

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ,

(19) BG

(11) 61302 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

6(51) C 07 D 211/14
C 07 C 233/05
C 07 C 229/16
C 07 C 229/76
A 61 K 31/29
A 61 K 31/445

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98133
(22) Заявено на 30.09.93
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 на 28.04.95
(45) Отпечатано на 29.08.97
(46) Публикувано в бюлетин № 5
на 30.05.97
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетжател(и):
Научноизследователски химикофар-
мацевтичен институт - ООД, София

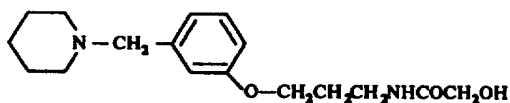
(72) Изобретател(и):
Чавдар Борисов Иванов
Георги Йорданов Лютаков
Георги Николов Николов
Ралица Боянова Атанасова
Орлин Веселинов Петков
Миле Василев Тасков
Евдокия Асенова Нинова
Виолета Василева Томова
Венета Тянкова Асенова
Донка Минкова Мондешка
Савелина Иванова Шопова
Ани Сидерова Бъчварова
Антоанета Ангелова Гълъбова
Веселин Любомиров Орачев
Божидар Тодоров Тодоров
Пенка Александрова Казанджиева
Петър Киров Петров
Елена Димитрова Георгиева
София

(74) Представител по индустриална
собственост:

(86) № и дата на РСТ заявка:

(54) N-(3-(3-(1-ПИПЕРИДИНИЛМЕТИЛ)ФЕНОКСИ)ПРОПИЛ)ХИДРОКСИАЦЕТАМИД 1,2,3-ПРОПЕНТРИКАРБОКСИЛАТ БИСМУТ (3*) КОМПЛЕКС И МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО МУ

(57) N-(3-(3-(1-пиперидинилметил) фенокси) пропил) хидроксиацетамид 1,2,3-пропентрикарбоксилат бисмут (3*) комплекс с формула



4 претенции

BG 61302 B1

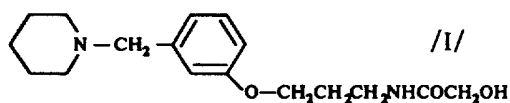
(54) N-(3-(3-(1-ПИПЕРИДИНИЛМЕТИЛ)ФЕНОКСИ)ПРОПИЛ)ГИДРОКСИАЦЕТАМИД 1,2,3-ПРОПЕНТРИКАРБОКСИЛАТ БИСМУТ /3+/ КОМПЛЕКС И МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО МУ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до N-(3-(3-(1-пиперидинилметил) фенокси) пропилен) хидроксиацетамид 1,2,3-пропентрикарбоксилат бисмут /3+/ комплекс /1:1:1/, който има антисекреторна, цитопротективна и антибактериална активност и намира приложение за лечение на стомашни и дуоденални язви, и метод за получаването му.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Известно е, че N-(3-(3-(1-пиперидинилметил) фенокси) пропилен) хидроксиацетамид с формула



под формата на оксалатна сол има висока хистамин H_2

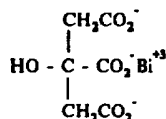
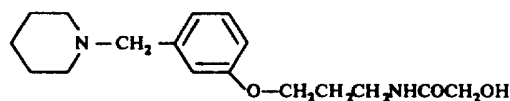
антагонистична активност спрямо различни експериментални модели на язви при опитни животни (EP 0024510; Bickel M. et al., *Arzeim - Forsch; Drud Res*, 36 (II), 9, 1358, 1984).

Известно е също така, че някои соли на бисмута като бисмутов цитрат /под формата на трикалий бисмутов дицитрат/ и бисмутов салицилат се използват като антиациди за третиране на свръхкиселинност и за лечение на стомашни язви при хора (Wilson, T.R. *Postgraduate Medical Journal*, 51 /suppl 5/, 18, 1975; Wilson, T.R. *Postgraduate Medical Journal*, 51 /Suppl/, 22, 1975; Wagner, S., *Gut*, 33, 179, 1992).

Установено е, че бисмутовият цитрат има антибактериален ефект спрямо *Helicobacter pylori* - микроорганизъм, който е един от важните патологични фактори за възникване на стомашни и дуоденални язви (Marshall B., *The American Journal of gastroenterology*, 86 /1/, 16, 1991).

Задачата на изобретението е да се син-

тезира бисмутова сол N-(3-(3-(1-пиперидинилметил) фенокси) пропилен) хидроксиацетамид 1,2,3-пропентрикарбоксилат бисмут /3+/ комплекс /1:1:1/ с формула



/II/

която да има едновременно хистамин H_2 антагонистична активност, цитопротективна и антибактериална активност спрямо *Helicobacter pylori* и да намери приложение за лечение на стомашни и дуоденални язви, и да се създаде метод за получаването ѝ.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Бисмутовата сол с формула II съгласно изобретението се получава чрез взаимодействието на N-(3-(3-(1-пиперидинилметил) фенокси) пропилен) хидроксиацетамид свободна основа с бисмутов цитрат, представляващ комплекс на бисмута с лимонена киселина, взети в еквимоларни количества в среда от подходящ разтворител, например вода.

Реакцията между съединение с формула I и бисмутовия цитрат се осъществява в температурен интервал от 0 до 100°C, в продължение на 3 до 4 часа. Реакцията се счита за завършена, когато рН на реакционната смес достигне 5,5-6. Получената в резултат на реакцията бисмутова сол се изолира от реакционната смес чрез филтриране на последната и концентриране на водния филтрат под вакуум до сухо.

Полученият сух остатък, представляващ суровата бисмутова сол, се пречиства из подходящи органични разтворители като алкохоли /етанол, изопропанол, бутанол/, кетони /ацетон/ за предпочитане абсолютен етилов алкохол, чрез суспендиране на солта в органичния разтворител и разбъркване на суспензията от 10 до 20 min. Етиловият алкохол се отдекантира и солта се обработва с диетилов етер до получаване на бял кристален продукт.

Структурата на бисмутовата сол е доказана чрез данните от елементния анализ, комплексометрично определяне съдържанието на

бисмут и потенциометрично определяне съдържанието на органичния лиганд и ¹H-ЯМР спектри. Според тези данни съотношението на бисмутовия цитрат към съединение с формула I е 1:1.

Изходното пиперидиново производно с формула I е получено по метод, описан в (EP 024510).

Установено е, че бисмутовата сол на съединение с формула I е с антисекреторна активност спрямо хистаминпредизвикана стомашна секреция в плъхове.

Антибактериалната активност на съединение с формула I бисмутова сол е изследва-

на при опити in vitro спрямо *Helicobacter pylori*. Антибактериалният ефект на бисмутовата сол се проявява при минимална инхибираща концентрация (MIC) в интервал от 16 до 64 µg/ml.

Цитопротективният ефект на бисмутовата сол на съединение с формула I е изследвана върху експериментален модел на етанолпредизвикани язви при плъхове по метод, описан от Konturek, S., Eur.J. Pharmacol, 125, 185, 1986. Като препарат за сравнение е използван хистамин H₂ рецепторния антагонист Роксатидин. Данните от проведените изследвания са представени в таблица 1.

Таблица 1

Ефекти на бисмутовата сол на съединение с формула I и на роксатидин върху модел на етанолиндуцирани язви при плъхове

Групи животни, третиране	n	Средна обща дължина на язвите (mm)	Процент на потискане	Брой язви	Процент на потискане
контроли (с вода)	18	83,5 ± 7,4		14,0 ± 2,4	
опитни Роксатидин 62 mg/kg	10	40,8 ± 15,2***	-54	8,6 ± 2,3***	-39
100 mg/kg	9	22,3 ± 9,0***	-73	6,1 ± 1,7***	-56
опитни - Бисмутова сол на съед. с формула I					
29 mg/kg	13	39,4 ± 10,1***	-53	11,2 ± 2,5	-20
58 mg/kg	12	48,5 ± 18,3***	-42	10,8 ± 3,2	-23
87 mg/kg	14	7,9 ± 3,7***	-91	3,7 ± 0,9***	-74
115 mg/kg	14	14,1 ± 7,9***	-83	6,3 ± 2,1***	-55

Всички стойности са представени като средни стойности средни стандартни грешки;

** - статистическа достоверност при p < 0,01 и

*** - статистическа достоверност при p < 0,001 в сравнение с контролите.

От нея се вижда, че при контролните групи опитни животни абсолютният етанол предизвиква язвени увреждания със средна обща дължина $83,5 \pm 7,4$ mm и среден брой на язвите $14,0 \pm 2,4$ mm.

Третирането на опитните животни с бисмутовата сол на съединение с формула I във всички дози води до статистическо значимо редуциране на средната обща дължина на лезиите $/p < 0,001/$. Статистическо значимо понижение е установено и при другия изследван параметър-среден брой на язвите. Най-висока степен на потискане както на дължината, така и на брой на язвите е отчетено при доза 87 mg/kg - 91%, съответно 74%.

Резултатите от сравнителните изследвания на бисмутовата сол на съединение с формула I и H_2 рецепторния антагонист Роксатидин, приложени в еквимоларни дози - 115 mg/kg съответно 62 mg/kg , показват, че тя има значително по-силен цитопротективен ефект в сравнение с препарата Роксатидин, като разликата в ефектите е статистически значима $/p < 0,001/$. Така при доза 115 mg/kg от бисмутовата сол процентът на потискане на общата дължина на язвите е 83% срещу 54% за препарата Роксатидин приложен в еквимолна доза 62 mg/kg . Аналогичен ефект се наблюдава и при процента на потискане на броя на язвите, като при доза 115 mg/kg процентът на потискане броя на язвите за бисмутовата сол е 55 срещу 39% за Роксатидин при доза 62 mg/kg .

