

Nátrium-hidrogén cserélő 1-típusú inhibitor hatású

vegyület^{ei} etanolátjai, eljárás az előállításukra
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

NHE-1 inhibitor hatású

A találmány N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-etanolát, -monoetanolát és -mezilát sójára, valamint ezek kristályos formáira, a vegyületek előállítási eljárására, valamint a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek NHE-1 inhibitor hatásúak.

TR

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

FR

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Nátrium-hidrogén cserélő 1-típusú inhibitor hatású**vegyület^ű etanolátjai**, eljárás az előállításukra
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány a nátrium-hidrogén cserélő 1 típusú (sodium-hydrogen exchanger type 1 (NHE-1)) inhibitor hatású N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin új etanolátjaira, az etanolátok új kristályos formáira, az etanolátok előállítási eljárására, valamint az etanolátok alkalmazására és az etanolátok felhasználásával NHE-1 inhibitor mezilát só előállítására vonatkozik.

A nátrium-hidrogén cserélő 1 típusú NHE-1 inhibitor az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin alkalmas myocardiális ischemiás sérülések megelőzésére és kezelésére. A myocardiális ischemiás sérülés járóbetegknél, valamint műtét körüli betegekknél fordulhat elő és hirtelen halálhoz, myocardiális infarktushoz vagy vértolulósos szív szélhűdéshez vezethet. Úgy gondolják, hogy az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidinnal végzett kezelések életmentőek, csökkentik a kórházi ápolás idejét, javítják az élet minőségét és csökkentik a nagy rizikójú betegek általános kezelési költségeit.

A WO 99/43663A1 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben különböző NHE-1 inhibitorokat ismertetnek, beleértve



az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-
-guanidint is.

Szükség van továbbra is a műtét körüli myocardiális ische-
mia kezelésére alkalmas vegyületek és az ilyen vegyületek kü-
lönböző formáinak folyamatos kutatására.

A fentiek alapján a találmányunk N-(5-ciklopropil-1-
-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin etanolátjára vo-
natkozik.

A találmány vonatkozik továbbá az N-(5-ciklopropil-1-
-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetano-
látjára.

A találmány vonatkozik továbbá az N-(5-ciklopropil-1-
-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátra,
amelynek röntgen-pordiffraktogrammján jellemző csúcsok van-
nak két teta értékben kifejezve a következő értékeknél: 7,07,
8,60, 14,18, 18,93, 21,34 és 28,541, előnyösen a következő ér-
tékeknél: 16,49, 16,92, 20,70, 23,49, 26,00 és 29,04.

A találmány vonatkozik továbbá az N-(5-ciklopropil-1-
-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátra.

A találmány vonatkozik továbbá az N-(5-ciklopropil-1-
-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátra,
amelynek röntgen-pordiffraktogrammján jellemző csúcsok van-
nak két teta értékben kifejezve a következő értékeknél: 7,02,
16,44, 18,87, 21,25 és 26,32, előnyösen a következő értékek-
nél: 8,55, 12,31, 14,11, 16,91, 23,44, 24,88 és 25,22.

A találmány vonatkozik továbbá az N-(5-ciklopropil-1-
kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát elő-
állítására is, amelynél

N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-
-guanidint feloldunk etanolban a vegyület etanolban való telítettségi koncentrációja körüli koncentrációban, és

a kapott oldatból kikristályosítjuk az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot.

A találmány vonatkozik továbbá az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát előállítási eljárására is, amelynél

az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidint feloldjuk etanolban a vegyület etanolban való telítettségi koncentrációja körüli koncentrációban,

a kapott oldatból kikristályosítjuk az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot, és

az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot szárítjuk olyan körülmények között, amelyeknél N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát alakul ki.

A találmány vonatkozik továbbá az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát vagy ilyen vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény ischémiából vagy hypoxiából eredő szövetkárosodás megelőzésénél vagy csökkentésénél történő alkalmazásra is.

A találmány vonatkozik továbbá az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát vagy ilyen vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény ischémiából vagy hypoxiából eredő szövetkárosodás megelőzésénél vagy csökkentésénél történő alkalmazásra, amely N-(5-



-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin monoteanolátra jellemző, hogy a röntgen-pordiffraktogramja csúcsokat mutat két teta értékben kifejezve a következő értékekenél: 7,07, 8,60, 14,18, 18,93, 21,34 és 28,54.

A találmány vonatkozik továbbá az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát vagy ilyen vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény ischemiából vagy hypoxiából eredő szövetkárosodások megelőzésénél vagy csökkentésénél történő alkalmazásra.

A találmány vonatkozik továbbá az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát vagy ilyen vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény ischemiából vagy hypoxiából eredő szövetkárosodások megelőzésénél vagy csökkentésénél történő alkalmazásra, amely N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátra jellemző, hogy a röntgen-pordiffraktogramja jellemző csúcsokat mutat két teta értékben kifejezve a következő értékekenél: 7,02, 16,44, 18,87, 21,25 és 26,32.

A találmány vonatkozik továbbá a hatóanyagként N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy vivőanyaggal együtt tartalmazó gyógyszerkészítményekre.

A találmány vonatkozik továbbá gyógyszerkészítményekre, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy vivőanyaggal együtt N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot tartalmaznak, amelyre jellemző, hogy a röntgen-prodiffraktogramja jellem-



ző csúcsokat mutat két teta értékben kifejezve a következő értékeknél: 7,07, 8,60, 14,18, 18,93, 21,34 és 28,54.

A találmány vonatkozik továbbá gyógyszerkészítményekre, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy vivőanyaggal együtt N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátot tartalmaznak.

A találmány vonatkozik továbbá gyógyszerkészítményekre, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy vivőanyaggal együtt N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátot tartalmaznak, amelyre jellemző, hogy a röntgen-prodiffraktogrammja csúcsokat mutat két teta értékben kifejezve a következő értékekénél: 7,02, 16,44, 18,87, 21,25 és 26,3.

A találmány vonatkozik továbbá N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilát előállítására is, amelynél N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot vagy N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátot egy aprotikus oldószerben, előnyösen tetrahidrofuránban feloldunk metánszulfonsav jelenlétében 40-80°C-on, előnyösen 50-60°C-on.

A találmány vonatkozik továbbá gyógyszerkészítmények előállítására, amelynél a találmány szerinti eljárással N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilátot állítunk elő, majd a kapott N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilátot gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy vivőanyaggal keverjük el.



A találmány vonatkozik továbbá az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilát vagy ilyen vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény ischemiából vagy hypoxiából eredő szövetkárosodások kezelésénél vagy megelőzésénél történő alkalmazásra is.

A találmány vonatkozik továbbá a találmány szerinti eljárással előállított N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilátot és gyógyszerészetileg elfogadható hordozót, hígítóanyagot vagy vivőanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

A találmány szerinti N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanol előállítására vonatkozó eljárás egy előnyös kiviteli formájánál a kristályosítást úgy végezzük, hogy az említett oldatot hűtjük olyan hőmérsékletre, amely elegendő a kristályosításhoz, még előnyösebben, az említett hűtést fokozatosan végezzük legalább 2 órán át. Az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát találmány szerinti előállítási eljárásának egy másik előnyös kiviteli formájánál a kristályosítást az etanol elpárologtatásával végezzük és az etanolt olyan mennyiségben párologtatjuk el, amely hatásos a kristályosításhoz.

A találmány szerinti N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanol előállítására vonatkozó eljárás egy előnyös kiviteli formájánál az említett szárítást vákuumban végezzük. Egy másik előnyös kiviteli formánál az említett szárítást előnyösen 40-45°C-on végezzük. Egy további előnyös kiviteli formánál a szárításnál melegítést és vákuumot alkalmazunk, a melegítést előnyösen 40-45°C-on végezzük és a

vákuum 15 Hgmm vagy ennél kisebb érték. Egy további előnyös kiviteli formánál az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát szárítását legalább 5 órán át végezzük. Egy további előnyös kiviteli formánál a kristályosítást az oldat olyan hőmérsékletre való hűtésével végezzük, amelynél megfelelő kristályosodás megy végbe. Egy további előnyös kiviteli formánál a kristályosítást olyan mennyiségű etanol eltávolításával végezzük, amelynél hatásos kristályosodás megy végbe.

A találmány értelmében a "hemietanolát" kifejezés olyan kristályos N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidinre vonatkozik, amely kb. 0,4-0,6 molekula etanolt tartalmaz 1 molekula N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidinre számolva a kristályszerkezetben belül.

A találmány értelmében a "monoetanolát" kifejezés olyan kristályos N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidint jelent, amely kb. 0,9-1,1 molekula etanolt tartalmaz 1 molekula N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidinre számolva a kristályos szerkezetben belül.

A "telítettség pont" kifejezés azt a koncentrációt jelenti, amelynél az oldat olyan mennyiségű oldott anyagot tartalmaz, amelynél több anyag a meglévő körülmények között (például hőmérséklet, pH, nyomás) már nem tud az oldatban feloldódni.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy bizonyos találmány szerinti vegyületek egy vagy több olyan atomot tartalmazhatnak, amelyek adott sztereokémiai vagy geometriai kon-

figurációjúak lehetnek és így sztereoizomerek és konfigurációs izomerek alakulnak ki. Az összes ilyen izomer és az izomerek keveréke az oltalmi körbe tartozik. A szakterületen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát, N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát és N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilát különböző tautomer formákban is előfordulhat. Az összes ilyen tautomer forma a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az 1. ábrán bemutatjuk a találmány szerinti eljárással az 5. példában bemutatott N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát kristályos formájának jellemző röntgen-prodiffraktogramját.

A 2. ábrán bemutatjuk a találmány szerinti eljárással a 6. példában előállított N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát kristályos formájának jellemző röntgen-prodiffraktogramját.

Az 1. reakcióvázlaton bemutatjuk az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin etanolát előállítási eljárását. Ezt és más egyéb előállítási módszereket is a kísérleti részben mutatunk be részletesebben.

Az 1. reakcióvázlat szerint (II) képletű vegyületet reagáltatunk (III) képletű vegyülettel, így nyerjük a (IV) képletű vegyületet. A (IV) képletű vegyületet (V) képletű vegyülettel ciklizáljuk, így nyerjük a (VI) képletű észtert. Ezt az észter vegyületet hidrolizáljuk, így nyerjük a (VII) képletű savat, ezt tionil-kloriddal kezeljük, így nyerjük a (VIII) képletű sav-

-kloridot. A (VIII) képletű vegyületet ezután guanidinnel reagáltatjuk, így nyerjük a (IX) képletű NHE-1 inhibitort, az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidint.

Az (I) képletű N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot úgy állíthatjuk elő, hogy az NHE-1 inhibitort etanolban oldjuk, majd a vegyületet az oldatból kikristályosítjuk. Az etanolos oldatból kikristályosodó vegyület N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát.

A kristályosítást a szakterületen ismert módszerekkel végezzük. Így például a monoetanolát kristályosítását végezhetjük az etanolos oldat megfelelő hűtésével, amikor is a vegyület az oldatból kikristályosodik. A monoetanolátot az etanolos oldatból úgy is kikristályosíthatjuk, hogy elegendő etanolt párologtatunk el és így a vegyület az oldatból kikristályosodik. Az etanol elpárologtatását végezhetjük az etanolos oldat melegítésével, előnyösen a forráspontig történő melegítéssel. Eljárhatunk úgy is, hogy vákuumot alkalmazunk vagy vákuumot és melegítést alkalmazunk a megfelelő párologtatás biztosítására.

Előnyös, ha az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin koncentrációja az oldatban a telítettségi érték körüli koncentráció. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a telítettségi pont függ az oldat hőmérsékletétől és függhet más faktoroktól is, így például az oldat pH-jától, az oldatban lévő egyéb anyagoktól és/vagy a környezeti barometrikus nyomástól.

A szakterületen jártas szakember számára nyilvánvaló továbbá, hogy függetlenül az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-

pirazol-4-karbonil)-guanidin etanolos oldatban való kezdeti koncentrációjától, az etanolos oldatból történő monoetanol átkristályosításával olyan keverék alakul ki, amelyben az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin koncentrációja az etanolos oldatban való telítettségi pont közelében van. Így például, ha a kristályosítást az oldat hűtésével végezzük, a telítettségi pontot megközelítjük, amikor az oldatot hűtjük. Ha a kristályosítást az etanol elpárologtatásával végezzük, közeledünk a telítettségi ponthoz, amint az etanolt kezdjük az oldatból eltávolítani.

Egy előnyös kiviteli formánál az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidint forrásban lévő etanolban oldjuk, és a kapott etanolból kristályosítjuk ki a monoetanolátot. A szakember számára nyilvánvaló, hogy az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin etanollal készített oldatának a forráspontja különböző faktoroktól függhet, így például a környezeti barometrikus nyomástól, valamint az oldatban N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin koncentrációjától.

Egy másik előnyös kiviteli formánál az etanolos oldatból a monoetanolátot az oldat fokozatos hűtésével kristályosítjuk ki, előnyösen szobahőmérsékletre végezzük a hűtést és előnyösen legalább 0,5 órán át, még előnyösebben legalább 1 órán át, különösen előnyösen legalább 2 órán át és még előnyösebben legalább 4 órán át végezzük a hűtést.

Nagy etanolát kristályokat előállíthatunk úgy, hogy az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidint forrásban lévő etanolban oldjuk, majd fokozatosan hűtjük az



oldatot a fentiek szerint, így nagy, fehér színű monoetanolát kristályokat nyerünk. Ezen eljárással előállított kristályok egy-kristályának röntgen analízisével igazoltuk a monoetanolátot, amelynél 1:1 az arány az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin molekula és az etanol molekula között. Az etanol elhelyezkedése azonban a szerkezeten belül rendezetlen.

Egy további előnyös kiviteli formánál a monoetanolátot úgy állítjuk elő, hogy előállítjuk az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidint oly módon, hogy guanidint az 5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil-klorid oldatával vagy szuszpenziójával reagáltatjuk relatíve inert oldószerben, így például tetrahidrofuránban, így nyerjük az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidint az oldószerben, majd a monoetanolátot úgy állítjuk elő, hogy a reakció oldószert elpárologtatjuk például desztillációval, majd etanolt adagolunk hozzá és tovább párologtatjuk az oldatot, így nyerjük a monoetanolátot. Többszöri etanol adagolással és elpárologtatással lényegében a tetrahidrofurán teljes eltávolítását biztosítjuk a monoetanol végső kristályosítását megelőzően.

Az előző módszerrel előállított N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát kristályos formájú, ennek röntgen-prodiffraktogramját az 1. ábrán mutatjuk be. A megfigyelt fő csúcsok két teta értékben kifejezve a következő értékeknél vannak: 7,07, 8,60, 14,18, 18,93, 21,34 és 28,54. További fő csúcsokat figyeltünk meg a következő két teta értékeknél is: 16,49, 16,92, 20,70, 23,49, 26,00 és 29,04.



Az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátot úgy állítjuk elő, hogy a monoetanolátot melegítés és/vagy vákuum alkalmazásával szárítjuk. Meg kell jegyezni, hogy a monoetanolát szobahőmérsékleten nitrogéngázáramban végzett szárítása nem elegendő észrevehető mennyiségű monoetanolát hemietanoláttá való alakításához. Így a szárítási körülmények megfelelően erőteljesek kell, hogy legyenek a kívánt átalakulás érdekében.

A hemietanolát egyik előnyös előállítási módjánál az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot vákuumban kb. 40-45°C-on kezeljük 15 Hgmm értéknél, előnyösen legalább 2 órán át, még előnyösebben legalább 5 órán át, különösen előnyösen legalább 10 órán át, így nyerjük a N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátot.

A hemietanolát egy további előnyös előállítási módozatánál N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot állítunk elő úgy, hogy guanidint 5-ciklorpopil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil-kloriddal - amelyet tetrahidrofuránban szuszpendáltunk - reagáltatjuk, így nyerjük az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidint tetrahidrofuránban. Az oldatból ezután a tetrahidrofuránt desztillációval eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot etanolban oldjuk, majd az etanolt ledesztilláljuk. Többszöri etanol adagolással és desztillációval lényegében a monoetanolát végső kristályosítását megelőzően. A monoetanolátot ezután vákuumban kb. 40-45°C-on kb. 15



Hgmm értéknél előnyösen legalább 2 órán át, még előnyösebben legalább 5 órán át, különösen előnyösen legalább 10 órán át kezeljük, így nyerjük az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátot.

Az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát előzőekben leírt előállítási módszerével kristályos formában nyerjük, amelynek jellemző röntgen-prodiffraktogramját a 2. ábrán mutatjuk be. A diffraktogrammon fő csúcsok figyelhetők meg a következő két teta értéknél: 7,02, 16,44, 18,87, 21,25 és 26,32, további fő csúcsok láthatók a következő két teta értékeknél: 8,55, 12,31, 14,11, 16,91, 23,44, 24,88 és 25,22.

Az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilátot úgy állítjuk elő, hogy az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-metanolátot metánszulfonsavval reagáltatjuk. A mezilát sőt előállíthatjuk úgy is, hogy a metánszulfonsavat N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanoláttal reagáltatjuk. Előnyösen a monoetanolátot vagy hemietanolátot metánszulfonsavval egy aprotikus oldószerben, így például tetrahidrofuránban vagy kb. 60-90% acetonos/1-metilpirrolidin elegyben reagáltatjuk kb. 40-80°C-on.

A fentiekben leírt kiindulási anyagok és reagensek könnyen beszerezhetők vagy szakember számára ismert módon, ismert eljárásokkal előállíthatók.

A találmány szerinti vegyületek adagolását bármilyen ismert módszerrel végezhetjük, az adagolást előnyösen a kívánt szövetbe adagoljuk (például máj és/vagy szívszövetek). Ez az



adagolás lehet orális, parenterális, intraduodenális, stb. Általában a találmány szerinti vegyületeket napi egyszeri dózisban adagoljuk vagy végezhetjük az adagolást több dózisban vagy folyamatos infúzióval is.

A találmány szerinti N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-etanolátok és -mezilát só alkalmas például ischemiás/reperfúziós sérülések által okozott szövetkárosodások (például szív, agy, vese, máj, belek, vázizom, retina) megelőzésére vagy csökkentésére vagy minimalizálására, amely károsodások ischemiás események eredményei (például myocardialis infarktus). A találmány szerinti vegyületek ezért alkalmasak profilaktikusan szövetkárosodások (például myokardiális szövetek) megelőzésére betegeknél, akiknél ischemia rizikója áll fenn (például myocardialis ischemia).

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket általában orálisan vagy parenterálisan (például intravénásan, intramuszkulárisan, szubkután vagy intramedulárisan) adagoljuk. A topikális adagolás is alkalmazható olyan betegeknél, akiknél gasztrointesztinális zavarok állnak fenn, vagy ha előnyös a kezelőorvos megítélése szerint az adagolást a szövet vagy a szerv felületére végezni.

Az adagolás mennyisége és ideje természetesen függ a kezelni kívánt betegről, a betegség komolyságától, az adagolás módjától és a kezelőorvos megítélésére van bízva. Így, mivel a dózis betegről betegre változhat, a megadott dózisok csak irányadók és a kezelőorvos ezektől eltérhet a kezelés megfelelő eredménye érdekében. A befolyásoló faktorok közé tartozik



a beteg kora, a meglévő betegség jelenléte vagy más betegség jelenléte (például kardiovaszkuláris betegségek).

Így például az adagolás egyik módozatánál az adagolást közvetlen a sebészeti beavatkozás előtt végezzük (például 24 órával a műtét, például szívműtét előtt) vagy a műtėti beavatkozás alatt vagy közvetlen után (például 24 órával a műtét után) a myocardiális ischemia rizikója esetén. A vegyületeket adagolhatjuk krónikus napi adagolással is.

A találmány szerinti vegyületeket az ischemiás védelemre hatásos mennyiségben adagoljuk. Az előnyös dózis kb. 0,001-100 mg/kg/nap. Különösen előnyösen 0,01-50 mg/kg/nap.

A találmány szerinti vegyületeket általában gyógyszerkészítmények formájában adagoljuk, amely legalább egy találmány szerinti vegyületet tartalmaz gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy vivőanyaggal együtt. A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk önmagukban vagy bármilyen orális, parenterális, rektális vagy transzdermális adagolásra alkalmas dózis formában.

Az orális adagoláshoz a találmány szerinti készítmények lehetnek oldatok, szuszpenziók, tabletták, pirulák, kapszulák, porok, stb. A tabletták különböző excipienseket tartalmaznak, ilyenek például a nátrium-citrát, kalcium-karbonát vagy kálium-foszfát, továbbá alkalmazhatunk különböző dezintegránsokat, ilyenek például a keményítő, előnyösen burgonya vagy tapióka keményítő és bizonyos komplex szilikátok, továbbá alkalmazhatunk kötőanyagokat, ilyen például a poli(vinil-pirrolidon), szacharóz, zselatin vagy akácmézga. Alkalmazhatunk továbbá csúsztatóanyagokat, ilyen például a



magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát vagy talkum, ezekkel a tablettázást segítjük elő. Hasonló típusú szilárd készítményeket alkalmazhatunk töltőanyagként lágy vagy kemény zselatin kapszuláknál; előnyösek azok az anyagok, amelyek még laktózt vagy tejcukrot is tartalmaznak, valamint nagy molekulasúlyú polietilén-glikolokat. Az orális adagolású vizes szuszpenzió és/vagy elixír készítményeknél a találmány szerinti vegyületeket különböző édesítőszerrel, ízanyagokkal, színezőanyagokkal, emulgeálószerrel és/vagy szuszpendálószerrel, valamint hígítóanyagokkal (például víz, propilén-glikol, glicerín) vagy ezek tetszőleges kombinációival együtt alkalmazzuk.

Parenterális adagoláshoz oldatokat, például szezámolajos vagy mogyoróolajos vagy vizes propilén-glikolos oldatokat alkalmazhatunk, valamint a megfelelő vízoldható sók steril, vizes oldatát alkalmazzuk. Ezeket az oldatokat pufferozhatjuk is kívánt esetben, továbbá izotóniás oldatokat is előállíthatunk megfelelő mennyiségű sóoldat vagy glükóz alkalmazásával. Ezek az oldatok különösen alkalmasak intravénás, intramuszkuláris, szubkután vagy intraperitoneális injekciók céljára. Erre a célra a steril, vizes oldatokat a szakterületen ismert módszerekkel állítjuk elő.

Tanszdermális (például topikális) adagoláshoz híg, steril, vizes vagy részlegesen vizes oldatokat alkalmazunk (általában 0,1-5% koncentráció), ezek az oldatok egyébként hasonlóak a parenterális oldatokhoz.

A meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmazó különböző gyógyszerkészítmények előállítása a szakember számá-



ra ismert, például a következő szakirodalomból: Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19. kiadás, 1995.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előnyösen 0,0001-95% találmány szerinti vegyületet tartalmaznak. Minden esetre azonban az adagolásra kerülő készítmények olyan mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak, amely elegendő a kezelni kívánt betegség/állapot hatásos kezelésére.

A találmány szerinti vegyületeket általában a megfelelő készítmények formájában adagoljuk. A következőkben bemutatott készítmény példák csupáncsak illusztrációra szolgálnak és semmiképpen sem korlátozzák az oltalmi kört.

A következő készítményekben a "hatóanyag" vagy N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot vagy -hemietanolátot vagy N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilátot jelent. A hatóanyag lehet két vagy három ilyen vegyület kombinációja is.

1. készítmény példa

Zselatin kapszula

Keményzselatin kapszulát állítunk elő a következő összetételben:

Összetevők	mennyiség (mg/kapszula)
Hatóanyag	0,25-100
Keményítő, NF	0-650
Keményítő folyós por formájában	0-50
Szilikon folyadék 350 centistok	0-15



2. készítmény példa

Tabletta készítmény

Tabletta készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

Összetevők	mennyiség (mg/tabletta)
Hatóanyag	0,25-100
Cellulóz, mikrokristályos	200-650
Szilikon-dioxid, ömlesztett	10-650
Sztearinsav	5-15

A komponenseket elkeverjük és tablettává sajtoljuk.

3. készítmény példa

Tabletta készítmény

0,25-100 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát állítunk elő a következő összetétel szerint:

Összetevők	mennyiség (mg/tabletta)
Hatóanyag	0,25-100
Keményítő	45
Cellulóz, mikrokristályos	35
Poli(vinilpirrolidon) (10% vizes oldat formájában)	4
Nátrium-karboximetil-cellulóz	4,5
Magnézium-sztearát	0,5
Talkum	1



A hatóanyagot, a keményítőt és a cellulózt No. 45 mesh szitán átszitáljuk és alaposan elkeverjük. A poli(vinil-pirrolidon) oldatot elkeverjük az így kapott poranyaggal, majd No. 14 mesh szitán átszitáljuk. A kapott granulátumot 50° - 60°C szárítjuk, majd No. 18 mesh szitán átszitáljuk. Ezután hozzáadjuk az előzőleg No. 60 mesh szitán átszitált nátrium-karboximetil-keményítőt, magnézium-sztearátot és talkumot, majd alaposan összekeverjük és tablettává sajtoljuk.

4. készítmény példa

Szuszpenzió

0,25-100 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát állítunk elő a következő összetétel szerint:

Összetevők	mennyiség (mg/5 ml)
Hatóanyag	0,25-100 mg
Nátrium-karboximetil-cellulóz	50 mg
Szirup	1,25mg
Benzoesav oldat	0,10 ml
Ízanyag	szükség szerint
Színanyag	szükség szerint
Tisztított víz	5 ml-ig

A hatóanyagot No. 45 mesh szitán átszitáljuk, majd elkeverjük a nátrium-karboximetil-cellulózzal és a sziruppal, így egy sima pasztát nyerünk. Ezután keverés közben hozzáadjuk a benzoesav oldatot, az ízanyagot és a színezőanyagot kis mennyiségű vízzel hígítva, majd jól elkeverjük és a kívánt térfogatig vízzel hígítjuk.



5. készítmény példa

Aeroszol

Aeroszol készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

Összetevők	mennyiség (tömeg%)
Hatóanyag	0,25
Etanol	25,75
Hajtóanyag (Propellant 22, klórdifluormetán)	74,00

A hatóanyagot elkeverjük az etanollal, majd a hajtóanyag egy részéhez adagoljuk, lehűtjük 30°C-ra és egy töltőedénybe visszük. A kívánt mennyiséget egy rozsdamentes acéltartályba visszük és a megmaradó mennyiségű hajtóanyaggal hígítjuk. Ezután a tartályhoz illesztjük az adagolószelepet.

6. készítmény példa

Kúpkészítmények

Kúpkészítményeket állítunk elő a következő összetétel szerint:

Összetevők	mennyiség (mg/kúp)
Hatóanyag	250
Telített zsírsav-gliceridek	2,000

A hatóanyagot No. 60 mesh szitán átengedjük, a telített zsírsav-gliceridben szuszpendáljuk, amelyet előzőleg megöm-

lesztettünk. A kapott keveréket ezután 2 g térfogatú kúpformába öntjük, majd lehűtjük.

7. készítmény példa

Intravénás oldat

Intravénás készítményt állítunk elő a következő összetétel szerint:

Összetevők	mennyiség
Hatóanyag	25 mg
Izotóniás sóoldat	1,000 ml

A fentiek szerint kapott oldatot intravénásan adagoljuk a betegnek.

Kísérleti rész

Az NMR spektrumokat Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, Kalifornia), Bruker AM-300 spektrométerrel (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) és Varian Unity 400 típusú készülékkel vettük fel kb. 23°C-on 300 vagy 400 MHz-nél, oldószerként DMSO-t alkalmaztunk. A csúcsok formájának jelölése a következő: s=szingluett; d=dublett; t=triplett, q=kvartett; m=multiplt; bs=széles szingluett.

A röntgen pordiffrakciós analíziseket Siemens D5000 röntgen diffraktométerrel vettük fel (Bruker AXS, Inc., Madison, WI, régebben Siemens), réz sugárzó és teta/2 teta geometria, valamint Kevex szilárd állapotú deketktor (Thermo Noran, Middleton, WI) alkalmazásával. Az egykristály röntgen analíziseket szobahőmérsékleten végeztük Siemens P4 diffraktométerrel. Az atomos szórófaktorokat a következők



alapján határoztuk meg: International Tables for X-Ray Crystallography, IV. kötet, 55., 99. old., 149 Birmingham: Kynoch Press, 1974. A kristályszerkezet felrajzolásához SHELXTL™ szoftvert (version 5.1, Bruker AXS, Inc., Madison, WI) alkalmaztunk.

1. példa

Metil-3-ciklopropil-2-dimetilénamino-3-oxopropanoát

15 g metil-3-ciklopropil-3-oxopropanoátot és 14,7 ml N,N-dimetilformamid-dimetilacetált 75 °C-on nitrogénatmoszférában melegítünk, a kapott narancsszínű olajos anyagot szobahőmérsékletre lehűtjük, így nyerjük a nyers metil-3-ciklopropil-2-dimetilénamino-3-oxopropanoátot.

Vékonyréteg-kromatográfiával (TLC), 1/1 EtOAc/hexán kimutatható, hogy a kiindulási anyag eltűnt és kevésbé poláros folt és erősebben poláros folt (metil-3-ciklopropil-2-dimetilénamino-3-oxopropanoát) jelenik meg.

2. példa

5-Ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonsav-metil-észter

20,9 g 1. példa szerint előállított nyers metil-3-ciklopropil-2-dimetilénamino-3-oxopropanoátot 250 ml etanollal hígítunk, hozzáadunk 34,4 ml trietilamint, majd 22,9 g kinolin-5-il-hidrazint. Enyhe gázképződés után folytatjuk a kinolin-5-il-hidrazin adagolását. A kapott heterogén keveréket visszafolyatás közben (78°C) nitrogénatmoszférában 2 órán át melegítjük, majd a kapott anyagot lehűtjük szobahőmérsékletre. TLC analízissel (1/1 etil-acetát/hexán) kevés enyhén poláros foltot (5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonsav-metil-



-észtart mutatunk ki. A reakciókeveréket ezután betöményítjük a fölös oldószer elpárologtatásával. A maradékhoz 300 ml etil-acetátot és 400 ml 0,1 N sósavat adagolunk, a kapott emulziót 10 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd Celite®-en (Celite Corporation, Lompoc, CA) szűrjük a szilárd anyag elválasztására. A kapott kétfázisú keveréket elválasztjuk, a szerves fázist 2x300 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 2x300 ml 1,0 N sósavval mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyaghoz 80 ml forró izopropil-étert adagolunk, a kapott zavaros oldatot 2 percig keverjük, majd hozzáadunk 125 ml hexánt és a képződött szilárd anyagot hagyjuk 1 éjszakán át tömörödni. A kapott szilárd anyagot ezután szűréssel elválasztjuk, így 20,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárgás-narancsszínű por formájában.

3. példa

5-Ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonsav

20 g 5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonsav-metil-észtart feloldunk 120 ml metanolban, hozzáadunk 54,5 ml 2 N nátrium-hidroxidot és a kapott oldatot visszafolyatás közben (65°C) 1,5 órán át melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Az elvégzett TLC analízis (1/1 etil-acetát/hexán) szerint a kiindulási anyag eltűnt. A metanolt ezután enyhe melegítés mellett (35° C) vákuumban eltávolítjuk (rotovap). A bázikus vizes fázist ezután 2x100 ml etil-acetáttal mossuk, a kapott bázikus vizes réteget pH 1-2 értékre megsavanyítjuk koncentrált sósavval, a savanyítás során csapadék válik ki. A kapott zagyot szobahőmérsékleten 0,5 órán át kever-

jük, majd a szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, 25 ml 1 N sósavval mossuk, szárítjuk, így 18,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványbarna, szilárd anyag formájában.

4. példa

5-Ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil-klorid

Egy üvegbevonatú 100 l-es reaktorba nitrogénatmoszférában bemérünk 63 l toluolt és 5,2 kg 5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonsavat. A reaktort forrásig melegítjük és 1 l desztillátumot gyűjtünk azeotróposan. Az edényt ezután kb. 40°C-ra lehűtjük, hozzáadunk 2,4 kg tionil-kloridot, majd 75°C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 13 órán át. A reakciót ezután 20°C-ra lehűtjük, a szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, toluollal átmossuk, így egy "nedves lepény" formájában nyerjük a cím szerinti vegyületet.

5. példa

N-(5-Ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát

Egy 100 l-es üvegbélésű edénybe bemérünk 64 l tetrahydrofuránt, majd nitrogénáramban hozzáadjuk a 4. példa szerinti nedves lepény formájú 5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil-kloridot. A szilárd anyag szuszpendálására a tartály tartalmát keverjük.

Egy másik 200 l-es üvegbélésű reaktorba nitrogénatmoszférában bemérünk 31 l vizet, 5,1 kg kálium-hidroxid pelletet és 3,60 kg guanidin-hidrokloridot pH=14 értékig. További kálium-hidroxidot adagolhatunk, hogy a pH=14 értéket elérjük. Kálium-hidroxid helyett nátrium-hidroxidot is alkalmazhatunk.

A kapott oldatot lehűtjük 0-5°C-ra, és a 200 l-es reaktorba beadagoljuk az 5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil-klorid/THF szuszpenziót kb. 30 perc alatt, miközben a reaktor hőmérsékletét 0-5°C-on tartjuk. A tartályt ezután kb. 20°C-ra melegítjük és 90 percig keverjük. Ekkor a keverést leállítjuk, amikor két réteg alakul ki álláskor. A vizes fázist eltávolítjuk és ezt további 19 l (összesen 38 l) THF-el extraháljuk. A három THF frakciót egyesítjük, aktívszénnel és szűrési segédanyaggal elkeverjük és 1 órán át 50°C-on keverjük. Az aktívszén/szűrési segédanyag szuszpenziót forrón szűrjük és THF-el átöblítjük.

A kapott szűrletet ezután egy 200 l-es tartályba visszük, amely alkalmas atmoszférikus desztillációra nitrogénatmoszférában. Az edényt forrásig melegítjük és kb. 100 l desztillátumot gyűjtünk. Ezután a desztillációs edénybe beadagolunk 94 l etanolt (100%) és a desztillációt folytatjuk és további 94 l desztillátumot gyűjtünk. Ezután egy második adag etanolt (94 l) adagolunk a desztillációs edénybe, a desztillációt folytatjuk és további 94 l desztillátumot gyűjtünk. Ezután egy harmadik adag etanol (94 l) adagolunk az edénybe, a desztillációt ismét folytatjuk és további 82 l desztillátumot gyűjtünk. Így, közel a desztilláció végénél, az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát kristályosodik ki. Az edényt ezután lehűtjük kb. 20°C-ra, a szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, etanollal átmossuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet.



A fentiek szerint előállított N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát röntgen pordiffraktogramm görbáját az 1. ábrán mutatjuk be.

6. példa

N-(5-Ciklopropil-1-guinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)guanidin-hemietanolát

Az 5. példa szerint előállított N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot vákuumban kb. 40-45°C hőmérsékleten kb. 15 Hgmm nyomáson szárítjuk, így 5,10 kg N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátot nyerünk.

A hemietanolát etanoltartalmát NMR analízissel igazoljuk.

¹HNMR

δ	Csúcs forma	J-Hz	Csoport	Integrálódás
9,0	dd	4,1, 1,9	Ar-H	1H
8,22	d	8,4	Ar-H	1H
8,01	s		Ar-H(pirazol)	1H
7,92	dd	8,4, 7,5	Ar-H	1H
7,79	dd	7,5, 1,1	Ar-H	1H
7,62	m		Ar-H	2H
4,39	t	5,1	OH(EtOH)	0,5H
3,45	m		CH ₂ (EtOH)	1H
1,97	m		CH(ciklopropil)	1H
1,07	t	6,9	CH ₃ (EtOH)	1,5H
0,58	m		CH ₂ -CH ₂ (ciklopropil)	4H



A fenti példa szerint előállított N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát röntgen pordiffraktogramját a 2. ábrán mutatjuk be.

7. példa

N-(5-Ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)- -guanidin-mezilát,

Egy 50 l-es üvegbevonatos reaktorba bemérünk 44 l THF-et, 4,4 l dimetil-szulfoxidot és 4,81 kg N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátot. A reaktor kb. 35°C-ra melegítjük nitrogénáramban, az így kapott oldatot egy második reaktorba szűrjük az oldhatatlan anyag nyomainak eltávolítására. 1246 g metánszulfonsavat feloldunk THF-ben, a kapott oldatot (kb. 8 l) egy adagolótölcséren keresztül a szűrletet tartalmazó reaktorba adagoljuk, majd a reaktor tartalmát 53°C-ra melegítjük, és a savas oldat adagolását lassan, 1 óra alatt végezzük. Közel a sav beadagolás végénél N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilát kristályosodik ki. A szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, THF-el átöblítjük, vákuumban szárítjuk, így 5,13 kg N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilátot nyerünk.

8. példa

N-(5-Ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)- -guanidin-monoetanolát - nagy kristályok

1 g N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidint feloldunk 36 ml forrásban lévő etanolban (100%), a kapott oldatot ezután hagyjuk fokozatosan 1 éjszaka alatt szobahőmérsékletre lehűlni, így nagy méretű, fehér, kristályos



anyag formájában nyerjük az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot. A kihozatal 0,95 g.

A monoetanolátot egykristály röntgen krisztallográfiás analízissel igazoljuk. A röntgen analízist megelőzően a kristályokat az etanolos anyalúgból közvetlenül elválasztjuk és epoxival lezárjuk. Az egykristály röntgen analízissel kimutatjuk, hogy a monoetanolát kristályokban az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin molekula és az etanol molekulák között 1:1 az arány. Az etanol helyzete a szerkezeten belül rendezetlen.

A monoetanolát etanoltartalmát NMR analízissel is igazoljuk a 8. példa cím szerinti vegyület alkalmazásával. A kristályok kialakulása után azonban az etanolt dekantálással elválasztjuk, a szilárd anyagot szobahőmérsékleten nitrogénáramban szárítjuk.

A találmány szerinti megoldást előnyös kiviteli formákon keresztül mutattuk be, azonban a szakember számára nyilvánvaló, hogy ezeket változtatni és módosítani lehet anélkül, hogy a találmány lényegétől eltérnénk.



Szabadalmi igénypontok

1. N-(5-Ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-
-guanidin-etanolát.

2. N-(5-Ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-
-guanidin-monoetanolát.

3. A 2. igénypont szerinti N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-
-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát, amelynek
röntgen pordiffraktogrammján két teta fok értékben kifejezve a
következő helyeken vannak csúcsok: 7,07, 8,60, 14,18, 18,93,
21,34 és 28,54.

4. A 3. igénypont szerinti N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-
-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát, amelynek
röntgen pordiffraktogrammján két teta fok értékben kifejezve a
következő helyeken vannak csúcsok: 16,49, 16,92, 20,70,
23,49, 26,00 és 29,04.

5. N-(5-Ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-
-guanidin-hemietanolát.

6. Az 5. igénypont szerinti N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-
1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát, amelynek rönt-
gen pordiffraktogrammján két teta fok értékben kifejezve a kö-
vetkező helyeken vannak csúcsok: 7,02, 16,44, 18,87, 21,25 és
26,32.

7. A 6. igénypont szerinti N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-
-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát, amelynek rönt-
gen pordiffraktogrammján két teta fok értékben kifejezve a kö-
vetkező helyeken vannak csúcsok: 8,55, 12,31, 14,11, 16,91,
23,44, 24,88 és 25,22.



8. Gyógyszerkészítmény, amely valamely 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy vivőanyaggal együtt.

9. Eljárás N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolát előállítására **azzal jellemezve**, hogy N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidint feloldunk etanolban a vegyület etanolban mutatott telítettségi koncentrációja körüli koncentrációban és a kapott oldatból az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot kikristályosítjuk.

10. Eljárás N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát előállítására **azzal jellemezve**, hogy az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidint feloldjuk etanolban az etanolos oldat telítettségi koncentrációja közeli koncentrációban,

a kapott oldatból az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot kikristályosítjuk, és

a kapott N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot szárítjuk az N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolát kialakítására.

11. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület emlősöknél ischemiából vagy hypoxiából eredő szövetkárosodások megelőzésénél vagy csökkentésénél való alkalmazásra.

12. A 8. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény emlősöknél ischemiából vagy hypoxiából eredő szövetkárosodások csökkentésénél vagy megelőzésénél történő alkalmazásra.



13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyszerkészítmény humán betegeknél történő alkalmazásra.

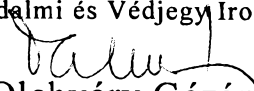
14. Eljárás N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilát előállítására **azzal jellemezve**, hogy N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-monoetanolátot vagy N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-hemietanolátot egy aprotikus oldószerben metánszulfonsavval reagáltatunk kb. 40-80°C közötti hőmérsékleten.

15. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására **azzal jellemezve**, hogy a 14. igénypont szerinti eljárással N-(5-ciklopropil-1-kinolin-5-il-1H-pirazol-4-karbonil)-guanidin-mezilátot állítunk elő, majd a kapott vegyületet gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy vivőanyaggal elkeverjük.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft,


Olchváry Gézané
szabadalmi ügyvivő

2 oldal nyitva 1/1

2013. 09. 30.

PK

00000

P03 02 860

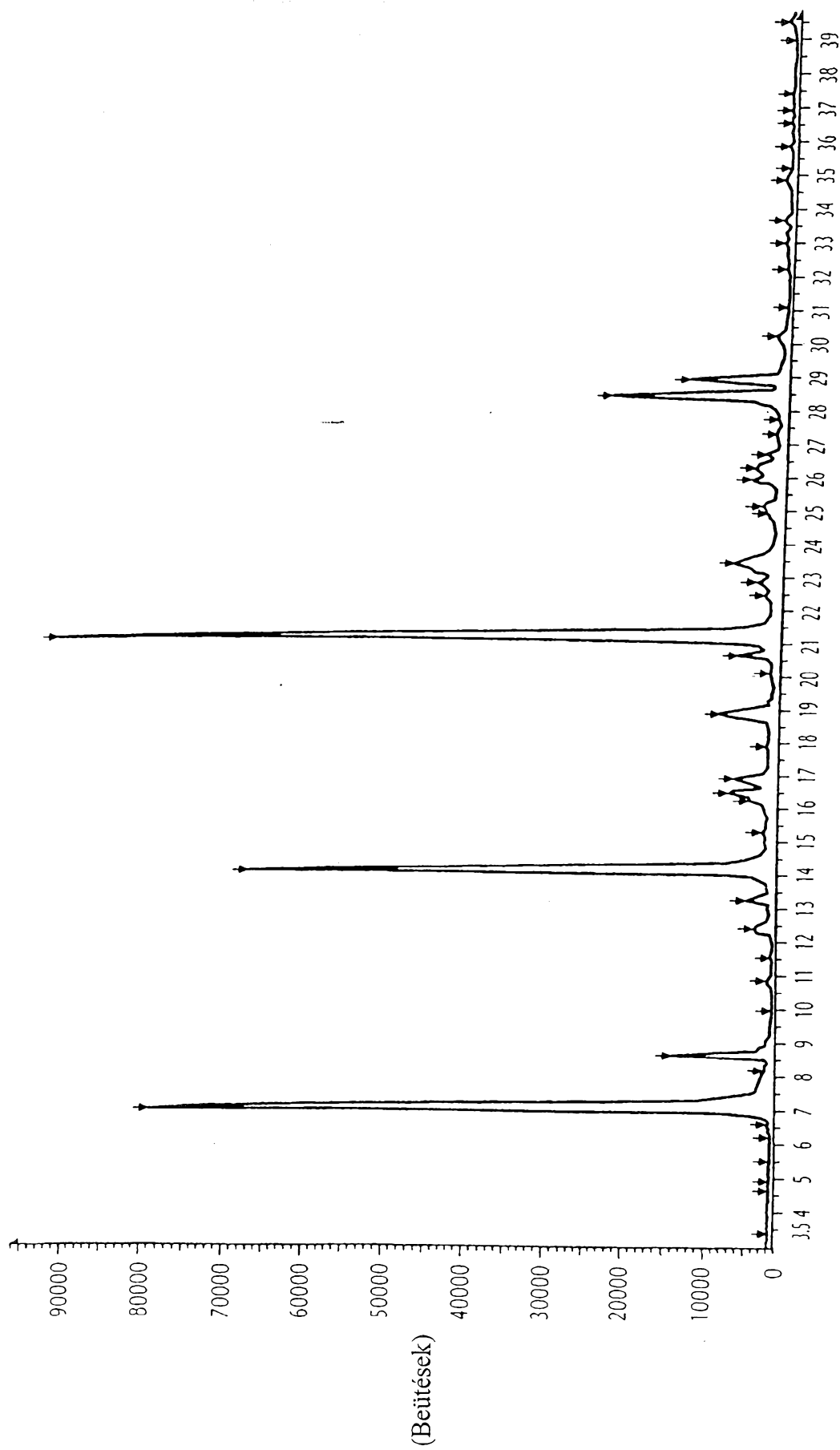
2/1

AL

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

2-teta skála

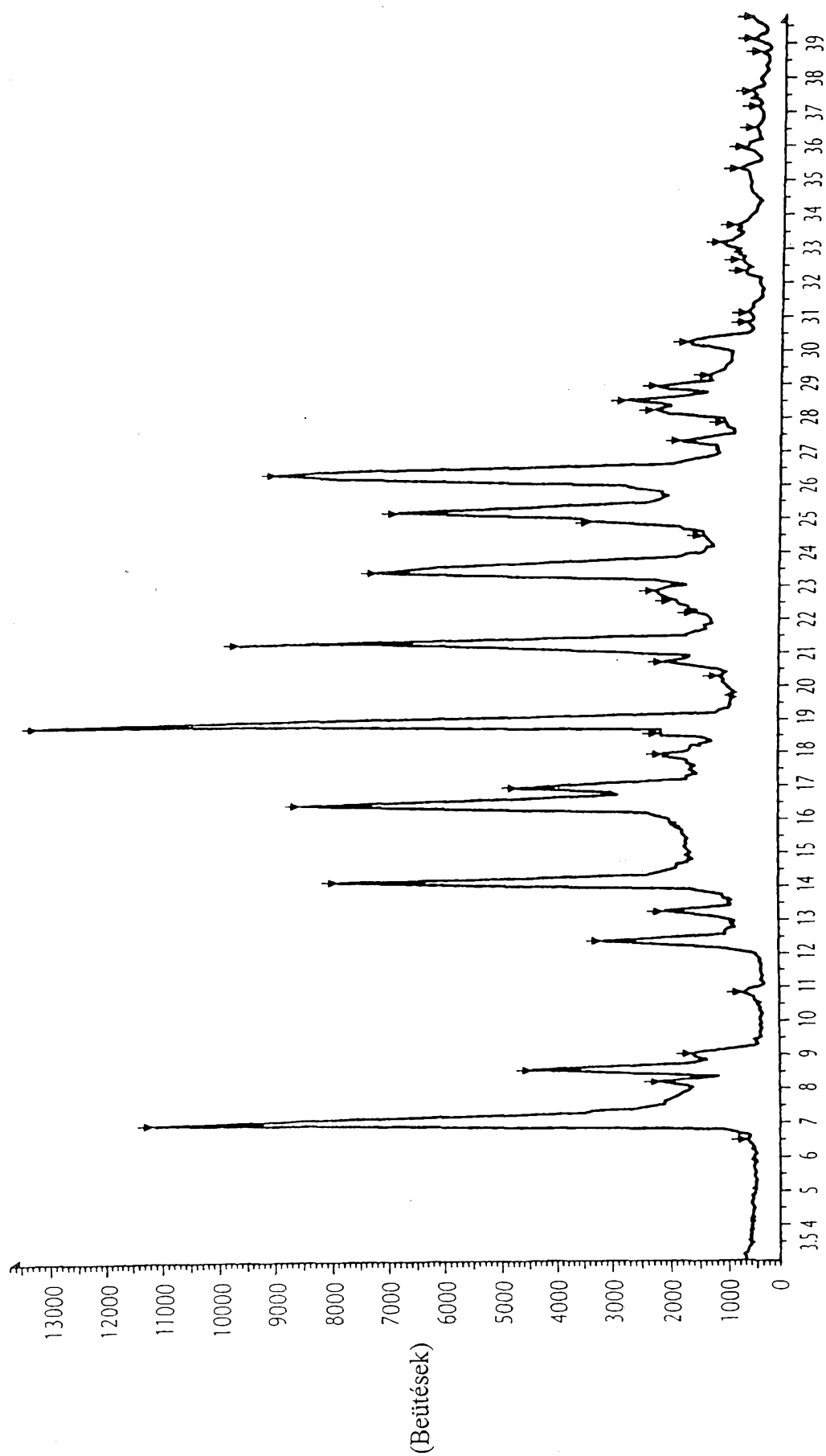
1. ábra



P03 02 860

2/2

0000



2-teta skála

2. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY