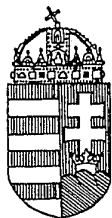


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 920 B

(21) A bejelentés száma: 1559/89
(22) A bejelentés napja: 1989.03.02.
(30) Elsőbbségi adatok:
19813 A/88 1988.03.17. IT
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 89/00205
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 89/08648

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 277/04

C 07 D 417/06

C 07 D 417/12

A 61 K 31/425

(40) A közzététel napja: 1991.08.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992.07.28. SZKV 92/07

(72) Feltalálók:

Gandolfi, Carmelo, Milánó (IT)
di Domenico, Roberto, Milánó (IT)
Spinelli, Silvano, Milánó (IT)
Gallico, Licia, Milánó (IT)
Lumachi, Bruno, Milánó (IT)
Tognella, Sergio, Milánó (IT)

(73) Szabadalmas:

Boehringer Mannheim Italia S.P.A.,
Milánó (IT)

(54) **Eljárás 2-(fenoxi-metil)-3-(alkanoil-, karboxi-, karbalkoxi- vagy
karboxamido-acetil)-1,3-tiazolidin-származékok és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány szerint előállított 1,3-tiazolidin-származékok (I) általános képletében

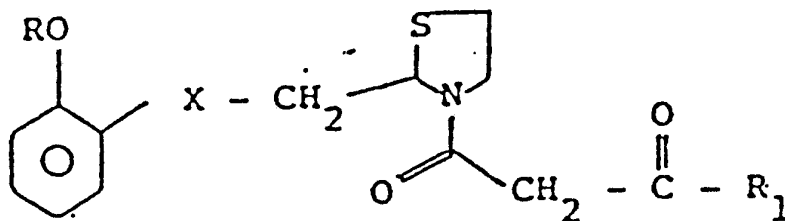
R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése oxigénatom,

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxicsoport, hidroxilcsoport, 1–4 szén-

atomos alkil-amino-csoport, alkilrészeiben 1–4 szénatomos alkilamino-alkilamino- vagy dialkil-amino-alkilamino-csoport, alkilrészeiben 1–4 szénatomos 4-alkil-piperazino-csoport, 4-benzil-piperazino-csoport vagy alkilrészeiben 1–4 szénatomos α-, β- vagy gamma-piridil-alkil-amino-csoport.

A vegyületek szelektív köhögéscsillapítók.



(I)

A találmány tárgya eljárás 2-(fenoxi-metil)-3-(alkanoil-, karboxi-, karbalkoxi- vagy karboxamido-acetil)-1,3-tiazolidin-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Ismert, hogy 3-acil-2-szubsztituált tiazolidinszármazékok köhögéscsillapító és nyálkahártya-szabályozó hatással rendelkeznek (169 581 számú európai szabadalmi leírás).

Nyálkahártya-szabályozó hatással valamennyi fenti iratban ismertetett vegyület rendelkezik, míg a köhögéscsillapító hatás az 1,3-tiazolidin-gyűrű N-acil-szubsztituensétől függ. Ha az N-acil-szubsztituens oxálsav, szukcinsav, glutársav vagy ciklopropil-karbonsav maradéka, akkor a köhögéscsillapító hatás eltűnik.

Meglepő módon azt találtuk, hogy olyan 3-acil-2-szubsztituált 1,3-tiazolidin-származékok, amelyek N-acil-szubsztituensként β -karbonilsav-, például malonsav-maradékot hordoznak, potenciális és szelektív köhögéscsillapító hatással rendelkeznek.

A találmány tárgya tehát eljárás új, eddig konkrétan le nem írt (I) általános képletű 1,3-tiazolidin-származékok előállítására, a képletben

R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése oxigénatom,

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport, hidroxilcsoport, 1–4 szénatomos alkil-amino-csoport, alkilrészeiben 1–4 szénatomos mono- vagy dialkilamino-alkilamino-csoport, alkilrészeiben 1–4 szénatomos 4-alkil-piperazino-csoport, 4-benzil-piperazino-csoport vagy alkilrészeiben 1–4 szénatomos α -, β - vagy gamma-piridil-alkil-amino-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább egy királis szénatomot tartalmaznak, és ezért több mint egy enantiomer formájában fordulhatnak elő. Az optikai kör kiterjed az egyes enantiomerekre és ezek elegyére, valamint a racématokra. Az (I) általános képletű vegyületek savas vagy bázisos csoportokat is tartalmazhatnak, ezért az optikai kör kiterjed a vegyületek farmakológiai alkalmazható savakkal vagy bázisokkal képzett sóira is.

Farmakológiai alkalmazható só képzésére alkalmas bázisként felhasználhatók szerves bázisok, például metilamin, dimetilamin, trimetilamin, lizin, arginin, N-metil-N-ciklohexilamin, etilamin, diizopropilamin, trometamin, N,N-dimetil-etanolamin, N,N-dietil-etanolamin vagy β -fenil-etilamin, morfolin, piperidin, piperazin, galaktózamin, N-metil-glukamin, valamint szervetlen bázisok, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, cink- vagy alumínium-hidroxidok.

Farmakológiai alkalmazható só képzésére alkalmas savként felhasználhatók szerves savak, például ecetsav, hangyasav, propionsav, fumársav, maleinsav, almasav, malonsav, borkősav, benzoészav, szalicilsav, metánszulfonsav, tejsav, aszparaginsav, glutaminsav, L- vagy D-2-fenil-tiazolidin-karbonsav, N-acetil-ciszteín, valamint szervetlen savak, például salétromsav, foszforsav, sósav vagy hidrogén-bromid.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselőiként a következő vegyületeket nevezzük meg:

(R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metoxi)-3-(etoxikarbonil-acetil)-1,3-tiazolidin,

5 (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(karboxi-acetil)-1,3-tiazolidin,

(R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(3-oxo-butiril)-1,3-tiazolidin,

10 (R,S)-3-[N-(β -piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin,

(+)-3-[N-(β -piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin,

(-)-3-[N-(β -piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin,

15 (R,S)-3-(N-metil-karboxamido-acetil)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin,

(R,S)-3-[N-(β -dietilamino-etil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin,

20 (R,S)-3-[N-(4-metil-piperazin-1-il)-karbonil-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha valamely (II) általános képletű vegyületet, a képletben

R és X jelentése a fenti,

25 valamely (III) általános képletű savval vagy ennek aktívált származékával reagáltatunk, a képletben

R₁ jelentése valamely R₁ jelentésében megadott csoport vagy valamely R₁ jelentésében megadott csoporttal alakítható csoport,

30 a kapott (Ia) általános képletű vegyületet valamely R₁ helyén valamely R₁ jelentésében megadott csoportot tartalmazó vegyülettel alakítjuk, a kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben más (I) általános képletű vegyülettel alakítjuk, és/vagy sóvá alakítjuk, és/vagy a sóból felszabadítjuk, és/vagy a kapott izomeregyet kívánt esetben egyes izomerekre szétválasztjuk.

A (III) általános képletű sav aktivált származékaként alkalmazhatók savkloridok, anhidridek, azidok, imidazolidok. Savanhidridként alkalmazható valamely (III) általános képletű savból és benzil- és/vagy alkil-kloroformából képzett egyes anhidridek is.

40 Az eljárás megvalósítása során önmagában ismert módon járunk el. Ennek során a (II) általános képletű vegyületet

45 a) (III) általános képletű savkloriddal reagáltatjuk szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében, vagy

b) (III) általános képletű savval reagáltatjuk diciklohexil-karbodiimid, N-dimetilamino-propil-N'-etil-karbodiimid vagy karbonil-diimidazol jelenlétében, vagy

50 c) a (III) általános képletű sav és benzil- és/vagy alkil-kloroformát, például etil-kloroformát reakciójával in situ előállított vegyes anhidriddel reagáltatjuk.

55 Mivel az (Ia) és/vagy (I) általános képletű vegyületek a megfelelő R₁ szubsztituens lecserélésével más (I) általános képletű vegyülettel alakíthatók, ezért egyes (I) és/vagy (Ia) általános képletű vegyületek intermediereként szolgálnak más (I) általános képletű vegyületek előállításához. Ennek során például az (I) vagy (Ia)

általános képletű vegyület egyik szabad karboxilcsoportját aminnal és/vagy alkohollal reagáltatva észterre vagy karboxamiddá alakítjuk.

Az eljárás során általában racém keveréket kapunk, míg királis aminok vagy alkoholok felhasználásával diasztereoizomerek elegyét kapjuk. Kívánt esetben a diasztereoizomer-elegyek a szokásos módon, például oszlopkromatográfián az egyes izomerekre szétválaszthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai-
lag alkalmazható sói előállításához valamely (I) általános képletű savat megfelelő szervetlen és/vagy szerves bázissal, illetve valamely (I) általános képletű bázist megfelelő szerves vagy ásványi savval reagáltatunk.

Az (I) általános képletű vegyületek szolvátjai előállításához a vegyületeket az oldószerből kristályosítjuk vagy átkristályosítjuk. Ennek során például a hidratotkat vízből vagy szerves oldószer és víz elegyből kristályosítjuk vagy átkristályosítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai felhasználásra alkalmatlan sói vagy szolvátjai felhasználhatók farmakológiailag alkalmazható sók vagy szolvátok előállítására, ezért a találmány kiterjed a nem farmakológiai sók és szolvátok előállítására is. Mint említettük, az (I) általános képletű vegyületek királis szénatomot tartalmaznak, és a találmány szerinti eljárás során (R,S) elegyek keletkeznek. Az egyes enantiomerek előállíthatók optikailag aktív savakkal és/vagy bázisokkal végzett optikai rezolválással, valamint aszimmetrikus szintézis segítségével.

A (II) általános képletű vegyületek (III) általános képletű acilezőszerrel végzett acilezését általában inert oldószerben végezzük, a reagenseket sztöchiometrikus arányban reagáltatjuk, vagy az acilezőszert enyhe feleslegben alkalmazzuk, és adott esetben bázis jelenlétében dolgozunk.

Ha a (II) általános képletű vegyületet tiszta enantiomer formájában alkalmazzuk, a vegyületet előnyösen só formájában alkalmazzuk, katalitikus-sztöchiometrikus mennyiségű bázis, például alkilamin, imidazol vagy 4-dimetilamino-piridin jelenlétében.

Az R¹ helyén metilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű sav aktivált származékaként előnyösen diketént, vagyis az acetil-ecetsav belső enolészterét alkalmazzuk, amelynek során R¹ helyén metilcsoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületet kapunk.

Inert oldószerként alkalmazhatók halogénezett oldószerek, így 1,2-diklór-etán, metilén-klorid vagy kloroform; észterek, így etil-acetát vagy etil-formiát; ketonok, így aceton vagy metil-etil-keton; éterek, így dietil-éter, 1,2-dimetoxi-etán, dioxán vagy tetrahydrofurán, illetve ezek elegyei önmagukban vagy vízzel keverve.

Az acilezési reakció során bázisként alkalmazhatók alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, -karbonátok vagy -hidrogén-karbonátok, valamint szerves bázisok, így piridin, trimetilamin, 4-dimetilamino-piridin vagy imidazol.

Az acilezési reakciót általában -10 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti, előnyösen -10 °C és szoba-

hőmérséklet közötti hőmérsékleten, néhány perc és 3 nap közötti, előnyösen 30 perc és 4-5 óra közötti reakcióidővel végezzük. A (II) általános képletű vegyületek ismertek (8 419 254 és 8 517 553 számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentés).

A (III) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók. A (III) általános képletű vegyületek egyes képviselői, így a diketén, malonil-klorid vagy alkoxi-malonil-kloridok a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők.

A (IVa) és (IVb) általános képletű malonsav-monoamidok előállíthatók, ha egy alkoxi-malonil-kloridot egy RbRcNH vagy RbRcN-(CH₂)_m-NH₂ általános képletű aminnal reagáltatunk, majd az észtercsoportot elszappanosítjuk, vagy a malonil-kloridot mólekvivallens mennyiségű aminnal reagáltatjuk a fenti szervetlen bázis vizes oldatának feleslege jelenlétében, amelynek során az intermediereként keletkező monoamid-malonil-kloridot monoamid-malonsavvá hidrolizáljuk.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek hosszú hatású köhögéscsillapító szerként alkalmazhatók.

Az új vegyületek hosszan tartó köhögéscsillapító hatása nem volt előre várható, mivel az 1,3-tiazolidin-részhez kapcsolódó -CO-CH₂-CO-R₁ általános képletű acilező maradék a 169 581 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett -CO-(CH₂)_{m1}-CO-R'₁ általános képletű acilmaradék részét képezi.

A 169 581 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett acil-1,3-tiazolidin-származékok, ahol a -CO-(CH₂)_{m1}-CO-R'₁ képletben m₁ értéke 0 vagy 2 vagy 3,

csak szelektív nyálkahártya-szabályozó hatással rendelkeznek, míg a találmány szerint előállított vegyületek, ahol

m₁ értéke 1-nek felel meg,

köhögéscsillapító hatással rendelkeznek, amely hiányzik az ismert magasabb vagy alacsonyabb homológ vegyületeknél.

A köpetképződésnek a köhögéscsillapító hatással járó gátlása a nyálkahártya-szabályozó anyagoknál általában nem kívánatos, míg a nyálkahártya-szabályozó hatás felesleges vagy haszontalan a köhögéscsillapító anyagoknál. Ezért terápiás szempontból jelentős az (I) általános képletű vegyületek szelektív köhögéscsillapító hatása.

Az új hatóanyagok a terápiában előnyösen alkalmazhatók, akut, szubakut vagy krónikus toxikus hatástól lényegében mentesek. Az LD₅₀ érték általában meghaladja az 1 g/kg testtömeg értéket egerekben és patkányokban orális és intraperitoneális (i.p.) adagolás után. Az új vegyületek közül csak az R₁ helyén N-(di-tilamino-etil)-amino- és N-(β-piridil-metil)-amincsoportot tartalmazó (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin-származékok mutatnak LD₅₀ = 0,25 és 0,85 g/kg értéket patkányoknak orálisan adagolva 14 napon keresztül.

Az új vegyületek köhögéscsillapító hatását kis módosításokkal Charlier és munkatársai módszerével [Arch. Int. Pharmacodyn., 134, 306 (1961)] vizsgáljuk.

A vegyületeknek citromsav bepermetezésével kivál-

tott köhögési rohammal szemben mutatott védőhatását tengerimalacokon orális és szubkután adagolással vizsgáljuk.

A köhögési roham kiváltásához az állatokat 7,5 tömeg%-os vizes citromsav-aeroszollal kezeljük. Minden állat kontrollként is szolgál, mivel az aeroszolt 5 perces periódusban 24 órával a hatóanyag adagolása előtt és 1 órával a hatóanyag adagolása után alkalmazzuk.

Minden dózisszinthez hat hím állatból álló csoportot képzünk, és a köhögési rohamok számát minden állatnál és minden dózisszintnél feljegyezzük.

A hatóanyagok farmakológiai hatását, vagyis köhögéscsillapító hatását a köhögési rohamok számában az adagolás után elért százalékos csökkenésben fejezzük ki, amikor is vonatkoztatási alapként az adagolás előtt 24 órán keresztül regisztrált köhögési rohamok számát vesszük figyelembe. Az új hatóanyagok farmakológiai hatása a dózistól függ. Pozitív referenciastandardként kodein-foszfátot (CP) alkalmazunk, amely 30 mg/kg dózisban 50%-os csökkenést eredményez a vizsgált állatoknál.

Az új hatóanyagok köhögéscsillapító hatásának közelebbi bemutatásához az (I) általános képletű vegyületeket velük rokon acil-1,3-tiazolidin-származékokhoz (169 581 számú európai szabadalmi leírás) hasonlítjuk az 1. táblázatban. A hatóanyagokat és a belső standardként alkalmazott kodein-foszfátot 30 mg/kg dózisban orálisan adagoljuk.

Az összehasonlításból látható, hogy az (I) általános képletű vegyületek hasonló mértékű vagy nagyobb hatást váltanak ki, mint a pozitív standard, míg az ismert 2-4 számú vegyületek hatása igen alacsony. Az új hatóanyagok közé tartozó 7 és 10 számú hatóanyag különösen nagy hatást fejt ki szubkután adagolás esetén, míg hosszan tartó csillapítást (90 és 83%) eredményez 60 mg/kg dózissnál. Ez a viselkedés éppen ellenkezője a 169 581 számú európai szabadalmi leírásból ismert 1. számú acetilszármazék viselkedésének, ahol a csökkentő hatás 40%-ról 25%-ra csökken az adagolástól számított 2 órán belül.

A 2. táblázatban az (I) általános képletű vegyületek hatását mutatjuk be elektromosan stimulált köhögési rohamban kodein-foszfáttal összehasonlítva. A köhögési rohamot tengerimalacoknál a légcsőnyálkahártya elektromos stimulálásával váltjuk ki [Cavanaugh és munkatársai: Arch. Ing. Pharmacodyn. 220, 258 (1976)]. A stimulálást az adagolás előtt (vagyis hatóanyag távollétében) és 1 órával a hatóanyag adagolása után végezzük. A hatást itt is minden állatnál a hatóanyag adagolása előtt észlelt alapértékhez hasonlítva százalékban fejezzük ki. Minden dózisszintnél hat állatból álló csoportot vizsgálunk. Ez a vizsgálat különösen előnyös a hosszan tartó hatás, így adagolás utáni 3 órán keresztül tartó hatás vizsgálatára.

1. táblázat

Sorszám	3-acil-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin (30 mg/kg, os)	Köhögéscsillapító hatás (%)	ED ₅₀ (mg/kg)
1.	CH ₃ -CO-	40	

Sorszám	3-acil-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin (30 mg/kg, os)	Köhögéscsillapító hatás (%)	ED ₅₀ (mg/kg)
2.	ciklopropil-CO-	12	
3.	C ₂ H ₅ O-CO-CO-	18	
4.	C ₂ H ₅ O-CO-(CH ₂) ₂ -CO-	22	
5.	C ₂ H ₅ O-CO-(CH ₂) ₃ -CO-	17	
6.	CH ₃ CO-CH ₂ -CO-	45	30
7.	(±)C ₂ H ₅ OCO-CH ₂ -CO-	51	
8.	(+)C ₂ H ₅ OCO-CH ₂ -CO-	66	
9.	(-)C ₂ H ₅ OCO-CH ₂ -CO-	64	
10.	HOCO-CH ₂ -CO-	35	
11.	CH ₃ NH-CO-CH ₂ -CO-	65	
12.	(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -CO-	56	
13.	metil-piperazinil-CO-CH ₂ -CO-	57	
14.	β-piridil-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -CO-	78	14
	Kodein foszfát	50	30
15.	(I) általános képletű vegyület (R = H, X = O), R ₁ = EtO)	58	

2. táblázat

Sorszám	3-acil-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin (15 mg/kg, os)	Köhögéscsillapító hatás (%)	ED ₅₀ (mg/kg)
1.	CH ₃ -CO-	12	
2.	ciklopropil-CO-	-	
3.	EtO-CO-CO-	-	
4.	(±)EtO-CO-CH ₂ -CO-	62	11
5.	(+)EtO-CO-CH ₂ -CO-	78	
6.	(-)EtO-CO-CH ₂ -CO-	14	
7.	CH ₃ NHCO-CH ₂ -CO-	18	
8.	β-piridil-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -CO-	63	12
	Kodein-foszfát	58	

A hosszan tartó köhögéscsillapító hatást 30 mg/kg orális adagolás mellett kodein-foszfáttal összehasonlítva a 3. táblázatban adjuk meg.

3. táblázat

3-acil-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin (30 mg/kg, os)	Köhögéscsillapító hatás (%)		
	1 óra	2 óra	3 óra
EtO-CO-CH ₂ -CO-	70	60	40
β-piridil-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -CO-	80	67	60
CH ₃ NH-CO-CH ₂ -CO-	24	48	60
Kodein-foszfát	77	53	46

Az új hatóanyagok tehát előnyösen alkalmazhatók különböző indikációjú köhögési rohamok csökkentésére. A védőhatás különösen hosszan tartó, és emellett mind kvalitatív, mind kvantitatív kimutatható. A terápiás hatékonyság a kodein-foszfát hatékonyságával összehasonlítható, amely általánosan elfogadott referenciaanyag a köhögéscsillapító hatású anyagok között.

Az új hatóanyagok nem kötődnek az opiumreceptorokhoz, ezért nem cserélik le a membránköthető helyeken található (H_3)-naloxont, ezért hatásmechanizmusuk eltér a kodein hatásmechanizmusától.

A naloxonnal végzett in vivo kísérletek azt mutatják, hogy ez az anyag 5 mg/kg szubkután dózisban tengerimalacoknál nem mutat védelmet a köhögési rohamokkal szemben.

Állatkísérletekben az 5 mg/kg szubkután dózisú naloxon teljes mértékben megakadályozza a kodein-foszfát (30 mg/kg os) védőhatásának kialakulását, ezzel szemben 30 mg/kg dózisú (R,S)-2-(2-metoxi-fenoximetil)-3-(etoxi-karbonil-acetil)-1,3-tiazolidin a naloxonadagolás után is mindkét kísérleti modellben teljes védelmet biztosít.

Az új hatóanyagok tehát köhögéscsillapító hatásukat az opiumreceptorokhoz kötődő anyagok korlátai nélkül fejtik ki.

Az új hatóanyagok további új, meglepő és előnyös tulajdonsága, hogy csökkentik a légutak hiperreaktivitását, vagyis azt a klinikai szimptomát, amely gyakran megfigyelhető asztmás betegeknél, vagyis a bronchiális sima izmok külső hatásra, például fizikai izgalom, köd, szennyezőanyag vagy allergén belélegzésével kiváltott összehúzózással.

A fenti farmakológiai tulajdonság kimutatása érdekében az új hatóanyagokat bronchiális hiperreaktív állati modellben vizsgáljuk (Omini C. és munkatársai: 23rd Ann Med., S. E. P. C. R., Athén, 1988. június 20–24., kivonat: 15S Eur. J. Resp. Dis.).

A légutak hiperreaktivitását a tüdőfeltöltési nyomás (PIP) abnormális megnövekedéseként mérhetjük, ami 10 percen keresztül mesterségesen előidézett dohányfüst-belélegzés útján kiváltott vegyi ingerlésre válaszoló fokozott hörgőösszeszűkülés eredménye. Az abnormális PIP-növekedést a megfigyelt PIP-növekedéshez viszonyítjuk ugyanannál az állatnál a dohányfüst-belélegzés előtt és vegyi ingerlés után. Hím tengerimalacokat (400–450 g testtömeg) etil-uretánnal és pankuronium-bromiddal elaltatunk, és a PIP-értéket Koznett és Rossler módszerével [Naumm. Schiedeberg Arch. Exp. Path/Pharmacol. 195, 71, (1940)] mérjük. A bronchiális simaizmok hiperreaktivitásának kiváltására alkalmas vegyi anyagok például az acetil-kolin, hisztamin, szerotonin és bradikinin.

Pozitív referenciaanyagként kortikoszteroidok, például 6 α -metil-prednizolon-21-hemiszekuinát-nátrium-só (6 MPHE) alkalmazható, például 10–50 mg/kg i.m. dózisban 7 órával a dohányfüst-belélegzés előtt.

Pozitív referenciaanyagként alkalmazható továbbá a dikrómglikát (DSCG), például 20–100 mg/kg i. m. dózisban 2 órával a dohányfüst-belélegzés előtt, vala-

mint a salbutamol, például 0,5 mg/kg i.v. dózisban 20 perccel a dohányfüst-belélegzés előtt.

Az állatkísérletekben a dohányfüsttel kiváltott gócos tüdőgyulladás során az ún. öblítő folyadékok (BAL) a citológiai vizsgálat szerint hatóanyag-kezelés nélkül a sejtek számának növekedését mutatják. Különösen az epiteliális sejtek és az eozinofil sejtek száma növekszik meg.

A 6 MPHE (50 mg/kg) és a DSCG (100 mg/kg), amelyek a légutak hiperreaktivitását csökkentik, felhasználhatók a BAL-folyadékban mérhető sejszám normalizálására is.

Ezzel szemben a salbutamol, amely hatékony dózisban (0,5 mg/kg) csökkenti a hiperreaktivitást, nem befolyásolja a BAL-folyadék citológiájának dohányfüsttel kiváltott patológiai megváltozását. Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösen csökkentik a hiperreaktív választ az (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(etoxi-karbonil-acetil)-1,3-tiazolidin, az (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(karboxi-acetil)-1,3-tiazolidin és az (R,S)-3-[N-(β -piridil-metil)-karbox-amido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin 20–60 mg/kg orális és/vagy 0,25–5 mg/kg intravénás és/vagy 2–15 mg/kg szubkután adagolás esetén.

A megadott dózisban a hatóanyagok normalizálják a dohányfüsttel kezelt állatok BAL-folyadékának citológiai állapotát is.

Állatkísérletekben a BAL-folyadék mesterséges dohányfüst-belélegeztetéssel kiváltott citológiai megváltozása (több mint kétszeres mennyiségű epiteliális és eozinofil sejt) jól modellezi a dohányzók állapotát, és egyértelműen a légúti szövetek súlyos gyulladására utal. Ezért az új hatóanyagoknak az a képessége, hogy normalizálják a BAL-folyadék citológiai állapotát, terápiás szempontból igen jelentős. Az (I) általános képletű vegyületek tehát nemcsak köhögéscsillapító szerként alkalmazhatók, hanem a légutak gyulladásos betegségeinél is, például akut és szubakut bronchitisz, krónikus hörgőelzáródás és ezzel összefüggő betegségek esetén.

A BAL-folyadék citológiájának normalizálása és a bronchiális simaizom belső hatásra kiváltott görcsös összehúzózkodásának egyhítése következtében az (I) általános képletű vegyületek a kortikoidokkal és a DSCG-val hasonló módon előnyösen alkalmazhatók asztmás betegek megelőző kezelésében a fájdalom és a hörgőszűküléssel járó roham csillapítására.

Az új hatóanyagok adagolhatók orálisan, szublinguálisan, intravénásan, szubkután, intramuszkulárisan, rektálisan vagy inhalációval.

Különösen előnyös az inhalációs adagolás a légutak hiperreaktivitásának kezelése esetén. A hatóanyagok dózisa általában 0,05–5 mg/kg naponta, a konkrét érték a beteg állapotától, korától, testtömegétől és az alkalmazás módjától függ. Inhalációs kezelés esetén az előnyös dózis 0,02–1 mg/kg naponta.

A hatóanyagok alacsony toxicitásuk miatt szükség esetén nagyobb dózisban is alkalmazhatók. Az alkalmazáshoz a hatóanyagokat a szokásos módon az ismert összetételű gyógyszerkészítményekké alakítjuk (Re-

mington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Hack Publ. Co. New York, USA). A készítményekre példaként említhetők a kapszulák, tabletták, szirupok, iható oldatok, szuppozitóriumok, parenterális adagolásra alkalmas fiolák, inhalációs készítmények és a nyújtott hatóanyagleadású készítmények.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi példákkal világítjuk anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

1. példa

2,65 g kálium-hidrogén-karbonát 8 ml vízben felvett oldatát intenzív kevertetés közben 2-szubsztituált 1,3-tiazolidin, például 5,3 g (R,S)-2-(2-hidroxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin 50 ml etil-acetátban felvett oldatához adagoljuk 0–5 °C közötti hőmérsékleten. Ezután 3,2 ml etil-malonil-klorid 10 ml etil-acetátban felvett oldatát csepegtetjük hozzá 30 perc alatt, és a reakcióelegyet 30 percen keresztül kevertetjük. A szerves fázist elválasztjuk a vizes fázistól, kétszer 50 ml 2 n kénsavval, háromszor 5 ml vízzel és háromszor 8 ml 10 tömeg%-os vizes ammóniával mossuk, majd 2,5 g nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és az olajos maradékot izopropil-éterből kristályosítjuk. Így 6,4 g (R,S)-2-(2-hidroxi-fenoxi-metil)-3-(etoxikarbonil-acetil)-1,3-tiazolidint kapunk, olvadáspont 61–63 °C.

A fenti eljárással analóg módon állítható elő a következő vegyület:

(R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(etoxikarbonil-acetil)-1,3-tiazolidin, olvadáspont 64–66 °C.

2. példa

107 g kálium-hidrogén-karbonát 200 ml vízben felvett oldatát intenzív kevertetés közben 200 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin 21 ml etil-acetátban felvett oldatához adagoljuk 0–5 °C hőmérsékleten, majd 1 óra alatt 97,2 ml metil-malonil-kloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertetjük, majd a szerves fázist elválasztjuk, 2 n kénsavval mossuk, majd 200 ml térfogatra bepároljuk. A kristályos maradékot szűrjük, vákuumban szárítjuk (40 °C, 2 kPa), és így 256 g (R,S)-2-(metoxi-fenoxi-metil)-3-(metoxikarbonil-acetil)-1,3-tiazolidint kapunk, olvadáspont 84–85 °C.

3. példa

1,28 ml etil-malonil-klorid 6 ml etil-acetátban felvett oldatát kevertetés közben 0 °C hőmérsékleten 5,8 g (+)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidinium-D-O,O'-dibenzoil-tartarát 40 ml etil-acetátban felvett szuszpenziójához adagoljuk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül kevertetjük, majd a keletkező tiszta oldatot 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük, és további 15 percen keresztül kevertetjük. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, az olajos maradékot 50 g szilícium-dioxidon hexán/etil-acetát 2 : 1 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így (+)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-

(etoxikarbonil-acetil)-1,3-tiazolidint (1,5 g) kapunk, olvadáspont 62–64 °C, $[\alpha]_D = +74,3^\circ$ (C = 2,8 tömeg%, EtOH), s melléktermékként 80 g megfelelő malondiamidot.

4. példa

A 3. példában leírt módon (–)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin-L-O,O'-dibenzoil-tartarátból (–)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(etoxikarbonil-acetil)-1,3-tiazolidint kapunk, olvadáspont 64–65 °C, $(\alpha)_D = -78^\circ$ (C = 2,2 tömeg%, EtOH).

5. példa

10 ml malonil-klorid 10 ml etil-acetátban felvett oldatát intenzív kevertetés közben 0–10 °C hőmérsékleten 40 perc alatt hozzáadjuk 22 g kálium-karbonát 25 ml vízben és (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin 200 ml etil-acetátban felvett oldatához, majd 1 óra elteltével 25 ml 1 n nátrium-hidroxidot és 100 ml vizet adunk az elegyhez, és további 30 percen keresztül kevertetjük. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 0,5 n nátrium-hidroxiddal extraháljuk, majd eldobjuk. Az egyesített lúgos vizes fázisokat 37 tömeg%-os sósavval pH = 2 értékre állítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat kétszer 25 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, kis térfogatra bepároljuk, és a maradékot szűrjük. Így (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(karboxi-acetil)-1,3-tiazolidint kapunk, olvadáspont 120–122 °C.

6. példa

25 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(etoxikarbonil-acetil)-1,3-tiazolidin és 75 ml 1 n nátrium-hidroxid 250 ml etanolban felvett elegyét 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, amelynek során a tiszta oldatból kristályos csapadék válik le. A szuszpenziót 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és további 1 órán keresztül kevertetjük. A kristályos csapadékot szűrjük és szárítjuk. Így 20,5 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(karboxi-acetil)-1,3-tiazolidin-nátrium-sót kapunk, olvadáspont 78–81 °C.

A leszárt folyadékot bepároljuk, és 2 n kénsavval pH = 4,2 értékre állítjuk. Így 4,2 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(karboxi-acetil)-tiazolidint kapunk.

7. példa

A következő vegyületeket 2-szubsztituált tiazolidin malonil-kloriddal végzett acilezésével és hidrolízisével (az 5. példa szerint), illetve észter elszappanosításával (a 6. példa szerint) állítjuk elő az 1., 2. és 3. példa szerint előállított 3-(alkoxikarbonil-acetil)-tiazolidinből kiindulva:

(+)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(karboxi-acetil)-1,3-tiazolidin,
(–)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(karboxi-acetil)-1,3-tiazolidin.

8. példa

0,3 ml tömeg%-os kénsavat adagolunk 3 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(karboxi-acetil)-1,3-tiazo-

lidin 30 ml 2-propanolban felvett oldatához. A reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolytatás közben forraljuk, majd kis térfogatra bepároljuk, és a maradékot víz/etil-acetát eleggyel kirázzuk. A szerves fázist vízzel, 5 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilícium-dioxidon hexán/etil-acetát 2 : 1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 2 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(izopropiloxikarbonil-acetil)-1,3-tiazolidint kapunk.

9. példa

3,46 g diciklohexil-karbodiimidet adunk 1,63 ml β -piridil-metilamin és 5 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(karboxi-acetil)-1,3-tiazolidin 50 ml vízmentes diklór-etánban felvett oldatához. A reakcióelegyet 2 órán keresztül kevertetjük, majd az N,N-diciklohexil-karbamidot kiszűrjük. A maradékot kétszer 10 ml 5 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, kétszer 10 ml vízzel, és háromszor 25 ml 4 n kénsavval mossuk, és a szerves fázist eldobjuk. Az egyesített savas vizes extraktumot 20 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldattal pH = 8,5 értékre állítjuk, és háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Olajos maradék formájában 5,6 g (R,S)-3-[N-(β -piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidint kapunk.

Olvadáspont: 92–93 °C.

IR (nujol): 1635–1660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)

$\text{UV}_{\text{max}} = 262 \text{ E}_1 \% \text{ cm } 103,2$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,98\text{--}3,48$ (2H, m) $-\text{CH}_2-\text{S}-$, 3,78 (3H, s) $-\text{O}-\text{CH}_3$, 4,5 (2H, m) $-\text{CH}_2-\text{NH}$, 5,45–5,65 (1H, m) $-\text{S}-\text{CH}-\text{N}-$, 6,85 (4H, m) CH-aromás, 7,20 (1H, m) CH-pir(5'), 7,60 (1H, m) CH-pir(4'), 8,35 (1H, t) NH , 8,50 (1H, m) CH-pir(2', 6') ppm.

Elemanalízis:

számított: C 59,83% H 5,77% N 10,47% S 7,99%
talált: C 59,73% H 5,73% N 10,41% S 8,04%.

4,73 g fenti vegyületet 40 ml etil-acetátban oldunk, hozzáadjuk 1,37 g fumársav 14 ml metanolban felvett oldatát, szűrjük, 150 ml dietil-éterrel hígítjuk, és 2 órán keresztül 0–5 °C hőmérsékletre hűtjük. Így (R,S)-3-[N-(β -piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin-hemifumarátot kapunk.

Olvadáspont: 112–115,2 °C.

IR (nujol) 1633, 1673 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO } 5 : 1$): $\delta = 3,9$ (3H, s) $-\text{O}-\text{CH}_3$, 4,6 (2H, d) $-\text{CH}_2-\text{pir}$, 5,65 (1H, m) $-\text{S}-\text{CH}-\text{N}-$, 6,9 (1H, s) $\text{HOOC}-\text{HC}=\text{CH}-\text{COOH}$,

7 (4H, m) CH aromás, 7,3 (1H, dd) CH-pir(4'), 7,8 (1H, d) CH-pir(5'), 8,3–8,7 (2H, m) CH-pir(2', 6'), 9,6 (1H, s) $-\text{COOH}$ ppm.

$\text{UV}_{\text{max}} = 261 \text{ E}_1 \% \text{ cm } 90,993$,

267 $\text{E}_1 \% \text{ cm } 87,267$.

Elemanalízis:

számított: C 57,50% H 5,48% N 9,14% S 6,98%
talált: C 57,22% H 5,43% N 9,10% S 6,85%

A fenti eljárással analóg módon a megfelelő 3-(karboxi-acetil)-1,3-tiazolidinből kiindulva állíthatók elő a következő vegyületek:

(+)-3-[N-(β -piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin,

(-)-3-[N-(β -piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin.

A fenti eljárással analóg módon, de β -piridil-metilamin helyett α -piridil-metil-amint- vagy gamma-piridil-metil-amint alkalmazva állíthatók elő a következő vegyületek:

(R,S)-3-[N-(α -piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin

Olvadáspont: 105–107 °C.

IR (nujol) 1628, 1655 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, amid).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , J = Hz): $\delta = 2,95\text{--}3,15$

(2H, m) $-\text{CH}_2-\text{S}$, 3,35–3,70 (2H, m) $-\text{CH}_2-\text{CO}$, 3,80 (3H, s) $-\text{O}-\text{CH}_3$, 3,90–4,35 (4H, m)

$-\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CH}_2\text{O}$, 5,50–5,70 (1H, m)

$-\text{S}-\text{CH}-\text{N}-$, 6,80 (4H, m) CH-aromás, 7,15–7,65 (3H, m) CH-pir(3', 4', 5'), 8,4–8,6

(2H, m), $\text{NH} + \text{pir}(6')$ ppm.

Elemanalízis:

számított: C 59,83% H 5,77% N 10,47% S 7,99%
talált: C 59,83% H 5,80% N 10,35% S 7,53%

(R,S)-3-[N-(gamma-piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin-hidroklorid

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,60$ (3H, s) $\text{CH}_3\text{O}-$,

4,45 (2H, m) $-\text{CH}_2\text{NH}$, 5,35 (1H, m)

$-\text{S}-\text{CH}-\text{N}-$, 6,50 (4H, m) CH-aromás, 7,53 (2H, d) CH-pir(3', 5'), 8,25 (2H, d) CH-pir(2',

6'), 8,70 (1H, m) NH ppm.

Elemanalízis:

számított: C 52,57% H 5,96% N 9,20%
S 7,02% Cl 7,76%

talált: C 52,40% H 6,23% N 8,71%
S 6,31% Cl 7,76%

(+)-3-[N-(gamma-piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin-hidroklorid

Olvadáspont: 196–198 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +82$ (C = 2,2, MeOH).
 (–)-3-[N-(gamma-piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin-hidroklorid

Olvadáspont: 196–198 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -79$ (C = 2,1, MeOH).

(+)-3-[N-(gamma-piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin

Olvadáspont: 124–126 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +84$ (C = 2,2, MeOH).

(–)-3-[N-(gamma-piridil-metil)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin

Olvadáspont: 124–126 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -85$ (C = 2,2, MeOH).

10. példa

5,34 g diciklohexil-karbodiimidet adunk 2,82 g 4-metil-piperazin és 8 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(karboxi-acetil)-1,3-tiazolidin 80 ml száraz etil-acetátban felvett oldatához. A reakcióelegyet 3 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten melegítjük, majd lehűlés után az N,N-diciklohexil-karbamidot kiszűrjük. A leszűrt szerves fázist 2 n kénsavval többször mossuk, majd eldobjuk. Az egyesített savas vizes extraktumot pH = 9 értékre állítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, és a szokásos módon feldolgozzuk. Így 7 g (R,S)-3-[(4-metil-piperazin-1-il)-karbonil-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidint kapunk.

Olvadáspont: 74–77 °C.

IR (nujol) 1630–1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, amid)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,20$ (7H, m)

–CH₂–N(CH₃)–CH₂–, 2,80 (2H, m) –CH₂S,
 3,13–3,53 (6H, m) –CH₂–N–CO + –CH₂–CO,
 3,60 (3H, s) –O–CH₃, 3,65–4,10 (4H, m)
 –CH₂O+CH₂N–CO, 5,40 (1H, m) –S–CH–N–,
 6,55 (4H, m) aromás CH ppm.

Elemanalízis:

számított: C 57,99% H 6,92% N 10,68% S 8,15%

talált: C 58,04% H 6,93% N 10,61% S 8,17%.

(+)-3-[(4-metil-piperazin-1-il)-karbonil-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin

Olvadáspont: 86–88 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +69$ (C = 2,4, MeOH).

(–)-3-[(4-metil-piperazin-1-il)-karbonil-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin

Olvadáspont: 85–87 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -68$ (C = 2,1, MeOH).

A fentivel analóg módon a megfelelő 3-karboxi-acetil-1,3-tiazolidin-származékból kiindulva a megfelelő aminnal állíthatók elő a következő vegyületek: (R,S)-3-[(4-benzil-piperazin-1-il)-karbonil-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin-hidroklorid (higroszkópikus kristály)

IR (nujol) 1630, 1660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, amid)

$^1\text{H-MNR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,60$ (3H, s) –O–CH₃,

5

5,30 (1H, m) –S–CH–N–, 6,65 (4H, m) CH-aromás, 7,15 (5H, m) CH-fenil ppm.

Elemanalízis:

számított: C 57,29% H 6,54% N 8,02%

10

S 6,12% Cl 6,77%

talált: C 56,61% H 6,52% N 7,59%

S 6,01% Cl 7,35%.

11. példa

5 ml diketént csepegtetünk kevertetés közben 4,5 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin 50 ml acetonban felvett oldatához 0 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet 1 órán keresztül ezen a hőmérsékleten, majd 2 órán keresztül 15–18 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 10 ml 5 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal hígítjuk, az aceton feleslegét vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot víz/etil-acetát 20 : 60 eleggyel kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, 0,5 n kénsavval mossuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és az olajos maradékot (6 g) 100 g szilícium-dioxidon hexán/etil-acetát 2 : 1 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 4,2 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(3-oxo-butil)-1,3-tiazolidint kapunk, olvadáspont 61–63 °C (etil-éterből).

12. példa

1 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(etoxikarbonil-acetil)-1,3-tiazolidin 8 ml 33 tömeg%-os, etanolos metil-amin-oldatban felvett oldatát 6 órán keresztül 35–40 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehűlés után 20 ml 30 tömeg%-os nátrium-dihidrogén-foszfát-oldattal hígítjuk, kétszer 15 ml diklór-etánnal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 2 n kénsavval, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után a maradékot etil-acetátból kristályosítva 0,8 g (R,S)-3-(N-metil-karboxamido-acetil)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidint kapunk, olvadáspont 136–138 °C.

IR (nujol) 1628 cm^{-1} , 1656 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, amid)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$): $\delta = 2,75$

50

(3H, d) CH₃–NH, 2,95–3,70 (4H, m+s),

–CH₂CO+CH₂–S, 3,75–4,40 (7H, m+s)

CH₂–O+CH₂–N+CH₃–O, 5,65 (1H, m)

55

–S–CH–N–, 6,95 (4H, m) CH-aromás, 7,95

(1H, m) N-H ppm.

60

$\text{UV}_{\text{max}} = 275$; $E_1\%$ $\text{cm} = 80$

Elemenálízis:

számított: C 55,54% H 6,21% N 8,64% S 9,88%
talált: C 55,64% H 6,20% N 8,65% S 9,86%.

13. példa

10,3 ml β -(diethyl-amino)-etil-amin és 5 g (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(etoxikarbonil-acetil)-1,3-tiazolidin 50 ml etanolban felvett oldatát 48 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot etil-acetát/vizes kénsav eleggyel kirázzuk. A szerves fázist eldobjuk, a savas vizes fázist pH = 8,5 értékre állítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot a szokásos módon feldolgozzuk, szárazra pároljuk, és a maradékot etil-éterből kristályosítjuk. Így 2,1 g (R,S)-3-[N-(β -diethylamino-ethyl)-karboxamido-acetil]-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidint kapunk, olvadáspont 63–66 °C.

IR (nujol) 1645, 1661 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, amid)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3 , $J = \text{Hz}$): $\delta = 1,1$ (6H, $J = 15$) CH_3CH_2- , 2,6 (6H, t+q, $J = 15$)

$-\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{CH}_2\text{Net}_2$, 2,93–3,55 (6H, m)

$\text{CH}_2\text{CO} + \text{CH}_2\text{NH} + \text{CH}_2-\text{S}$, 3,65–4,45 (7H m+s)

$\text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{NCO} + \text{OCH}_3$, 5,6 (1H, m)

S-CH-N,

6,8 (4H, m) CH-aromás, 7,75 (1H, m) NH ppm.

Elemenálízis:

számított: C 58,65% H 7,63% N 10,26% S 7,83%
talált: C 58,64% H 7,69% N 10,22% S 7,83%.

A. példa

400–450 g testtömegű hím tengerimalacokat etil-karbammiddal (i. p.) és pankunorium-bromiddal (i.v.) elaltatunk. A légcsőbe csövet vezetünk, és a tüdőt állandó térfogattal levegőztetjük Rodent respirátor típusú készülékkel (Basile 7025). A tüdőfeltöltési nyomás (PIP) méréséhez a légcsőbe bevezetett vezeték elágazását Bell and Howell típusú nyomáscsökkentőn (P 17570 számú modell) keresztül Beckmann típusú dinográfhoz (R 611 modell) csatlakoztatjuk. A jobb nyaki vénába katétert vezetünk a vegyszer és a hatóanyag i.v. adagolásához. A farmakológiai vizsgálatot a vegyi anyag, például 2,5–10 ml/kg acetyl-kolin adagolásával indítjuk, és így reverzibilis hörgőösszeszűkület váltunk ki, amelyet a PIP-érték növekedése alapján ellenőrzünk. Ezt a növekedést detektáljuk, és a vegyi anyaggal kiváltott válasz alapértékeként alkalmazzuk.

Az állatot ezután 10 percen keresztül közvetlenül belélegzett dohányfüstnek tesszük ki, majd a fent alkalmazott dózisban ismét vegyszerrel ingereljük. Az ismételt ingerlés fokozott hörgőösszeszűkület vált ki, és a légutak hiperreaktivitását a PIP-növe-

kedés különbségében fejezzük ki. A vegyi ingerlést addig ismételjük (2–3 óra a dohányfüstös kezelés után), míg reprodukálható hiperreaktív választ kapunk.

A kísérlet befejezése és/vagy a kívánt idő eltelté után az állatokat elválasztjuk, és a bronchoalveoláris tartalmat átöblítéssel vizsgáljuk. Ehhez háromszor 10 ml, légcsővel fiziológiás lúgoldatot fecskendezünk be. Ezeket a BAL-folyadékokat egyesítjük, 15 percen keresztül 150 g értéken centrifugáljuk, a kapott pelletet 1 ml fiziológiás sóoldatban szuszpendáljuk, és a teljes sejtszámot Burcher-kamerában megszámloljuk.

A különböző sejtek megszámlolásához a centrifugált készítményt Diff-Quick festékkel színezzük, és minden mintában legalább 300 sejtet számolunk. Az epiteliális sejtek, eozinofil sejtek, neutrofil sejtek, limfociták és makrofágok számát százalékban fejezzük ki.

A vizsgált hatóanyagot i.v., orális, szubkután vagy intramuszkuláris adagolással a dohányfüstös kezelés előtt különböző időkben adagoljuk. A hatóanyag hatékony, ha közel teljesen megakadályozza a fokozott PIP-növekedést és normalizálja a BAL-sejt citológiai összetételét.

A kontroll állatoknál (vagyis hatóanyag-kezelés nélkül) mintegy 150–200%-os PIP-növekedés érhető el a vegyi ingerlés után.

Referenciaanyagként 6 α -metil-prednizolon-21-hemiszekuinát-nátriumsót (6 MPHE, i.m. adagolás 7 órával a dohányfüst-kezelés előtt), nátrium-dikromoglikátot (DSCG, i.m. adagolás 2 órával a dohányfüst-kezelés előtt) és salbutamolt (i.v., 20 perccel a dohányfüst-kezelés előtt) alkalmazunk. A referenciaanyagokkal dózisfüggő válaszgörbét veszünk fel. A mérési eredményeket a 4. táblázat tartalmazza, ahol a hiperreaktív viselkedés gátlását százalékban fejezzük ki. 50% gátlás azt jelenti, hogy a kezelt állat PIP-növekedése a kontrollállat PIP-növekedésének 50%-a.

4. táblázat

6 MPHE		DSCG		salbutamol	
dózis (mg/kg)	hatás (%)	dózis (mg/kg)	hatás (%)	dózis (mg/kg)	hatás (%)
50	100	100	100		
25	85	50	64	5	90
10	65	25	27		

Az (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(etoxi-karbonil-acetil)-1,3-tiazolidin 2 órával a dohányfüstös kezelés előtt különböző módon adagolva hatékonyan csökkenti a PIP-növekedést. A mérési eredményeket a fenti vegyülettel és további (I) általános képletű hatóanyaggal az 5. táblázatban foglaljuk össze.

5. táblázat

Hatóanyag	Dózis mg/kg	Adagolás	Hatás (%)
1	60	o. s.	96
	10	i. m.	95
	1	i. v.	100
2	1	i. v.	90
	60	o. s.	30
3	5	i. v.	100

1) (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(etoxi-karbo-
nil-acetil)-1,3-tiazolidin;

2) (R,S)-2-(2-metoxi-fenoxi-metil)-3-(karboxi-ace-
til)-1,3-tiazolidin;

3) 3-(N-piridilmetil-karboxamido-acetil)-2-(2-met-
oxi-fenoxi-metil)-1,3-tiazolidin.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 1,3-tiazolidin-származékok, farmakológiailag alkalmazható sóik és szolvátjaik előállítására, a képletben

R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése oxigénatom,

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport, hidroxilcsoport, 1–4 szénatomos alkil-amino-csoport, alkilrészeiben 1–4 szénatomos alkil-amino-alkil-amino- vagy dialkil-amino-alkil-amino-csoport, alkilrészeiben 1–4 szénatomos 4-alkil-piperazino-csoport, 4-benzil-piperazino-csoport vagy alkilrészeiben 1–4 szénatomos α-, β- vagy gamma-piridil-alkil-amino-csoport, *azzal jellemezve*, hogy valamely

(II) általános képletű vegyületet, a képletben

R és X jelentése a tárgyi körben megadott,

valamely (III) általános képletű savval vagy annak aktív származékával, előnyösen kloridjával, vagy dikkéttel reagáltatjuk, a képletben

5 R₁ jelentése valamely R₁ jelentésében megadott csoport vagy valamely R₁ jelentésében megadott csoporttal alakítható csoport, előnyösen klóratom, majd a kapott vegyületet kívánt esetben egy vagy több alábbi lépéssel átalakítjuk:

10 a) ha R₁ jelentése valamely R₁ jelentésébe eső csoporttal alakítható csoport, ezt – előnyösen hidrolízissel – R₁ jelentésébe eső csoporttal alakítjuk,

b) valamely R₁ jelentésébe eső csoportot más, R₁ jelentésébe eső csoporttal alakítunk, így egy észtert amiddá vagy savvá, egy savat amiddá vagy észterré,

15 c) a kapott vegyületet sóvá és/vagy szolváttá alakítjuk,

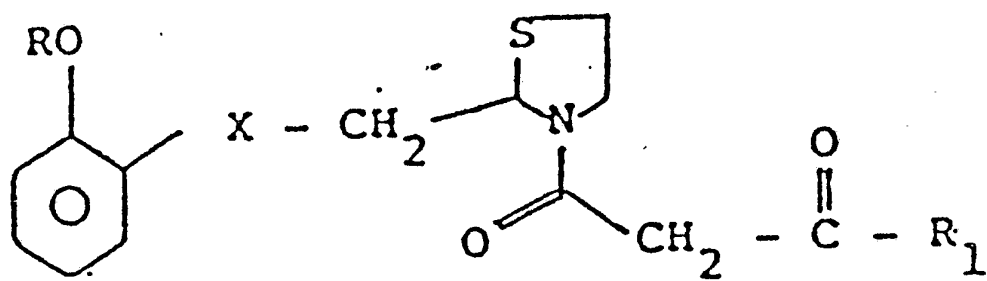
d) a sztereoizomereket szétválasztjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás R helyén metilcsoportot tartalmazó vegyületek előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

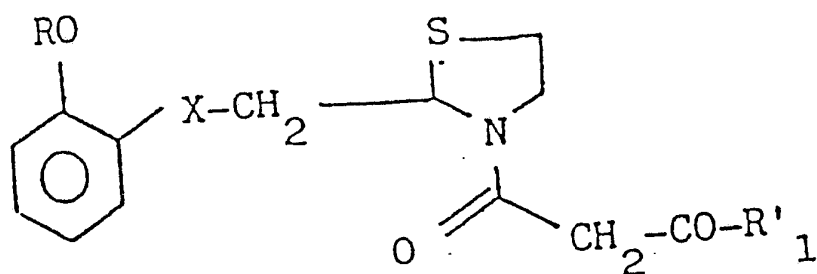
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás R₁ helyén metilcsoportot, etoxycsoportot, hidroxilcsoportot, dietil-amino-etil-amino-csoportot, 4-metil-piperazino-csoportot, vagy (β-piridil)-metil-amino-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás R₁ helyén metilcsoportot tartalmazó vegyületek előállítására *azzal jellemezve*, hogy a CH₃-CO-CH₂-CO₂H képletű sav aktív származékaként diketént alkalmazzuk.

5. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására *azzal jellemezve*, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű 1,3-tiazolidin-származékot vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját vagy szolvátját, a képletben R, X és R₁ az 1. igénypontban megadott jelentésű, gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal keverjük össze, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



(I)



(Ia)