Бисмутовата сол съгласно изобретението може да се прилага под формата на фармацевтични състави като таблетки или капсули за орално приложение.

Получаването на фармацевтичните състави се осъществява по познати методи чрез смесване на активното вещество със съответните помощни вещества.

Бисмутовата сол от 30 до 70% е включена в гранулат с матрична структура, съдържаща млечна захар от 20 до 60%, пшенично нишесте от 20 до 50%, микрокристална целулоза от 15 до 60%, вискодиспергиран колоиден силициев диоксид от 5 до 15% и хидроксипропил метилцелулоза /метоцел K4M/ като свързващ агент от 3 до 15% спрямо общото таблетно тегло. Хидрофобните помощни пълнители, които се прибавят в последствие към гранулираната маса, са микрокристална целулоза от 8 до 20%, талк от 1 до 6% и магнезиев стеарат 0,1-3% спрямо

общото таблетно тегло.

Фармацевтичният състав, съдържа бисмутовата сол на съединение с формула I може да се получи съгласно изобретението и чрез едновременно хомогенизиране на активната субстанция и посочените помощни вещества като млечна захар, пшенично нишесте, вискодиспергиран колоиден силициев диоксид, микрокристална целулоза, талк, магнезиев стеарат и хидроксипропилметилцелулоза /метоцел K4M/, които се навлажняват с етанол до подходяща за гранулиране маса. След това получената смес се гранулира и изсушава и след регранулиране се капсулира в твърди желатинови капсули.

Бисмутовата сол на съединение с формула I може да се прилага орално при хора в дози от 100 до 600 mg/kg , за предпочитане от 150 до 300.

Единичните дневни дози могат да се прилагат един до четири пъти дневно, за предпочитане от един до два пъти.

Предимствата на бисмутовата сол на съединение с формула I за лечение на стомашни и дуоденални язви пред известните хистамин H_2 рецепторни антагонисти са, че тя има едновременно антисекреторен, цитопротективен и антибактериален ефект за разлика от известните H_2 рецепторни антагонисти, при които последните два посочени ефекта са много слабо изразени, и че много добре се разтваря във вода за разлика от оксалатната сол на съединение с формула I и бисмутовия цитрат, който е почти неразтворим, което свойство на солта е голямо предимство при оралното ѝ приложение за лечение на язва.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Следващите примери поясняват изобретението, без да го ограничават.

Пример 1. Получаване на N-(3-(3-(пиперидинилметил)фенокси)-пропил) хидроксиацетамид 1,2,3-пропентрикарбоксилат бисмут /3'/ комплекс

$3,84 \text{ g} / 0,012 \text{ M} / \text{N-(3-(3-(1-пиперидинилметил)фенокси)-пропил) хидроксиацетамид}$ свободна основа се суспендират в 64 ml вода. Сместа се нагрява до 90°C и към нея се прибавя $5 \text{ g} / 0,012 \text{ M} /$ бисмутов цитрат. Реакционната смес се кипи при интензивно разбъркване

в продължение на 4 до 5 часа. В края на реакцията рН на сместа е 5,5-6. Охлажда се до стайна температура и сместа се филтрира от нереагиращия бисмутов цитрат. Водният филтрат се концентрира под вакуум до получаване на твърд остатък. Последният се разтваря в 40 ml метанол, след което разтворителят се изпарява до сухо под вакуум. Полученият кристален остатък се суспендира в 52 ml абсолютен етанол и суспензията се разбърква 20 min. Органичният разтворител се отдекантира и така промитата бисмутова сол на съединение с формула I се суспендира в 50 ml диетилов етер. След разбъркване при стайна температура 1 час кристалната бисмутова сол се филтрира, промива се допълнително със свеж диетилов етер и се суши под вакуум при 50-60°C.

Получават се 3,1 g /35% от теоретичния/ бисмутова сол на съединение с формула I под формата на бял кристален прах.

Елементен анализ в %: $C_{23}H_{31}N_2O_{10}Bi.H_2O$

Изчислено: С 38,18 Н 4,56 N 3,87 Bi 29,66

Намерено: С 37,78 Н 4,76 N 4,20 Bi 28,40

Съдържание на вода 2,6%

Съдържанието на бисмутов цитрат в солта е над 98%, определено чрез комплексометрично титруване.

Съдържанието на съединение с формула I като основа в солта е над 98%, определено чрез потенциометрично титруване.

1H -ЯМР /DMSO- d_6 /: $\delta = 1,54$ (плътен m, 6H, $3xCH_2$ от пиперидиновия пръстен), 1,82 (m, 2H, C- CH_2 -C), 2,44 (s, 4H, $2xCH_2$ от цитрата), 2,68 (плътен m, 4H, N-(CH_2) $_2$ от пиперидиновия пръстен), 3,24 (m, 2H, CH_2NH), 3,72 (s, 2H, Ar- CH_2 -N), 3,84 и 3,90 (два s, 4H, OCH $_2$ -C и COCH $_2$ O), 6,68-7,28 (m, 4H, o- C_6H_4), 7,70 (уширен s, 1H CONH/), 11,80 (уширен s, 1H).

Пример 2. Влияние на бисмутовата сол на съединение с формула I върху модел на етанолпредизвикани стомашни язви при плъхове.

Използват се 114 броя мъжки бели плъхове порода "Вистар" със средна телесна маса 236 g. Изследваните вещества се прилагат 1 h преди улцерогенното въздействие. Опитните животни се третират перорално с водни разтвори на бисмутовата сол или взетия за сравнение препарат Роксатидин, а контролните с вода при същите експериментални условия.

Животните се оставят предварително на гладно при свободен достъп на вода в продължение на 38 h. Етанолиндуцираните лезии се

предизвикват чрез перорално прилагане на абсолютен етанол в доза 0,3 ml на 100 g телесна маса. След 1 h животните се убиват чрез интраперитонеално приложение на свръхдоза уретан. След това стомасите се изваждат, отварят се по голямата кривина и се поставят в 5% разтвор на формалдехид в продължение на 20 min и се изследват макроскопски за деструктивни изменения на лигавицата. Степента на увреждане се оценява с помощта на средната обща дължина на лезиите и със средния общ брой на язвените увреждания.

Статистическа обработка на получените резултати

Статистическата обработка се извършва по метода на вариационния анализ, а данните се представят чрез средните стойности и стандартни грешки.

Пример 3. Получаване на таблетки

Примерен състав

Бисмутова сол на съединение с формула I	0,150 g
Лактоза	0,030 g
Пшенично нишесте	0,022 g
Микрокристална целулоза	0,044 g
Високодиспергиран колоиден силициев диоксид	0,010 g
Метоцел К 4М	0,010 g

Съставките след пресяване и хомогенизиране се гранулират с 95%-тен етанол, получената смес се суши и след регранулиране се опудря със следните помощни вещества:

Микрокристална целулоза	0,015 g
Талк	0,006 g
Магнезиев стеарат	0,003 g

Таблетирането се извършва на ротационна таблетна машина с диаметър на поансоните 10 mm при механична якост на таблетките от 4,5 до 6 kg.

Пример 4. Получаване на капсули

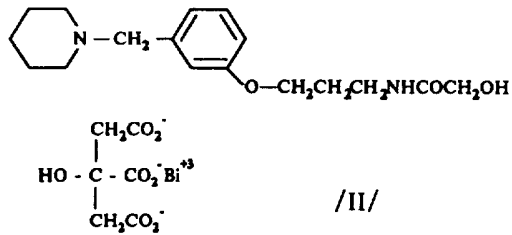
Бисмутова сол на съединение с формула I	0,150 g
Млечна захар	0,040 g
Пшенично нишесте	0,027 g
Микрокристална целулоза	0,055 g
Високодиспергиран силициев диоксид	0,010 g
Талк	0,005 g
Магнезиев стеарат	0,003 g
Метоцел К4М	0,010 g

Съставките след пресяване и хомогенизиране се омокрят с 95%-тен етанол до полу-

чаване на подходяща за гранулиране маса. След сушене и регранулиране получената смес се капсулира в твърди желатинови капсули № 1.

Патентни претенции

1. N-(3-(3-(1-пиперидинилметил)фенокси)пропил)хидроксиацетамид 1,2,3-пропентрикарбоксилат бисмут /3⁺/ комплекс с формула



2. Метод за получаване на бисмутовата

сол с формула II съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че N-(3-(3-(1-пиперидинилметил)фенокси)пропил)хидроксиацетамид взаимодейства с еквимоларно количество бисмутов цитрат във водна среда при температура от 80 до 100°C.

3. Метод за получаване на бисмутовата сол съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че бисмутовата сол се пречиства чрез суспендиране в органични разтворители като алкохоли или кетони, за предпочитане абсолютен алкохол и последваща обработка с диетилов етер.

4. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа бисмутова сол на съединение с формула I заедно с органични или неорганични помощни вещества под формата на таблетки или капсули.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О.Накова

Редактор: Н.Божинова

Пор. 38461

Тираж: 40 ЗС