

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193619 B

(22) A bejelentés napja: 85.12.28. (21) 5006/85

(33) US:

(32) 84.12.31.

(31) 687,628

(51) Int.Cl.₄
C 07 D 333/20.
A 61 K 31/38

(41) (42) A közzététel napja: 1986.11.28.

(45) Megjelent: 1989.07.26.



(72) Feltalálók:

BARGAR Thomas M., McCARTHY James R.,
Zionsville, ifj. BROERSMA Robert, Nobles-
ville, Indiana, US

(73) Szabadalmaz:

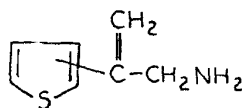
Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Cincin-
nati, Ohio, US

(54) ELJÁRÁS ALLIL-AMIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

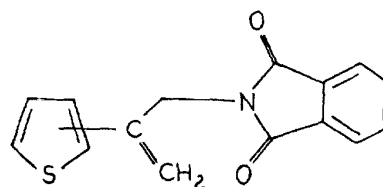
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, magas vér-
nyomás elleni aktivitással rendelkező, (I)
általános képletű 2-tienil-allil-aminok és gyó-
gyászatilag elfogadható savaddíciós sóik elő-
állítására.

Az eljárás során (VI) képletű vegyületet
vagy funkcionális ekvivalensét hidrolizálják,
majd kívánt esetben savaddíciós sóvá alakít-
ják.



(I)



(VI)

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű allil-aminok és savaddíciós sók, valamint az új allil-aminokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületek a magas vérnyomás kezelésében alkalmazhatók.

Gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sókat képezhetünk nem toxikus szerves vagy szervetlen savakkal, ilyenek például a sósav, hidrogén-bromid, szulfonsav, kénsav, foszforsav, salétromsav, maleinsav, fumársav, benzoésav, aszkorbinsav, borostyánkősav, metánszulfonsav, ecetsav, propionsav, borkősav, citromsav, tejsav, almasav, mandulasav, fahéjsav, palmitinsav, itakonsav és benzolszulfonsav.

Az (I) általános képletű allil-aminokat az 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Lényegében, a reakcióvázlatban foglaltak szerint úgy járunk el, hogy a tiofén 2- vagy 3-acetil származékát metil-magnézium-bromidos reakcióban átalakítjuk (III) általános képletű vegyületté, majd azt szokásos Grignard reakciókörülmények között dehidratáljuk. A kapott (IV) általános képletű izopropilidén származékot allil-klórozásnak vetjük alá szokásos reakciókörülmények között, és az (V) általános képletű nyers terméket — a (VI) általános képletű ftálimid származékon keresztül — a jól ismert Gábel szintézissel átalakítjuk a kívánt (I) általános képletű allil-aminná.

A szabad bázisokat ismert kémiai módszerekkel savaddíciós sókká alakíthatjuk, vagy a savaddíciós sókból felszabadíthatjuk a szabad bázist.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

1. példa

2-(2-tienil)-allil-amin-hidroklorid

A. reakciólépés: 2-[(1-metil)-etenil]-tiofén
54,0 ml (0,5 mól) 2-acetil-tiofén 100 ml vízmentes éterben készített oldatát nitrogén atmoszférában, 1,5 óra időtartam alatt 211 ml 2,85 M-os metil-magnézium-bromid/éter oldathoz (0,6 mól) adjuk cseppenként, miközben a reakcióelegyet jégfürdőben tartjuk és állandóan keverjük. Az elegy hőmérsékletét a beadagolási sebesség szabályozásával tartjuk 30°C alatt. Szürke csapadék válik ki. A keveréket 1 óra alatt hagyjuk 25°C hőmérsékletre felmelegedni, majd jégfürdőben újra lehűtjük, miközben 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá gondosan. A kapott anyagot körülbelül 1 liter vízben feloldjuk, és a vizes fázist kétszer extraháljuk éterrel. Az egyesített éteres oldatokat telített nátrium-klorid oldattal extraháljuk, kálium-karbonát felett szárítjuk, szűrjük, és atmoszférikus nyomáson addig koncentrálnak, amíg sárga olajat nem kapunk. Ehhez a nyers alkoholhoz 1,0 g kálium-hidrogén-szul-

2

fátot és körülbelül 0,1 g 4-terc-butil-pirokatekint (inhibitor) adunk, és a keveréket 110°C-on tartott olajfürdőre tesszük levegőn. Körülbelül 15 perc múlva kialakul egy vizes fázis. A lehűtött elegyet éter és víz között megosztjuk, majd az éteres fázist telített nátrium-klorid oldattal extraháljuk, kálium-karbonát felett szárítjuk, szűrjük, atmoszférikus nyomáson koncentrálnak, végül egy rövid Vigreux oszlopon átdestilláljuk. 36,0 g színtelen olefin-t kapunk.
Termelés: 58%.

Forráspont: 74-78°C 4665,5 Pa nyomáson.

Hasonló módon állítjuk elő a 3-(1-metil)-etenil-tiofént, melynek forráspontja 69—79°C 146,63 Pa nyomáson.

B. reakciólépés: N-[2-(2-tienil)-allil]-ftálimid

Az A. reakciólépésben kapott olefin 12,4 g-ját (0,1 mól) 50 ml DMF-ben (dimetil-formamid) feloldjuk, és ehhez az oldathoz 1,87 g (0,006 mól) difenil-diszelenid és 16,0 g (0,12 mól) N-klór-szukcinimid oldatát adjuk cseppenként, olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 30°C alatt maradjon. Az elegyet 25°C hőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd 5%-os nátrium-tioszulfát ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) és hexán között megosztjuk. A hexános fázist kálium-karbonát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson koncentrálnak. A fő szennyeződés a megfelelő vinil-klorid (11%). A vinil-kloridot tartalmazó nyers termékhez 200 ml dimetil-formamidot (DMF) adunk, nitrogén atmoszférában helyezzük és 37,0 g (0,2 mól) kálium-ftálimidet adunk hozzá. Mágneses keverővel keverjük a szuszpenziót, amelyet 1 óra hosszat 90°C hőmérsékletre melegítünk, amíg vékonyrétegekromatográfiával (hexán) már nem mutatunk ki allil-klorid maradványt. A lehűtött elegyet 1 liter vízbe öntjük. 10 perc után elkülönítünk egy barna szilárd anyagot, vízzel mossuk, végül etanol/etil-acetát elegyből átkristályosítva 26,8 g terméket kapunk, melynek olvadáspontja 147,5-149,5°C.

Elemenálízis a $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ képletre:
számított: C 66,90; H 4,12; N 5,20.
talált: C 66,81; H 4,31; N 5,06.

Hasonló módon állítjuk elő az N-2-(3-tienil)-propenil-ftálimidet is, melynek olvadáspontja 163-164°C.

C. reakciólépés: 2-(2-tienil)-allil-amin

26,9 g (0,10 mól), a B. reakciólépésben leírtak szerint készített ftálimid 400 ml metanolban készített, mágneses keverővel kevert szuszpenziójához 9,7 ml (0,20 mól) hidrazin hidrátot adunk, és a reakcióelegyet nitrogén atmoszférában melegítjük visszafolyatódó hűtő alkalmazásával. 1,5 óra múlva vékonyrétegekromatográfiás vizsgálattal (20%-os etil-acetát/hexán) ellenőrizzük, hogy már nincs kiindulási anyag a reakcióelegyen. Az elegyet ezután jégfürdőben lehűtjük, és a kicsapódott ftálhidrazidot szűrjük, nátrium-hidroxid-

ban feloldjuk, végül éterrel kétszer extraháljuk. A metanolos szűrletet rotációs bepárlóban koncentrálnak, és a maradékot éter és 1 N nátrium-hidroxid közt megosztjuk. Az egyesített éteres fázisokat egyszer 100 ml, majd kétszer 50 ml 1 N sósavval extraháljuk. Az egyesített savas fázisokat jégfürdőn lehűtjük, szilárd kálium-hidroxid hozzáadásával meglúgosítjuk, majd nátrium-kloriddal telítjük és háromszor extraháljuk éterrel. Az egyesített éteres fázisokat koncentrálnak, és a maradékot 70°C hőmérsékleten, 9,33 Pa nyomáson ledesztillálva 10,78 ml színtelen folyadékot kapunk. Termelés: 77%.

A szabad bázis 6,95 g-ját (0,05 ml) 100 ml éterben feloldjuk és vízmentes sósav éteres oldatával kezeljük cseppenként, addig amíg már nem képződik több csapadék. Az elegyet jégfürdőn 15 percig keverjük, majd szűrjük, és az összegyűjtött sötétanol/2-propanol elegyből átkristályosítva 6,86 g sápadtszürke tűs kristályos anyagot kapunk.

Olvadáspont: 140-145°C (bomlás).

Elemanalízis a $C_7H_9NS.HCl$ képletre:

számított: C 47,86; H 5,74; N 7,97.

talált: C 47,81; H 5,75; N 8,08.

Hasonló módon állítjuk elő a 2-(3-tienil)-allil-amin hidrokloridot, amelynek olvadáspontja: 181-182°C.

Elemanalízis a $C_7H_9NS.HCl$ képletre:

számított: C 47,86; H 5,74; N 7,97.

talált: C 47,68; H 5,96; N 7,76.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű allil-aminok dopamin β -hidroxiláz (DBH) inhibitorok és ezt egy mechanizmus bizonyítja, amelyben fontos szerepe van az inaktivációs időnek, koncentrációnak és az aszkarbát-függésnek. Az enzim közvet-

lenül inaktiválódik, így az (I) általános képletű vegyületek értékes terápiás szerek a hipertenzio kezelésében.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek dopamin β -hidroxiláz gátló tulajdonságai ismert, standard módszerekkel, így a 4 415 191 számú USA-beli szabadalmi leírásban ismertetett módszerekkel könnyen meghatározhatók. Például, annak meghatározását, hogy vajon a DBH inhibíció időfüggő kinetikájú-e, a következő módszerrel szemléltetjük: a DBH kiváltotta enzimatis oxidációt vizés oldatban, molekuláris oxigén, valamilyen elektrondonor, mint amilyen az aszkorbát, és az enzim számára pH=5 értéknél szükséges kofaktorok jelenlétében, 20-40°C, előnyösen 37°C hőmérsékleten határozzuk meg. A vizsgálandó vegyületeket hozzáadjuk a kívánt koncentrációban, és a rendszert inkubáljuk. Különböző időintervallumokban kivesszünk alikvot mennyiségeket és mérjük a DBH aktivitást, szubsztrátként tiramint használva. A reakciót az oxigénfelvétel mérésével követjük, polarográfiás elektród és egy oxigén monitor alkalmazásával, S. May és társai (J. Biol. Chem. 256, 2258 (1981)) módszere szerint.

A DBH inaktivációjára vonatkozó inhibíciós konstansokat minden vegyület esetében ismert módszerekkel, így például Kitz és Wilson (J. Biol. Chem. 237, 3245 (1962)) módszerével határozzuk meg. Az I. táblázatban látható vegyületeket a fenti módszerrel vizsgálva, a DBH inhibíciós aktivitása az inkubációs idő függvényében nő. Az aktivitáscsökkenés kezdeti sebessége a növekvő inhibitor-koncentrációval nő. Az I. táblázat eredményei azt mutatják, hogy a 2-(2-tienil)-allil-amin a hatásosabb izomer, ezt illusztrálja a gyors inaktivációs sebesség (K_{inakt}) és az alacsony inhibíciós konstans (K_i).

I. táblázat
DBH inhibíciós aktivitás — in vitro

Vegyület	K_i /mM/	K_{inakt} /perc ⁻¹ /
2-(2-tienil)-allil-amin	2	0,02
2-(3-tienil)-allil-amin	2	0,004

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek in vivo vérnyomáscsökkentő képességét jól ismert módszerekkel, magas vérnyomású patkányok alkalmazásával határozzuk meg. A vizsgálandó vegyületet intraperitoneálisan (i.p.) vagy orálisan (p.o.) adjuk be a patkányoknak és folyamatosan fi-

gyeljük az állatok vérnyomását. Mivel a DBH a fő enzim a pirokatechin-aminok szintézisében, az várható, hogy egy inhibitor jelenléte csökkenti a keletkezett pirokatechin-aminok mennyiségét, és így nyilvánul meg a magas vérnyomásellenes hatás. Az erre vonatkozó eredmények a II. táblázatban találhatók.

II. táblázat

Magas vérnyomás csökkentő hatás — in vivo

Vegyület	Dózis mg/kg	Maximális Átlagos	%-os változás vérnyomás
2-(2-tienil)-allil- -amin	10 /i.p./		11
	30 /i.p./		22
	100 /i.p./		52
	50 /p.o./		11
	100 /p.o./		14
	200 /p.o./		14

A találmány szerinti eljárás vegyületei hatásmechanizmusuk alapján DBH inhibitoroknak tekinthetők az alábbi irodalomban leírtakhoz hasonlóan: S. May, J. Biol. Chem. 256, 2258 (1981). Ezek a vegyületek bizonyos hasonlatosságot mutatnak a pirokatechin-aminokhoz, amelyeket a monoamin oxidáz (MAO) enzim lebont a neurotranszmisszió befejezése céljából. A pirokatechin-aminokkal való szerkezeti hasonlatosságuk következté-

ben ezek MAO szubsztrátumokként hathatnak és így MAO inhibitoroknak tekinthetők. Ezeknél a vegyületeknél a monooxygenáz inhibitor-ként való viselkedés mechanizmusát A. Christmas és társai (Br. J. Pharmacol. 45, 490 (1972)) módszerével vizsgáltuk. A III. táblázatban az erős DBH gátló aktivitás látszik a 2-(2-tienil)-allil-amin gyenge MAO gátló aktivitásával szemben.

25

III. táblázat

DBH gátlás a MAO gátlással szemben
A tisztított DBH-ra gyakorolt hatás

Idő-függő gátlás
 $t_{1/2} = 7$ perc $5 \cdot 10^{-5}$ M vegső
koncentrációnál

Patkány agyra gyakorolt hatás - Mitochondriális MAO

Gyenge idő-függő MAO gátló

MAO A	Ki	$3,2 \cdot 10^{-4}$	M	$\tau = \text{Tau}_{50}$	2,6 perc
MAO B	Ki	$1,1 \cdot 10^{-4}$	M	$\tau = \text{Tau}_{50}$	4,9 perc

Ezeknek az eredményeknek és egyéb ismert, a dopamin β -hidroxiláz inhibitorok jellemzésére való Standard Laboratóriumi módszereknek, valamint standard toxicitási vizsgálatoknak és a magas vérnyomás csökkentő aktivitás meghatározására szolgáló standard farmakológiai vizsgálatoknak segítségével, végül az eredményeknek ismert magas vérnyomás elleni szerekkel való összehasonlítása alapján könnyen meghatározhatjuk a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek hatékony magas vérnyomás elleni dózisát.

Általában jó eredmények érhetők el körülbelül 5 — körülbelül 100 mg/testsúly kg dó-

55

zisok esetén. Természetes a kezdő és a fenntartó dózis nagysága minden beteg esetén a magas vérnyomás természetétől és nagyságától függ.

60

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat előnyösen a gyógyászatban szokásos, enterális vagy parenterális adagolásra alkalmas, nem toxikus hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítményekké alakítjuk. A hatóanyagot a szokásos gyógyászati készítmények formájában, így például tabletták, kapszulák és kúpok, vagy folyékony formában, például elixírek, emulziók, spray-k és injektálható ol-

65

datok formájában készíthetjük ki. Hordozóanyagként olyan anyagokat alkalmazhatunk, amelyek nem reagálnak a hatóanyaggal. Ilyen anyagok lehetnek például a víz, zselatin, laktóz, keményítőfélek, magnézium-sztearát, talkum, növényi olajok, benzil-alkoholok, gumik, polialkilén-glikolok és hasonlóak. A gyógyászati készítmények hatóanyagtartalma annyi kell legyen, hogy a beadandó hatóanyag súlyaránya 0,1-50 súly% között legyen.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű allil-aminok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy vala-

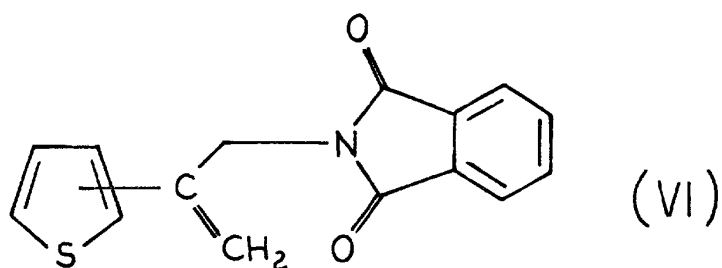
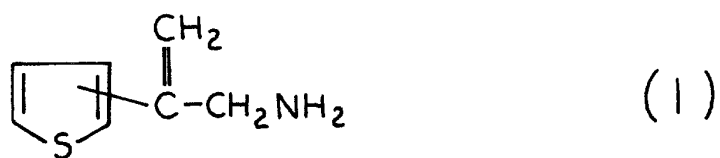
mely (VI) képletű vegyületet vagy funkcionális ekvivalensét hidrolizáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrolízis végrehajtásakor a (VI) képletű vegyületet alkohol jelenlétében hidrazinnal melegítjük.

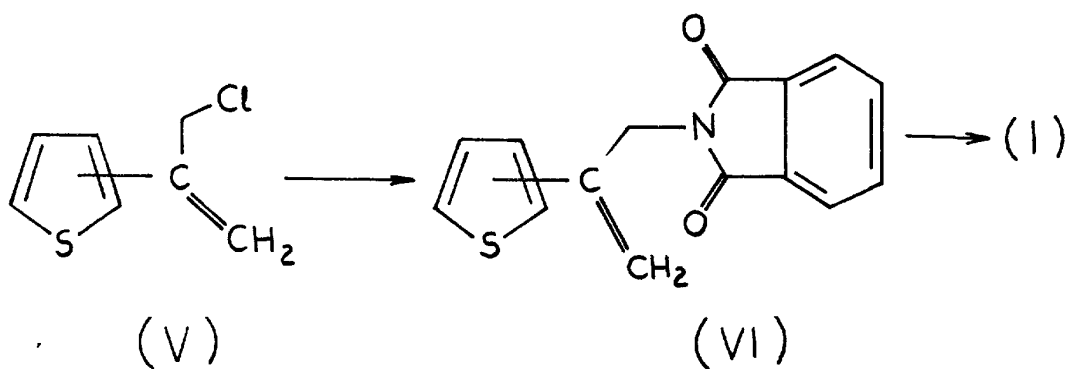
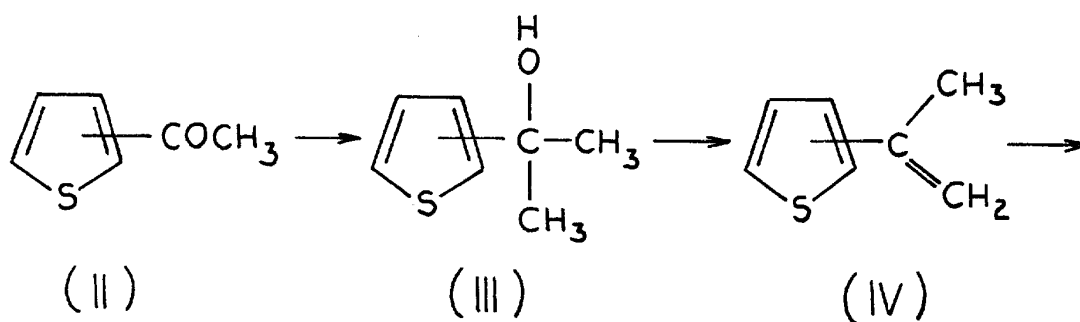
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2- (2-tienil)-allil-amin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő (VI) képletű vegyületet hidrolizáljuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2- (3-tienil)-allil-amin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő (VI) képletű vegyületet hidrolizáljuk.

1 lap rajz képletekkel

Int.Cl₄ C 07 D 333/20; A 61 K 31/38

1. reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 3683. Nyomdaipari vállalat, Ungvár