

(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(21) (1119/84)

(22) A bejelentés napja: 84. 03. 21.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) FR

(32) 83. 03. 22.

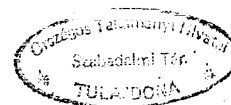
(31) (83.04690)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:

C 07 D 213/36;
C 07 D 241/12;
C 07 D 401/06;
C 07 D 401/14;
C 07 D 403/06;
C 07 D 403/14;
C 07 D 413/06;
C 07 D 413/14;
A 61 K 31/395

(41) (42) Közzététel napja: 84. 11. 28.

(45) A leírás megjelent: 89. 04. 28.



Feltaláló(k): (72)

Simond Jacques Aimé Louis, Chamalieres, Carlier Patrick, Riom, Monteil André
Jean-Claude, Chatel-Guyon, FR

Szabadalmaz: (73)

Riom Laboratories C.E.R.M., Riom, FR

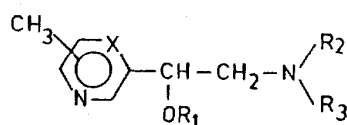
(54) ELJÁRÁS (2-AMINO-ETIL)-PIRIDIN- VAGY PIRAZIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS HATÓANYAGKÉNT
EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

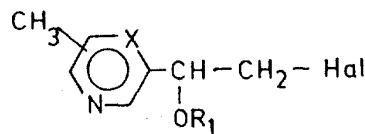
A találmány szerinti eljárással (I) általános képletű (1-alkoxi-2-amino)-etil-piridin- vagy pirazin-származékokat és azok gyógyászatiilag megfelelő sóit állítják elő, a képletben

X jelentése $-\text{CH}=\text{}$ vagy $-\text{N}=\text{}$,
R₁ jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport,
R₂ jelentése hidrogénatom,
R₃ jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport, vagy
R₂ és R₃ jelentése morfolino-, pirrolidino-, 4-(2-pirimidinil)-piperazino-csoport vagy 4-fenil-piperazino-csoport, amelyben a fenilcsoport egy vagy két halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített lehet.

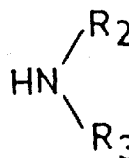
A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket hörgőösszehúzódot gátló gyógyászati készítmények hatóanyagaként alkalmazzák.



(I)



(IV)



(V)

A találmány szerinti eljárással új (I) általános képletű (1-alkoxi-2-amino)-etil-piridin-, vagy pirazin-származékokat és gyógyszerileg megfelelő sóit, a képletben

X jelentése $-\text{CH}=\text{}$ vagy $-\text{N}=\text{}$,
 R_1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport,
 R_2 jelentése hidrogénatom,
 R_3 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy
 R_2 és R_3 jelentése morfolino-, pirrolidino-, 4-(2-pirimidinil)-piperazino-csoport vagy 4-fenil-piperazino-csoport, amelyben a fenilcsoport egy vagy két halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített lehet,

állítunk elő.

A találmány tárgya továbbá gyógyászati készítmény előállítása, amely hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet, illetve gyógyszerileg megfelelő sóit tartalmazza. A találmány szerinti készítményt hörgőösszehúzódtást gátló szerként alkalmazhatjuk.

A technika állásából ismeretesek 2-alkoxi-etilamino-oldalláncot tartalmazó vegyületek. Így például az 1 385 772 és a 1 404 442 számú francia szabadalmi leírások olyan (II) általános képletű vegyületeket ismertetnek, a képletben

R_a jelentése hidrogénatom,
 R_b jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, vagy alkoxycsoport, vagy halogénatom,
 R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,
 R_1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

amelyek gyulladáscsökkentő, vérnyomáscsökkentő és vizelethajtó tulajdonsággal rendelkeznek.

Az 1 551 993 számú angol szabadalmi leírás olyan vegyületeket ismertet, amelyekben a fenilcsoport nem szubsztituált heterociklusos csoporttal van helyettesítve. Ezek a vegyületek (III) általános képlettel írhatók le, a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, hidroxycsoport vagy rövidszénláncú alkilcsoport,
 R_2 jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, vagy alkoxycsoport és halogénatom.

A vegyületek antihisztaminok és bradikináz ellenes tulajdonsággal rendelkeznek.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek az eddig ismert vegyületektől eltérő biológiai hatással és kedvezőbb terápiás hatásfokkal rendelkeznek.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek a (III) általános képlettel jelölt vegyületektől abban különböznek, hogy az oldallánc a nitrogénatomhoz viszonyítva mindig a harmas helyzetben kapcsolódik a heterociklusos gyűrűhöz, amely metilcsoporttal van helyettesítve.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

X jelentése $-\text{CH}=\text{}$, a metilcsoport az oldalláncához képest a 4-es helyzetben kapcsolódik a heterociklusos gyűrűhöz, és

5 $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{matrix}$ jelentése 4-fenil-piperazinil-csoport, amely előnyösen fenilcsoporttal van helyettesítve.

10 A találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

X jelentése $-\text{CH}=\text{}$ vagy $-\text{N}=\text{}$,
 R_1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport,
 Hal jelentése halogénatom, előnyösen bróm-, vagy klóratom,

egy (V) általános képletű aminnal, a képletben

R_2 jelentése hidrogénatom,
 R_3 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy R_2 és R_3 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklusos csoport, mint például pirrolidino-, morfolino-, 4-fenil-piperazino-, amelyben a fenilcsoport egy vagy több szubsztituenssel, mint például halogénatommal, 1-5 szénatomos alkil-, vagy 1-5 szénatomos alkoxycsoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal lehet helyettesítve – vagy 4-(2-pirimidinil)-piperazino-csoport; vagy annak olyan reakcióképes származékával, amelyben a hidrogénatom fématommal vagy fémszármazékkal, mint például nátriummal vagy lítiummal van helyettesítve,

35 kondenzáltatunk.

A találmány szerinti eljárás két reakciólépésből áll, amelyek az 1. és 2. reakcióvázlattal írhatók le. Kiindulási anyagként metilcsoporttal szubsztituált 2-vinil-piridint, vagy 2-vinil-pirazint alkalmazunk.

40 Az első lépésben (1. reakcióvázlat) a vinil-piridin vagy vinil-pirazin-származékokra, megfelelő alkohol jelenlétében, N-bróm-amiddal vagy N-bróm-imiddel addíciós reakcióban alkoxycsoportot és brómot addicionálunk.

45 A második kondenzációs lépésben (2. reakcióvázlat) az előző lépésben kapott vegyületeket egy (V) általános képletű aminnal szerves oldószeres közegben nátrium-karbonát jelenlétében reagáltatunk, az oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten történő melegítéssel.

50 Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg megfelelő sóit a szabad bázisból szerves vagy szervetlen savakkal, mint például sósavval, hidrogénbromiddal, ecetsavval, foszforsavval, metánszulfonsavval, maleinsavval, fumársavval, borostyánkőssavval vagy borkőssavval képezhetjük.

55 A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek képletében

60 R_1 és R_3 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil-, etil-, propil-, terc-butil-, szek-butil-, és pentilcsoport.

65 A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek hatását különösen a hörgőösszehúzódtást gátló

hatást az alábbiakban részletezett farmakológiai vizsgálatokkal határozzuk meg.

A hörgőösszehúzódtást gátló hatást háromszínű tengeri malacokon, Konzett és Tossler módszere szerint vizsgáljuk. Az állatokat etil-karbámáttal érzéstenítjük, majd légszomszomszeds után az állatokat mestersegesen lélegeztetjük, miközben a légszomszomszedsben levő nyomást folyamatosan regisztráljuk. A vizsgálatok anyagok beadagolása előtt és után különböző időtartamok elteltével intravénásan hisztamint 5 µg/kg dózisban adagolunk be. Az intravénásan beadagolt vegyületek hatását a kezelés előtti és utáni hörgőösszehúzódtás amplitúdójának összehasonlításával értékeljük oly módon, hogy kiszámítjuk a százalékos változást és a hatás időtartamát.

A vizsgálatok eredményeit az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

Vegyület *	Dózis (mg, i.v.)	%-os hörgőössze- húzódtás csökkenése	A hatás idő- tartama (perc)
1.	5,00	56,5	> 60
2.	0,05	85,0	> 120
3.	5,05	50,0	> 15
6.	0,025	90	> 120
7.	0,25	97	> 60
8.	0,10	95	> 15
9.	0,25	98	30
10.	1,00	100	> 60
11.	0,25	100	> 60
12.	0,50	91	> 60
14.	5,00	82	45
15.	0,05	80	60
16.	0,10	79	45

A táblázatba foglalt adatokból jól látszik, hogy a találmány szerinti vegyületek hörgőösszehúzódtást gátló tulajdonsággal rendelkeznek. Ez különösen a 2., 6., 7., 8., 15. és 16. — ezen belül is a 6. — vegyületek esetében nyilvánvaló, amint az a hatás-intenzitás és a hatás-fennállás idejének értékeiből kitűnik. A 6. vegyület esetében az ED₅₀ érték ennél a vizsgálatnál 0,0019 mg/kg testsúly nagyságúnak adódott, amely ugyancsak a vegyület hatékonyságát támasztja alá. A találmány szerinti vegyületek hörgőösszehúzódtást gátló hatását egyéb ismert vizsgálatokkal is meghatározzuk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek nem toxikusak. Egereken végzett vizsgálattal perorális adagolással az LD₅₀ értéke 300–800 mg/kg értéknek adódott. A találmány szerinti vegyületeket és gyógyszerészetiileg megfelelői sóikat használhatjuk például görcsös hörghurut, krónikus légzési elégtelenség és légzési allergiák kezelésében, valamint tüdőfunkció vizsgálatában.

*A vegyületek összetételét a 2. táblázat tartalmazza.

A találmány szerinti vegyületeket a gyógyszerészben alkalmazott szokásos vivőanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítva 1–100 mg/nap, előnyösebben 10–100 mg/nap dózisban alkalmazzuk a humán gyógyászatban.

A találmány szerinti vegyületeket előnyösen orálisan, injekció formájában vagy a technika állásából ismert módon galenusi kiszerelésben is alkalmazhatjuk. A galenusi kiszerelés módját a következő példákban ismertetjük:

hatóanyag (6. vegyület)	4 mg
Laktóz	80 mg
Gabonakeményítő	12,5 mg
Polyvidone K 30	3 mg
Magnézium-sztearát	0,5 mg

1000 db tabletta készítéséhez a szükséges mennyiségű hatóanyagot, laktózt és gabonakeményítőt összekeverjük és a keveréket a Polyvidone oldatával nedvesítjük. A homogén keveréket extrudálással granulátumokká alakítjuk. A granulátumokat megszáritjuk, hozzáadjuk a magnézium-sztearátot és a keverékből préseléssel 100 mg átlagsúlyú tablettákat alakítunk ki.

Injekció összetétele:

hatóanyag (6. vegyület)	3 mg
Propán-1,2-diol	1,5 ml
Glükóz	250 mg
Víz	5 ml

2 liter injekció készítéséhez a szükséges mennyiségű hatóanyagot propán-1,2-diolban feloldjuk. A két oldatot egyesítjük és 2 literre egészítjük ki. A kapott oldatot 0,22 µm cellulóz-acetát membránon átszűrjük, majd 5,15 ml-es ampullákba töltjük.

1. példa

1-[2-Metoxi-2-(6-metil-3-piridil)-etil]-4-fenil-piperazin előállítás

1. lépés

1,0 l metanolt tartalmazó lombikba 154,5 g N-bróm-acetamidot adagolunk állandó keverés mellett, 0 °C hőmérsékleten. Ezután a keverés további fenntartása mellett a reakcióelegybe 133,2 g 2-metil-5-vinil-piridint adagolunk be, miközben a hőmérsékletet szobahőfokra hagyjuk felemelkedni.

A reakció végén a 2-metil-5-(1-metoxi-2-bróm)-etil-piridint vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A kapott olajat szokásos módon tisztítjuk és nátrium-karbonátról ledesztilláljuk. 150 g terméket kapunk, amelynek forráspontja 94 °C.

2. lépés

16,1 g (0,07 mól) 2-metil-5-(1-metoxi-2-bróm)-etil-piridint és 9,4 g N-fenil-piperazint 50 ml butanolban feloldunk, majd az oldatot egy hűtővel felszerelt lombikba helyezzük. Az oldathoz 9,4 g nátrium-

karbonátot adunk, majd a reakcióelegyet 30 órán keresztül visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakció előrehaladtát vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal követjük. A reakció végén a nátrium-karbonátot kiszűrjük és a terméket etanolból átkristályosítjuk. Az átkristályosítást etil-acetátból végezzük. 7,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja: 93 °C.

2. példa

1-[2-Metoxi-2-(6-metil-3-piridil)-etil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin és fumársavas sójának előállítása

16,1 g (0,07 mól) az 1. példában ismertetett módon előállított 2-metil-5-(1-metoxi-2-bróm)-etil-piridint 11,1 g (0,058 mól) (2-metoxi-fenil)-piperazinnal 50 ml butanol és 12 g nátrium-karbonát jelenlétében 21 órán keresztül visszafolyatós hűtő alkalmazásával forralunk. 10 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja: 88 °C.

A szabad bázisból fumársav hozzáadásával sötépiünk. Kristályos terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 153 °C.

3. példa

1-[2-Isobutoxi-2-(6-metil-3-piridil)-etil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin előállítása

1. lépés

300 ml izobutanolt tartalmazó lombikba állandó keverés mellett 41,4 g N-bróm-acetamidot adagolunk be, 0 °C hőmérsékleten. Ezután a keverés további fenntartása mellett a reakcióelegybe 35,7 g 2-metil-5-vinil-piridint adagolunk be, miközben a hőmérséklet végén a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 órán keresztül állni hagyjuk, majd a keletkező bróm-származékot ledesztilláljuk. 87,4 g terméket kapunk.

2. lépés

23,6 g (0,1 mól) 2-metil-5-(1-izobutoxi-2-bróm)-etil-piridint és 15 g (0,08 mól) 2-metoxi-fenil-piperazint 100 ml butanolban oldunk, majd a reakcióelegyet 15 g nátrium-karbonát jelenlétében 10 órán keresztül visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakció előrehaladtát vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal követjük. A reakció végén a nátrium-karbonátot kiszűrjük, és a butanolt desztillációval eltávolítjuk. Az oldószermentes anyaghoz fumársavat adunk. A cím szerinti vegyület fumársavas sóját kapjuk. Termelés 2,2 g. Olvadáspontja: 144 °C.

4. példa

N-[2-Metoxi-2-(6-metil-3-piridil)]-etil-terc-butil-amin előállítása

23 g megfelelő bróm-származékot és 21,9 g terc-

butil-amin 200 ml butanolos oldatban 50 g kálium-karbonát jelenlétében kondenzáltunk. A kapott szabad bázisból fumársavval söté alakítunk ki. A (1 : 1,5) fumársavas só olvadáspontja: 221,6 °C.

5. példa

1-[2-Metoxi-2-(3-metil-2-pirazinil)-etil]-4-fenil-piperazin fumársavas sójának előállítása

90 ml metanol és 11 g 2-metil-3-vinil-pirazin keverékéhez 12,7 g N-bróm-acetamidot adagolunk, miközben a hőmérsékletet 0 °C és -5 °C között tartjuk. A beadagolás után a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőfokra hagyjuk emelkedni. A bróm-származékot eltávolítjuk, tisztítjuk. 10 g 2-metil-3-(1-metoxi-2-bróm)-etil-pirazint kapunk. Forráspontja: 53,3 Pa nyomáson 99 °C.

A kondenzációs lépésben 10 g első lépésben előállított bróm-származékot, 7 g fenil-piperazint, 100 ml butanolt és 10 g kálium-karbonátot alkalmazunk. A kondenzációt az 1. példában leírtaknak megfelelően végezzük. A terméket fumársavas só formájában kristályosítjuk. A fumársavas só olvadáspontja: 157 °C.

Az 1. példában leírtaknak megfelelően a 2. táblázatban felsorolt vegyületeket állítottuk elő.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű (-1-alkoxi-2-amino)-etil-piridin-, vagy pirazin-származékok és gyógyászatilag megfelelő sóik előállítására, a képletben

X jelentése -CH= vagy -N=,
R₁ jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport,
R₂ jelentése hidrogénatom,
R₃ jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy
R₂ és R₃ jelentése morfolino-, pirrolidino-, 4-(2-pirimidinil)-piperazino-csoport vagy 4-fenil-piperazino-csoport, amelyben a fenilcsoport egy vagy két halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített lehet,

azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

X és R₁ jelentése a tárgyi körben megadott,
Hal jelentése halogénatom,

egy (V) általános képletű aminnal, a képletben

R₂ és R₃ jelentése a tárgyi körben megadott,

vagy annak olyan reakcióképes származékával, amelyben a hidrogénatom fématommal vagy fémszármazékkal van helyettesítve, reagáltatunk, és a kapott vegyületet kívánt esetben gyógyászatilag megfelelő sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (IV) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben X jelentése $-\text{CH}=\text{}$, és a metilcsoport az oldallánchoz képest 4-es helyzetben kapcsolódik a piridilcsoporthoz.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (IV) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R_1 jelentése metilcsoport és olyan (V) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R_2 és R_3 jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt 4-fenil-piperazino-csoport.

5

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (V) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R_2 és R_3 jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt 4-(2-metoxi-fenil)-piperazino-csoport.

10

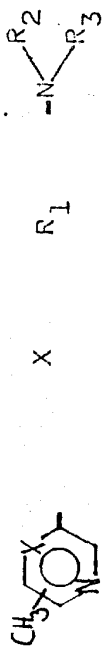
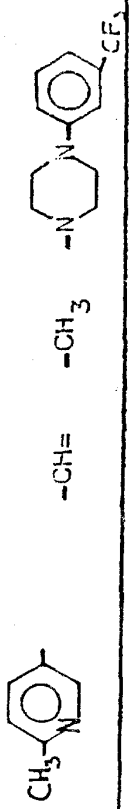
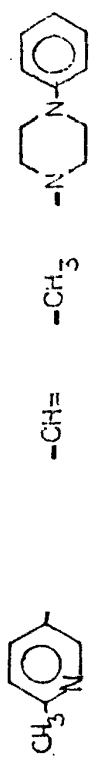
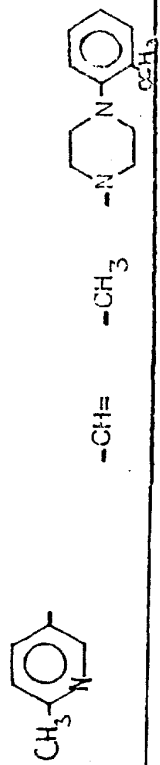
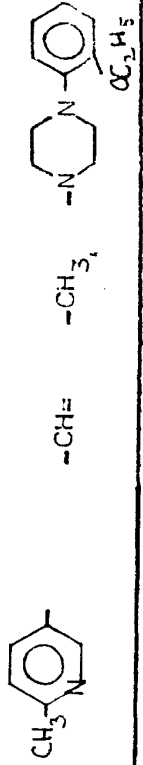
5. Eljárás hörgőösszehúzódot gátló gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, a képletben X, R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy e vegyületek gyógyászatiilag megfelelő savaddíciós sóját a gyógyszerészethen szokásosan alkalmazott segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítunk.

2 db rajz

2. táblázat

Vegyület	(I) általános képletben	Kristályosítási forma	Olvadáspont °C
1.		 fumársavas só	159
2.		 trihidroklorid	234
3.		 fumársavas só	152
4. (3. példa)		 di-fumársavas só	144

2. táblázat (folytatás)

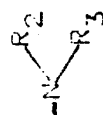
Vegyület	(I) általános képletben	Kristályosítási forma	Olvadáspont °C
			
5.		di-fumársavas só	155
6. (1. példa)		bázis	93
7. (2. példa)		bázis	85
8.		bázis	71

2. táblázat (folytatás)

Kristályosítási Olvadás
forma pont °C

(I) általános képletben

Vegyület

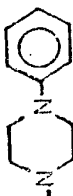


X

R₁

63

bázis

-CH₃

-N=

9.

trihidroklorid 201,5

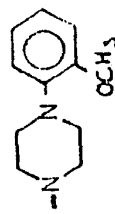
-C₂H₅

-CH=

10.

73

bázis

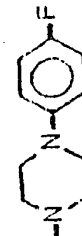
-C₂H₅

-CH=

11.

79,5

bázis

-CH₃

-N=

12.

2. táblázat (folytatás)

Vegyület	(I) általános képletben	Kristályosítási forma	Olvadáspont °C
	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N- \\ / \quad \backslash \\ R_2 \quad R_3 \end{array}$		
13. (4. példa)		-CH= -CH ₃ -NH - C $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ CH ₃	fumársavas só (1; 1,5) 221,6
14.		-N= -CH ₃ -N	fumársavas só 157
15.		-CH= -CH ₃ -N	trihidroklorid monohidrát 226
16.		-CH= -CH ₃ -N	trihidroklorid 204

2. táblázat (folytatás)

Vegyület	(I) általános képletben	Kristályosítási forma	Olvasdás- pont °C
	$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{R}_1 - \text{N} - \text{R}_2 \\ \\ \text{R}_3 \end{array}$		
17.		folyékony bázis	
18.		folyékony bázis	
19.		folyékony bázis	

Nemzetközi osztályozás: C 07 D 213/36;

C 97 D 241/12;

C 07 D 401/06;

C 07 D 401/14;

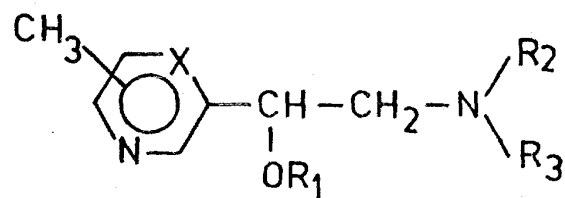
C 07 D 403/06;

C 07 D 403/14;

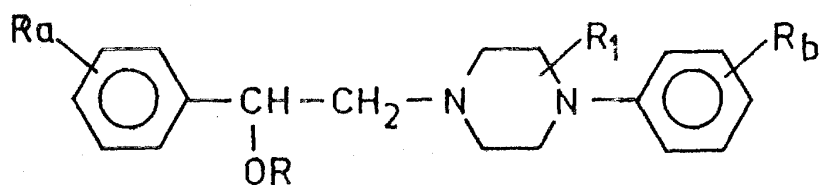
C 07 D 413/06;

C 07 D 413/14;

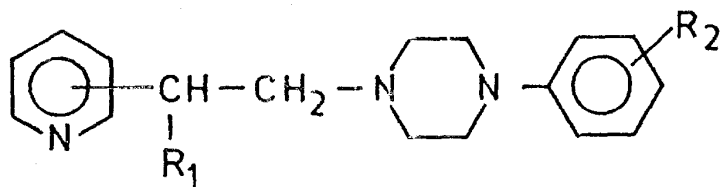
A 61 K 31/395



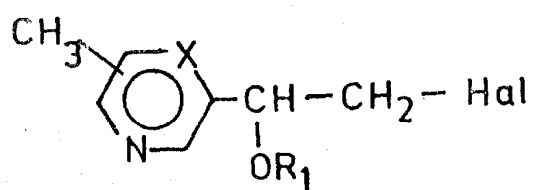
(I)



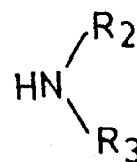
(II)



(III)



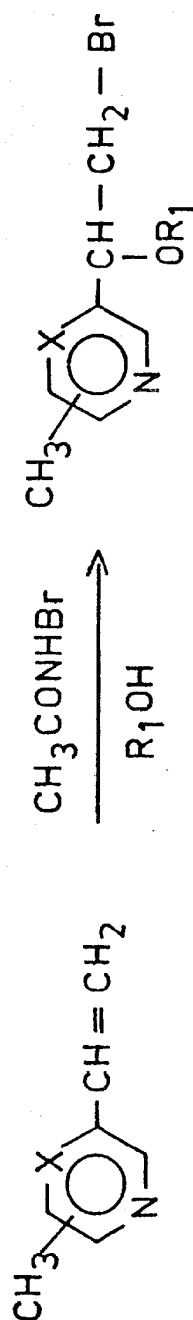
(IV)



(V)

C 97 D 241/12;
C 07 D 401/06;
C 07 D 401/14;
C 07 D 403/06;
C 07 D 403/14;
C 07 D 413/06;
C 07 D 413/14;
A 61 K 31/395

1.) reakcióvázlat



15

20

25

30

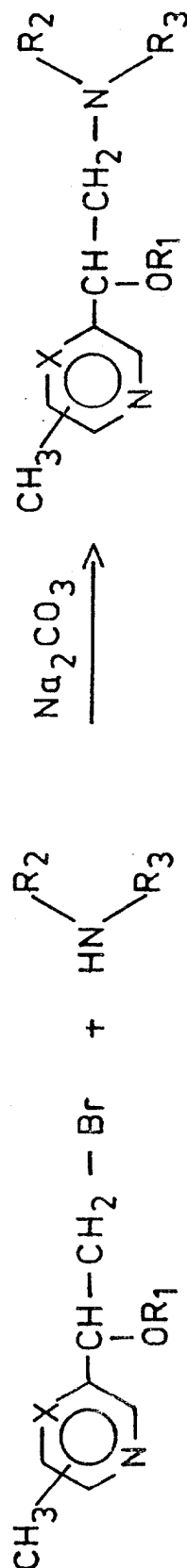
35

40

45

50

55



Kiadja az Országos Tudományi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet