12
A 61 K 31/445

A bejelentés napja: (22) 84.07.20. (21) (2816/84)

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE:
(32) 83.07.22.
(31) (P 33 26 545.3)

A közzététel napja: (41)(42) 1985.05.28.

Megjelent: (45) 1989. 03. 30.

Feltaláló(k): (72)

dr. Schickaneder Helmut, okl. vegyész, Eckhental, dr. Postius
Stefan, biokémikus, dr. Ahrens Kurt Henning, gyógyszerész,
Nürnberg, dr. Herter Rolf, okl. vegyész, Schwabach,
dr. Mörsdorf Peter, okl. vegyész, Cadolzburg, dr. Szelényi
István, orvos, Schwaig, DE

Szabadalmas: (71)

Ludwig Heumann und Co., GmbH., Nürnberg, DE

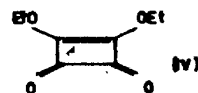
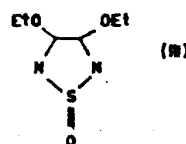
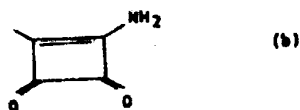
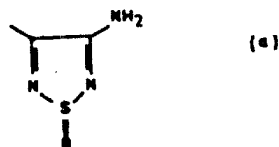
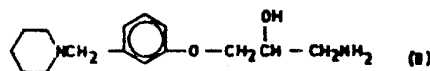
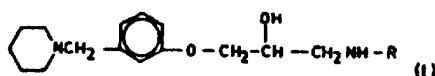
(54)

Eljárás új propán-2-ol-származékok és az ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerinti vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (II) képletű propán-2-ol-származékot ön-magában ismert módon a (III) képletű tiadiazol-származékkal vagy a (IV) képletű ciklobutén-dion-származékkal reagáltatjuk, majd a kapott vegyületet alkoholos ammónia-oldattal az (I) általános képletű új propán-2-ol-származékká — a képletben R jelentése az (a) vagy (b) képletű csoport — alakítjuk.

A találmány szerinti vegyületek H_2 -antagonista hatásúak.



A találmány tárgya eljárás új propán-2-ol-származékok és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti vegyületek nagyon erős, szelektív hisztamin- H_2 -receptorok.

A gyógyászatban fekély elleni szerként már alkalmazták a Cimetidint (Tagamet R). A Cimetidin felezési ideje azonban viszonylag rövid. Ezért naponta többször kell 200–300 mg adagolási egységeket tartalmazó tablettákat bevenni. Így tehát fennáll az igény olyan fekély elleni szerre, amely hosszabb ideig hat és/vagy hatásosabb, mint a Cimetidin.

A találmány szerinti vegyületek specifikus H_2 -antagonista hatásuk révén gátolják a hisztamin-agonisták által stimulált gyomorsavválasztást [Ash. és Schild, „Brit. J. Pharmacol. Chemother.”, 27, 427 (1966), valamint Black et al., „Nature”, 236, 385 (1971)]. A vegyületek farmakológiai hatását – mint azt a későbbiekben leírjuk – a 27.34.070. számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratban ismertettek szerint perfundált patkánygyomron vizsgáltuk. A H_2 -antagonista hatás éber Heidenhain-Pouch kutyákon is kimutatható [Black és Mitsai, „Nature”, 236, 385 (1971)] szerint. A találmány szerinti vegyületek tengeri malacok szívének izolált jobb pitvarának összehúzóási frekvenciájára kifejtett hisztaminhatást is antagonizálják, de nem befolyásolják a gyomor-bél-rendszer izolált sima izomzatában a H_2 -antagonisták által kiváltott, hisztamin által indukált összehúzóódásokat.

Mivel a hisztamin- H_2 -receptorok mind az alapgyomorsavválasztást, mind a gasztrin, a hisztamin, a metakolin, vagy a táplálkozás által indukált gyomorsavválasztást gátolják, alkalmazhatók a túlzott gyomorsavválasztás által okozott peptikus fekélyek és gyomorsavtúltengés következtében fellépő gyomorhurut kezelésére.

A találmány feladatául tűztük ki, hogy jobb és/vagy hosszabb hatású hisztamin- H_2 receptorokat gátló anyagot találjunk.

Ezt a feladatot a találmányunk szerinti vegyületek előállításával oldottuk meg. A találmány szerinti vegyületeket az (I) általános képlet jellemzi. Ebben a képletben R jelentése az (a) vagy (b) képletű csoport.

A találmány tárgya a leírtaknak megfelelően eljárás az (I) általános képletű új propán-2-ol-származékok – a képletben R jelentése a már megadott – előállítására.

A találmány szerinti vegyületek magukban foglalják a vegyületek minden tautomer alakját és minden optikailag aktív izomerjét.

A találmány szerinti vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (II) képletű vegyületet

a) (III) képletű tiadiazol-származékkal vagy

b) (IV) képletű ciklobutén-dion-származékkal reagáltatjuk, majd a kapott vegyületet alkoholos, előnyösen etanolos ammónia-oldattal az (I) általános képletű vegyülettől – a képletben R jelentése a már megadott – alakítjuk.

A reakciót szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen 25 °C hőmérsékleten folytatjuk le. Megfelelő oldószerek például az alkoholok, így a metanol, az etanol és az izopropanol, előnyösen az etanol és az éterek, így a dioxán és a tetrahidrofuran.

A kapott (I) általános képletű vegyület – a képletben R jelentése a már megadott – ismert módon

például kromatográfiásan vagy kristályosítással választjuk el.

A találmány szerinti vegyületeket tetszés szerint formulázhatjuk. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények legalább egy találmány szerinti vegyületet tartalmaznak. A készítmények alkalmazhatók mind az ember, mind az állatgyógyászatban. A gyógyszerkészítményeket egy vagy több gyógyászati elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítószerrel állítjuk elő.

A találmány szerinti vegyületeket formulázhatjuk orálisan, bukkálisan, topikusan, parenterálisan vagy rektálisan alkalmazható gyógyszerkészítményekké. Előnyösek az orálisan alkalmazható készítmények. Orális alkalmazás esetén a készítmény lehet tabletta, kapszula, por, oldat, szirup vagy szuszpenzió. Ezeket megfelelő hígítószerrel felhasználásával ismert módon állítjuk elő. Bukkális alkalmazás esetén a készítmény lehet tabletta, levélke, ezeket ismert módon állítjuk elő.

A találmány szerinti vegyületeket parenterális alkalmazás esetén injekciókká vagy folytonos infúziókká formulázhatjuk. Az injekciós készítmények lehetnek ampullákban elhelyezett adagolási egységek vagy több egységet tartalmazó, tartósítószerrel ellátott készítményt tartalmazó tartályok.

A szuszpenziók, oldatok és emulziók olajos vagy vizes hordozóanyagot, valamint formulázási segédanyagot, így szuszpendálószer, stabilizátort és/vagy diszpergátort tartalmazhatnak. A poralakú hatóanyagot megfelelő hordozóanyaggal, például steril, pirogénmentes vízzel alakíthatjuk készítménnyé.

A találmány szerinti készítmények előfordulhatnak rektális készítmények, például kúpok vagy beöntések formájában. A kúpok a szokásos anyagokat, így kakaóvaját és egyéb glicerideket tartalmaznak.

Topikus alkalmazás esetén a készítmény lehet kenőcs, krém, zselé, oldat, por vagy spray, melyeket ismert módon készítünk.

Orális alkalmazás esetén a megfelelő napi adag 1–4 adag, amely 5 mg és 1 g közötti, előnyösen 5–250 mg hatóanyagot tartalmaz adagonként. Bizonyos esetekben a megadott adagolási mennyiségtől el kell térni, mégpedig a betegnek a hatóanyaggal szembeni viselkedése, a készítmény milyenségével szemben tanúsított magatartása, az adagolás időpontja, illetve az adagolások közötti intervallumok figyelembevételével. Így bizonyos esetekben elegendő az előzőekben megadott kisebb mennyiség, más esetekben viszont ennél nagyobb mennyiséget kell alkalmazni. A találmány szerinti vegyületek az ismert, hasonló hatásirányú vegyületekhez képest jobb farmakológiai aktivitást mutatnak. Ez látható a következő összehasonlító farmakológiai vizsgálati eredményekből.

A H_2 -antagonista hatás vizsgálatához ismert a pA_2 -értékek in vitro meghatározása izolált tengeri malac pitvaron. Az eredmények a következők:

	pA_2 -érték
Cimetidin (összehasonlító vegyület)	6,31
Ranitidin (összehasonlító vegyület)	6,81
1. példa szerinti vegyület	7,31
2. példa szerinti vegyület	7,14

A találmányunkat a következőkben a példakkal mutatjuk be.

60.

1. példa

4-Amino-3-[2-hidroxi-3-(3-/1-piperidinil-metil/-
fenoxi)-propil]-amino-1,2,5-tiadiazol-2-oxid
előállítás

[(1) képletű vegyület]

1,97 g (7 mmól) 1-amino-[3-(1-piperidinil-metil/-
fenoxi)-2-propanol] feloldunk 50 ml etanolban és az
oldatot 1,33 g (7 mmól) 3,4-dietoxi-1,2,5-tiadiazol-
-1-oxiddal elegyítjük, majd 18 órán át 25 °C hőmér-
sékleten keverjük. A kapott reakcióelegyhez hozzá-
adunk 15 ml 5 n etanos ammónia-oldatot és a reak-
cióelegyet további 18 órán át keverjük 25 °C hőmér-
sékleten. Az így kapott reakcióelegyet vákuumban be-
pároljuk, és a visszamaradó anyagot oszlopkromatog-
ráfián (kovasavgél/metanol) tisztítjuk. Színtelen,
kristályos anyagot kapunk, op. 144–146 °C.
Kitermelés: 850 mg (33%). Rf = 0,57 (metanol/NH₃/H₂O 99:1)

Elemanalízis a C₁₇H₂₅N₅O₃S (379,5) összegké-
plet alapján:

számított: C 53,81, H 6,64, N 18,46 S 8,45,

talált: C 54,22, H 6,82 N 18,08 S 8,66.

¹H-NMR-spektrum δ (d₆-DMSO, TMS belső stan-
dard): 1,23–1,70 (m) (-CH₂)₃- 6H, 2,17–2,47 (m)
((CH₂)₂) 4H, 3,39 (s) (N-CH₂) 2H, 3,49–3,67 (m)
(-CH₂-) 2H, 3,83–4,23 (-CH, O-CH₂) 3H, 5,44 (m)
aromás H) 4H, 8,0 (s, széles) (kicsérélhető D₂O-val)
2H, 8,25 (széles) (kicsérélhető D₂O-val) 1H ppm.

A közbelső termékek előállítása

a) 2-(Oxiránil-metil)-1H-izoindol-1,3-(2H)-dion
előállítás [(2) képletű vegyület]

55,6 g (0,3 mól) kálium-ftálimid 250 ml dimetil-
formamidban készített szuszpenziójához hozzáadunk
41,1 g (0,3 mól) epibromhidrint és a reakcióelegyet 8
órán át melegítjük 100 °C hőmérsékleten. Lehűlés
után a reakcióelegyet 300 ml vízre öntjük, etil-áce-
táttal extraháljuk és az oldószert vákuumban lepárol-
juk. A visszamaradó anyagot etanol/etil-acetát/petrol-
éter elegyből kristályosítjuk át. Színtelen kristályos
anyagot kapunk, op.: 90–95 °C, Kitermelés 18,7 g
(30,7%), Rf = 0,4 (Al₂O₃, CH₂Cl₂)

b) 2-[2-Hidroxi-3-(3-/2-piperidinil-metil/-fenoxi)-
propil]-1H-izoindol-1,3-(2H)-dion előállítás [(3)
képletű vegyület]

18,7 g (0,092 mól) 2-(oxiránil-metil)-1H-izoindol-
-1,3-(2H)diont összekeverünk 17,5 g (0,092 mól)
3-(1-piperidinil-metil)-fenollal és a reakcióelegyet 10
percig melegítjük 130 °C hőmérsékleten. Lehűlés
után a reakcióelegyet feloldjuk 200 ml kloroform-
ban, a szerves fázist egymás után háromszor 30 ml
1 n nátrium-hidroxid-oldattal, 30 ml vízzel és 30 ml
telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szer-
ves fázist Na₂SO₄ felett szárítjuk és vákuumban bepá-
roljuk. A visszamaradó anyag a cím szerinti vegyület,
sűrűn folyó olaj. Kitermelés 20,1 g (55%).

c) 1-Amino-3-[3-(1-piperidinil-metil)-fenoxi]-2-
propanol előállítás [(4) képletű vegyület]

7,7 g (0,019 mól) 2-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil-

-metil/-fenoxi)-propil]-1H-izoindol-1,3-(2H)-dion és
2,9 ml hidrazin-hidrát (80%-os vizes oldat) 80 ml
etanolban készített oldatát 3 órán át visszafolyatás
közben forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet elvá-
lasztjuk a keletkezett szilárd anyagtól, az oldatot vá-
kuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyagot fel-
oldjuk 80 ml vízben. A vizes oldathoz hozzáadunk
7,2 ml tömény sósav-oldatot, a kiváló szilárd anyagot
leszivatjuk, a vizes oldat pH-értékét 2 n nátrium-hidr-
oxid-oldattal 12-re állítjuk be és többször etil-acetát-
tal extraháljuk. A szerves oldószert vákuumban le-
pároljuk és a visszamaradó anyagot desztillációval
tisztítjuk (fp_{0,005} = 140–160 °C). A desztillátumhoz
petroléter adunk, amelyből ekkor a cím szerinti ve-
gyület kristályosodik ki. Színtelen kristályos anyagot
kapunk, op.: 72–74 °C. Kitermelés 1,97 g (39%).

2. példa

2-Amino-1-[2-hidroxi-3-(3-/1-piperidinil-metil/-
fenoxi)-propil]-amino-ciklobut-1-én-3,4-dion
előállítás

[(5) képletű vegyület]

Az 1. példában megadottak szerint állítjuk elő a
cím szerinti vegyületet 5,28 g (20 mmól) 1-amino-3-
-[3-piperidinil-metil]-fenoxi]-2-propanolból és 3,4 g
(20 mmól) 1,2-dietoxi-ciklobut-1-én-3,4-dionból.
Színtelen kristályos anyagot kapunk, op. 207–208 °C
(bomlás). Kitermelés 3,37 g (47%), Rf = 0,18 (CH₂Cl/
MeOH 8:2).

Elemanalízis a C₁₉H₂₅N₃O₄ (359,4) összegképlet
alapján:

számított: C 63,49, H 7,01, N 11,69,

talált: C 63,44, H 7,06 N 11,68.

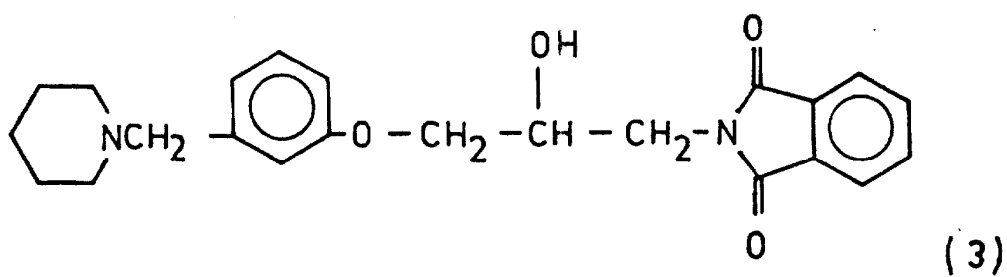
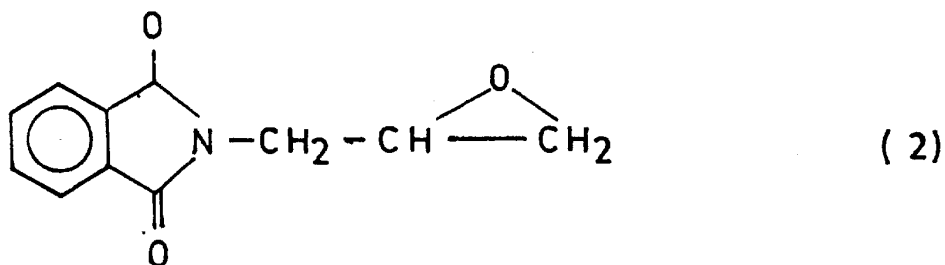
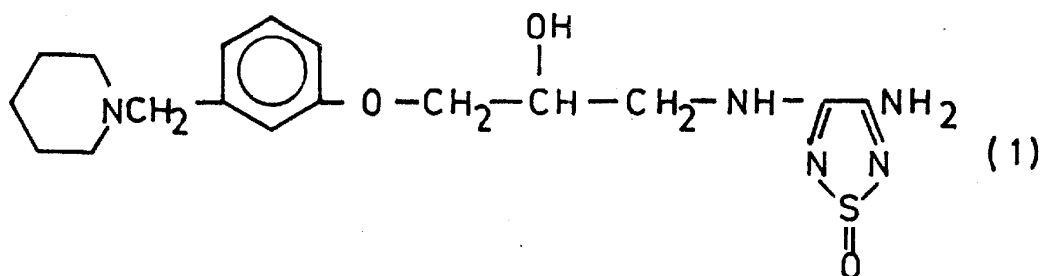
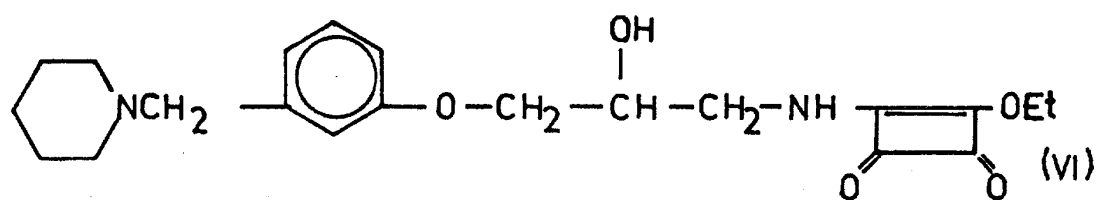
¹H-NMR-spektrum δ (d₆-DMSO, TMS belső stan-
dard): 1,20–1,67 (m) (-CH₂)₃- 6H, 2,17–2,47 (m)
((CH₂)₂) 4H, 3,40 (s) (N-CH₂) 2H, 3,50–4,13 (m)
(-CH₂-, -CH, O-CH₂, OH) 6H, 6,73–7,40 (m) (aro-
más H) 4H, 7,50 (széles) 3H (kicsérélhető D₂O-val)
ppm.

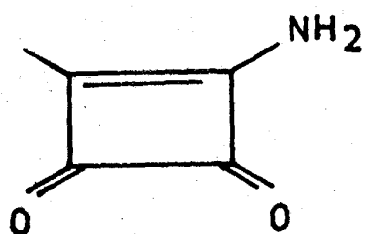
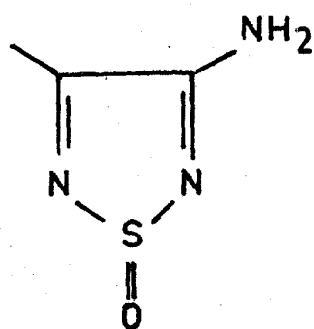
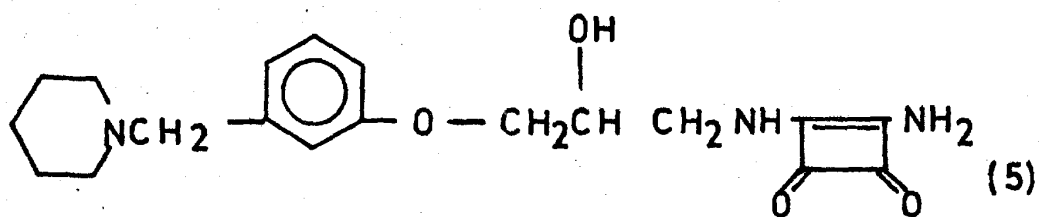
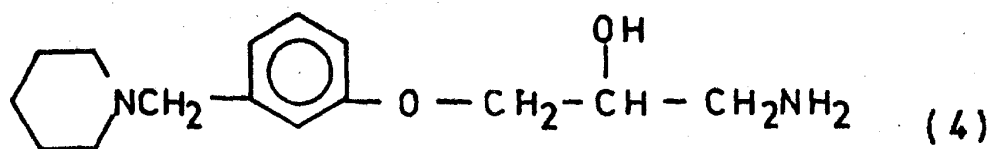
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

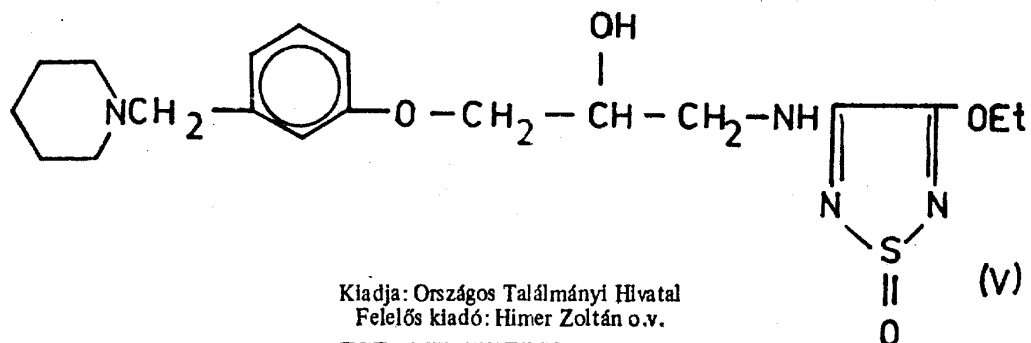
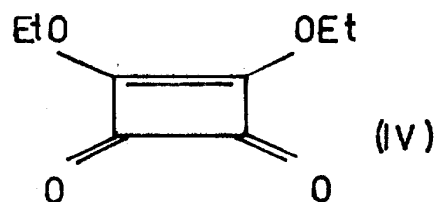
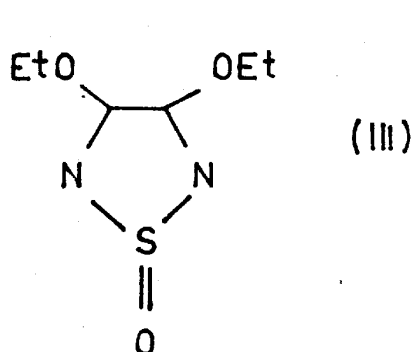
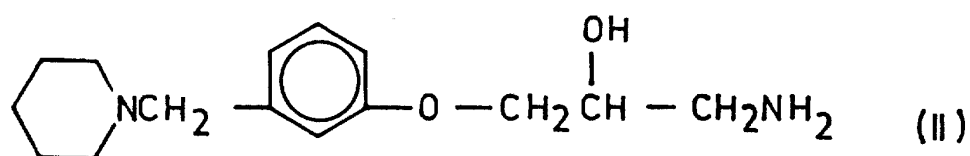
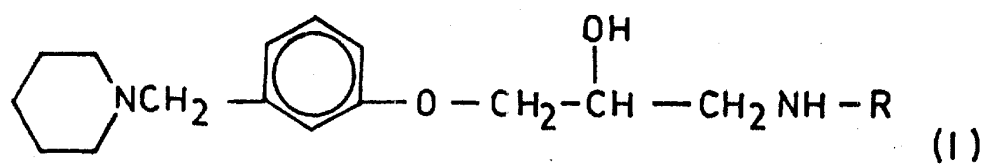
1. Eljárás az új (I) általános képletű propán-2-ol-
származékok – a képletben

R jelentése az (a) vagy (b) képletű csoport – előál-
lítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a (II)
képletű propán-2-ol-amint a (III) képletű tiadiazol-
származékkal vagy a (IV) képletű ciklobutén-dion-
származékkal reagáltatjuk, majd a kapott (V), il-
letve (VI) képletű vegyületet alkoholos ammónia-
oldattal az (I) általános képletű vegyületté – a kép-
letben R jelentése a tárgyi körben megadott – alakít-
juk.

2. Eljárás H₂-antagonista hatású gyógyszerkészít-
mények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e,
hogy valamilyen az 1. igénypont szerint előállított
(I) általános képletű propán-2-ol-származékot – a
képletben R jelentése az 1. igénypontban megadott –
a gyógyszergyártásban szokásos hordozó- és segéd-
anyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítunk.







Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
 Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX