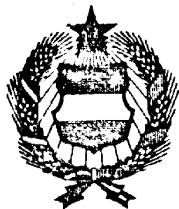


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



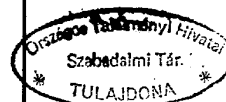
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

185 038
B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO 3

C 07 D 277/30



A bejelentés napja: (22) 1981. IV. 1. (21) 843/81

A bejelentés elsőbbsége: (33) GB
(32) 1980. IV. 3.
(31) 8011251

A közzététel napja: (41) (42) 1983. XII. 28.

Megjelent: (45) 1989. 02. 06.

Feltaláló(k): (72)

Cavalli John Frederick, vegyész, Isleworth, Franklin Richard
Arthur, biokémikus, Reading, GB

Szabadalmaz: (73)

John Wyeth and Brother Ltd., Maidenhead, GB

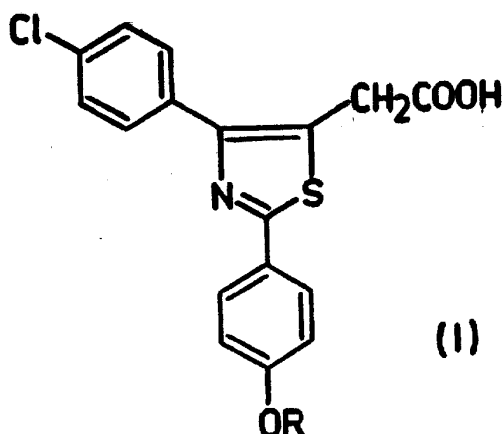
(54)

Eljárás tiazolszármazékok és azokat hatóanyagként tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képle-
tű tiazol-származékok és azokat hatóanyagként tartal-
mazó gyógyszerkészítmények előállítására. Az (I) ál-
talános képletben R jelentése 2-7 szénatomos alka-
noilcsoport. A vegyületeket ismert módszerekkel le-
het előállítani.

A találmány szerinti vegyületek gyulladáscsökkentő
aktivitással rendelkeznek, és így gyulladáscsökkentő
gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként alkalmazha-
tók.



A találmány tárgya eljárás új, gyógyászatiilag aktív tiazolok és azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az 1 145 884. sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett (A) általános képletű vegyületeket és azok savaddíciós sóit, amelyekben R^1 és R^2 azonosak vagy különbözőek és helyettesített arilcsoportot jelentenek (amelyek esetleg heteroaril-csoportok lehetnek) és R^3 jelentése 2–6 szénatomos alifás karboxi-alkil-csoport, hidroxil-aminosav-származéka, ahol az R^3 csoport a tiazol gyűrűhöz egy, az alifás láncon levő szénatommal kapcsolódik.

Az 1 145 884. sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett (A) általános képletű vegyületek gyógyászati sajátossággal rendelkeznek, pontosabban gyulladáscsökkentő hatásúak. A példák szerint R^1 és R^2 jelentése fenilcsoport vagy halogénnel, rövidszénláncú alkil-, alkoxi-, nitro-, amino-, helyettesített amino-, merkaptó-, alkiltio-, alkil-szulfonil- vagy trihalometil-csoporttal helyettesített fenilcsoport lehet.

Az (A) általános képletű vegyületek egyes képviselőinek gyulladáscsökkentő aktivitásáról patkány hátsó lábán hínár által okozott ödéma kezelésénél részletesen beszámolnak Brown és társai, Journal of Medicinal Chemistry, 1974, 17, 11. sz. 1177-1181. A kémiai szerkezet és aktivitás viszonya azt mutatja, hogy a gyulladáscsökkentő aktivitás akkor optimális, ha az R^2 jelentése 4-klór-fenilcsoport. Az R^1 csoport előnyös jelentése fenilcsoport és ennek a gyűrűnek 4-helyettesítése csökkenti a gyulladáscsökkentő aktivitást. Így mind a 4-metoxi- mind a 4-karboxi-helyettesítés jelentősen csökkenti az aktivitást, amikor R^2 jelentése 4-klórfenil.

Meglepő módon találtunk egy sor tiazol-5-ecetsav-származékot, amelyek az (A) általános képletű vegyületek között nincsenek megemlítve (ezeknél a vegyületeknél R^1 4-helyettesített-fenilcsoportot jelent), s amelyek kifejezetten gyulladáscsökkentő hatásúak, különösen, ha helyi kezeléssel alkalmazzák. Ezenfelül ezek a tiazol-5-ecetsav-származékok alacsony toxicitásúak.

Ennek megfelelően a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R 2–7 szénatomos, előnyösen 2–5 szénatomos alkanoil-csoportot. R jelentése például acetil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril- vagy izovaleril-csoport lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek sokat alkothatnak, mint pl. savaddíciós sókat olyan savakkal, mint a sósav vagy hidrogén-bromid, vagy alkálifémekkel (pl. nátrium vagy kálium) vagy alkáliföldfémekkel (pl. kalcium). Az ilyen sókat ismert módokon lehet előállítani.

Az (I) általános képletű vegyületek gyulladáscsökkentő aktivitását Tonelli és munkatársai által az Endocrinology 77, 625 (1965)-ben leírtak alapján, a következő módon vizsgáltuk:

60–70 gramm súlyú Sprague-Dawley nőstény patkányokat használtunk tízes csoportokban. Fül-ödémát idéztünk elő oly módon, hogy a fül mindkét oldalát irritáló keverékkel kentük be. Ezt a keveréket, amely 1 % krotanolajat, 20% piridint, 5% vizet és 74% dietil-étert tartalmazott, a vizsgált vegyülettel vagy anélkül, csak egyszer és csak a jobb fülénél alkalmaztuk. Hat órával később az állatokat megöltük, mindkét fül 9 mm átmérőjű részét kivágtuk dugófúróval és

megmértük. A tesztelt szer gyulladáscsökkentő aktivitást az ellenőrző csoport és a kezelt csoport fülének átlagos súlynövekedési mértéke közötti különbség százalékában fejeztük ki.

$$5 \quad \text{gátlás\%} = 100 \times \frac{\text{átlagos súlynöv. a testcsoportban} - \text{átlagos súlynöv. kontroll csoportban}}{\text{átlagos súlynövekedés a kontroll csoportban}}$$

15 Az (I) általános képletű vegyületekkel kapott eredményeket az alanti táblázat foglalja össze, valamint tartalmazza a Brown és társai által a J. Med. Chem. (idézett helyén) leírt előnyös vegyület, azaz a 4-(p-klór-fenil)-2-fenil-tiazol-5-ecetsav (B) 4 vizsgálati eredményét és az oltalmi igényünkbe nem tartozó 4-hidroxi-fenil-származék adatait:

20	(I) képletű vegyület	Dózis	%-os gátlás
	$R = H$	50 μg	16%
		500 μg	33%
		2,5 mg	86%
		5 mg	92%
25	$R = -COCH_3$	50 μg	14%
		500 μg	41%
		2,5 mg	85%
		5 mg	100%
30	$R = -COC_4H_9$	50 μg	41%
		500 μg	54
		2,5 mg	71%
		5 mg	87%
	(B) képlet	50 μg	30, 15, -7%
		500 μg	10, 35, 52%
		2,5 mg	93, 79, 89%
35	5 mg		92, 93, 93%

Az összes vegyület kifejezetten gyulladáscsökkentő aktivitást mutat, közel azonos mértékben.

40 Az (I) általános képletű vegyületek toxicitását is megmértük úgy, hogy orálisan adtuk a vizsgált vegyületet 3 hím és 3 nőstény ki nem éhezett TFW egérből álló csoportnak különböző dózisokban. Egy (I) általános képletű vegyülettel és a J. Med. Chem. id. helyén előnyösként megjelölt (B) képletű vegyülettel kapott eredményeket az alanti táblázat ismerteti:

45	Dózis (mg/kg)	Elhullottak száma (I) általános képletű vegyület ($R = -COC_4H_9$)	(órák az adagolástól számítva) (B) képletű vegyület
50		24 óra	7 nap
	450,0	0	0
	675,0	0	0
	1012,5	0	0
		24 óra	7 nap
		2	3
		3	6
		3	6

55 Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a vizsgált találmány szerinti vegyület lényegesen kevésbé toxikus, mint a megfelelő 2-fenil-analog (B képlet).

60 Az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik az 1 145 884. és az 1 262 292. számú nagy-britanniai szabadalmi leírásokban ismertetett eljárások szerint állíthatók elő, éspedig

a) egy (II) általános képletű α -halogén-keton – ahol hal jelentése halogénatom – egy (III) általános képletű tioamiddel – ahol R jelentése az (I) általános képlet szerinti – reagáltatunk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése az (I) általános képletű szerinti – dehidratálunk, vagy

c) 4-(4-klór-fenil)-2-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-5-ecet-savat acilezünk.

A fenti a) és b) eljárásokat részletesen ismertetjük a 1 145 882. és 1 262 292 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban.

A 4-(4-klór-fenil)-2-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-5-ecetsav acilezése általánosan ismert módszerekkel végezhető elő, olyan acilezőszert alkalmazva, amely R-acil-csoportot tartalmaz, min pl. anhidridet vagy acil-halogenidet, pl. kloridot.

A találmány tárgya továbbá eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak a gyógyszerészetben szokásos vívőanyagokkal összekeverve, bármely ismert vívőanyag használható a gyógyszerkészítmények előállítására. Ilyen készítményben a vívőanyag általában szilárd anyag vagy folyadék vagy ezek keveréke. Egyes aeroszolos készítményekben a vívőanyag lehet gáz.

A szilárd halmazállapotú készítmények lehetnek porok, granulátumok, tabletták, kapszulák (pl. kemény vagy puha zselatin kapszulák), kúpok vagy pesszáriumok. A szilárd vívőanyag állhat pl. egy vagy több anyagból, amelyek szolgálhatnak ízesítő-, sítósító anyagként, oldószerként, szuszpendáló szerként, töltőanyagként, kenőanyagként, sajtolási segédanyagként, kötőanyagként vagy tabletta szétesést elősegítő anyagként, lehet azonban kapszulázó anyag is. Porokban a vívőanyag finoman eloszlott aktív hatóanyag, tablettákban az aktív hatóanyagot megfelelő arányban vívőanyaggal keverjük, amelynek megfelelő sajtolási tulajdonságai vannak, majd a kívánt alakúra és méretűre alakítjuk. Porok és tabletták előnyösen 99%-ig tartalmaznak aktív hatóanyagot, ol. 0,03-99%, előnyösen 1–80% mennyiségben. A megfelelő szilárd vívőanyagok például a következők: kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, talkum, cukrok, laktóz, dextrin, keményítő, zselatin, cellulóz, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, polivinilpirrolidin, alacsony olvadáspontú viaszok és ioncserélő gyanták.

A készítmény kifejezés az aktív anyagnak a kapszulázó segédanyaggal mint vívőanyaggal alkotott formáját is jelenti, ahol a kapszulában az aktív anyag (egyéb vívőanyaggal vagy anélkül) a vívőanyaggal körülvéve. Hasonlóképpen az osztyából készült kapszulák is ideértendők.

Folyékony formájú készítmények lehetnek például oldatok, szuszpenziók, emulziók, szirupok, elixírek és nyomás alatti készítmények. Az aktív hatóanyagot például fel lehet oldani vagy szuszpendálni gyógyszerészetileg elfogadható folyékony hordozóanyaggal, mint vízzel, szerves oldószerrel, e kettő keverékeivel vagy gyógyszerészetileg elfogadható olajokkal és zsírokkal. A folyékony hordozóanyag tartalmazhat más gyógyszeradalékanyagokat, mint oldhatóvá tevő szert, emulgeálószer, puffert, tartósítószer, edesítőket, ízesítő anyagokat, szuszpendálószer, sűrűsítőket, színezékeket, viszkozitásszabályozókat, stabilizálókat vagy ozmóizisszabályozókat. Orális vagy parenterális adagoláshoz alkalmas folyékony hordozóanyag például a

víz (különösen adalékanyagokat tartalmazva, mindegyik pl. cellulóz-származékokat, előnyös pl. a nátrium-karboxi-metil-cellulóz-oldat), az alkoholok (beleértve az egybázisú és több bázisú alkoholokat, valamint számos olaj (pl. frakcionált kókuszolaj, és arachisz-olaj). Parenterális adagoláshoz a hordozóanyag lehet olajos észter, mint etil-oleát és izopropil-mirisztrát. Steril folyadék-hordozóanyagokat használnak steril folyékony-formájú készítményekben, parenterális adagoláshoz. A nyomás alatti készítmények folyékony hordozóanyaga lehet halogénezett szénhidrogén, vagy más gyógyszerészetileg elfogadható hajtóanyag.

A steril oldat vagy szuszpenzió például intramuszkuláris, intraperitoneális vagy szubkután injekciók alakjában használhatók. A steril oldatok intravénásan is adagolhatók. Az orálisan akár folyékony, akár szilárd készítmény formájában lehet adagolni.

A gyógyszerkészítményt előnyösen adagolási egység, pl. tabletta vagy kapszula formájában készítjük el. Ilyen formában a készítmény megfelelő mennyiségű aktív hatóanyagot tartalmazó adagolási egységekre van osztva. Az adagolási egységek lehetnek csomagolt készítmények, például csomagolt por, üvegcsé, ampulla, előre megtöltött fecskendő vagy folyadékot tartalmazó zacskó. Az adagolási egység lehet például maga a kapszula vagy tabletta, vagy néhány ilyen készítmény megfelelő számban csomagolva. Az aktív hatóanyag mennyisége a készítmény adagolási egységében 9,5 mg vagy ennél kisebb mennyiség és 750 mg vagy ennél nagyobb mennyiség között változhat az adott igények és az aktív hatóanyag aktivitásának megfelelően.

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények fél-szilárd vagy aeroszolos gyógyszerkészítmények formájában is elkészíthetők helyi kezeléshez, amelyek valamely (I) általános képletű vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható helyileg alkalmazható vívőanyaggal összekeverve tartalmaznak.

A fél-szilárd gyógyszerkészítmény alatt kenőcsöt, krémet, írt, pépet, zselét vagy más gyógyszerészeti vagy kozmetikai készítményt értünk, amely alkalmas a bőrön való alkalmazásra. Fél-szilárd készítményeket ismertet például Lachman, Lieberman és Kanig The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 17. fejezet, (kiadó: Lea and Febiger /1970/), valamint a Remington's Pharmaceutical Sciences 67. fejezete (15. kiadás /1975, kiadó: Mack Publishing Company).

A jelen találmány szerinti helyi alkalmazásra szánt készítmények az aktív hatóanyagot 0,1 és mintegy 20 súly% közötti mennyiségben tartalmazzák. A készítmények például mintegy 0,5% (előnyösen 1%) és 10 súly% közötti mennyiségben tartalmazzák az aktív hatóanyagot.

A jelen találmány szerinti helyi alkalmazásra szánt készítményekben használt hordozóanyag bármely vívőanyag lehet, amely alkalmas arra, hogy vele helyi alkalmazásra szánt fél-szilárd vagy aeroszolos készítményt állítsanak elő. A fél-szilárd készítmények megfelelő hordozóanyagaira példákat ad Lachman, Lieberman és Kanig (idézett helyen) és a Remington's Pharmaceutical Sciences 67. fejezete (id. helyen). A fél-szilárd készítményhez a hordozóanyag lehet például olaj a vízben típusú emulzió (pl. lágy és folyékony paraffin emulziója vízben). A hordozóanyag lehet abszorpciós bázis is (pl. gypjűzsír és lágy

paraffin keveréke). A megfelelő hordozóanyagok harmadik csoportját képezik a vízzel elegyedő bázisok (pl. nagy és kis molekulású polietilén-glikolok keveréke).

Az aeroszolos formában készült, helyi alkalmazásra szánt készítmények az aktív hatóanyag mellett egy könnyen cseppfolyósítható gázt tartalmaznak. Ilyen cseppfolyósítható gázok például a halogénezett szénhidrogének és cseppfolyósított rövidszénláncú szénhidrogének mindkét fajta ismert aeroszoloknál mint felhajtó közeg (rövidszénláncú szénhidrogén alatt hat szénatomig terjedő szénhidrogént értünk).

Az aktív hatóanyagon és a hordozóanyagon kívül a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak más alkotóelemeket is, mint oxidációt gátló anyagokat, puffereket, emulgáló szereket, parfümeket, tartósítószerkeket és oldószerkeket, amelyek megfelelnek a helyi alkalmazás esetében kívánatos sajátosságoknak. Pontosabban, puffereket lehet alkalmazni abból a célból, hogy az elegy pH-ját 4 és 5,5 közötti (pl. 4,8) értékre állítsuk be, így az aktív hatóanyag szabad sav formájában van jelen. A készítmények más aktív alkotóelemeket is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük.

1. példa

4-(4-Klór-fenil)-2-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-5-ecetsav
1,26 g (3,5 mmól) 4-(klór-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-tiazol-5-ecetsavat 10 cm³ jégecet és 20 cm³ 48%-os hidrogén-bromid elegyében 4 óra hosszat visszafolyatósító hűtő alatt forraltunk. Lehűtés után 1,03 g cím szerinti vegyület hidrobromid-sója kristályosodott ki. A kristályokat elkülönítettük, vízzel és éterrel mostuk, majd szárítottuk. op.: 239–241 °C (bomlás közben). Elemanalízis a C₁₇H₁₂ClNO₃SHBr képletre:
Talált: C 47,7, H 3,1, N 2,4, ionos bróm 19,2%, számított: 47,8, 3,1, 3,3, 18,7%.

2. példa

2-(4-Acetoxi-fenil)-4-(4-klór-fenil)-tiazol-5-ecetsav
7,0 g (0,016 mól) 4-(4-klór-fenil)-2-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-5-ecetsavat feloldottunk 493 ml (0,372 mól) 0,1 n nátrium-hidroxidban és 0 °C-ra hűtöttük. Hozzáadtunk 1,5 ml (0,016 mól) ecetsavanhidridet és szobahőmérsékleten állni hagytuk 3 óra hosszat. Az oldathoz hígított sósavat adtunk, és a képződött csapadékot leszűrtük, kevés vízzel mostuk, szárítottuk és metil-etil-ketonból átkristályosítottuk. Ily módon 2,4 g cím szerinti vegyületet kaptunk szintelen szilárd anyag formájában, melynek olvadáspontja 177–180 °C.

Elemanalízis a C₁₉H₁₄ClNO₄S képletre:

Talált: C 58,94, H 3,87, N 3,43%

számított: 58,84, 3,64, 3,61%.

3. példa

4-(4-Klór-fenil)-2-(4-valeriloxi-fenil)-tiazol-5-ecetsav
3,81 g (0,011 mól) 4-(4-klór-fenil)-2-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-5-ecetsavat feldoldottunk 55 ml (0,027 mól) 0,2 n nátrium-hidroxidban és lehűtöttük 0 °C-ra. Hozzáadtunk 2,0 g (0,011 mól) valerilanhidridet, és a reakcióedényt 4 percig erőteljesen ráztuk. Hígított sósavat adtunk hozzá, és a képződött gumiszerű anyagot kloroformmal extraháltuk. A kloroformos fázist vízzel mostuk, elválasztottuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és így a terméket fehér szilárd anyag formájában kaptuk, melyet 1/4 óra hosszat 50 °C-on vízzel kevertünk, leszűrtünk, szárítottunk, és így 3,68 g cím szerinti vegyületet kaptunk szintelen szilárd anyag formájában. O.p.: 197–199 °C.
Elemanalízis a C₂₂H₂₀ClNO₄S képletre:
Talált: C 61,16, H 4,61, N 3,11%, számított: 61,46, 4,69, 3,26%.

4. példa
2-(4-Acetoxi-fenil)-4-(4-klór-fenil)-tiazol-5-ecetsav
3-Bróm-3-(4-klór-benzil)-propionsav és 4-acetoxi-tiobenzamid 1:1 molarányú elegyét dimetil-formamidban 80 °C-ra hevítjük. Az elegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 óra hosszat, majd lehűtjük, és jégre öntjük. A kapott terméket vízzel mossuk, majd metil-etil-ketonból átkristályosítjuk. A kapott, cím szerinti termék o.p.-ja 177–180 °C.

5. példa

2-(4-Acetoxi-fenil)-4-(4-klór-fenil)-tiazol-5-ecetsav
3-Bróm-3-(4-klór-benzil)-propionsav és 4-acetoxi-tiobenzamid 1:1 molarányú elegyét nátrium-karbonát-tartalmú izopropilalkoholban keverjük, így 4-(4-klór-fenil)-4-hidroxi-2-(4-acetoxi-fenil)-2-tiazol-5-ecetsavat kapunk. A kapott vegyületet 80 °C-on dehidratáljuk és így a cím szerinti vegyületet kapjuk. O.p.: 177–180 °C.

Szabadalmi igénypontok

30

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására – amelyek képletében R jelentése 2–7 szénatomos alkanoilcsoport –, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

35

a) egy (II) általános képletű α-halogén-ketont – ahol hal jelentése halogénatom – egy (III) általános képletű tio-amiddel – ahol R jelentése a fenti – reagáltatunk, vagy

40

b) egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése a fenti – dehidratálunk, vagy

c) 4-(4-klór-fenil)-2-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-5-ecetsavat acilezünk.

45

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás foganatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy (II) általános képletű α-halogén-ketonként a hal helyettesítő helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó vegyületet használunk.

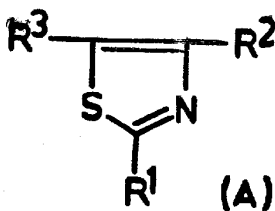
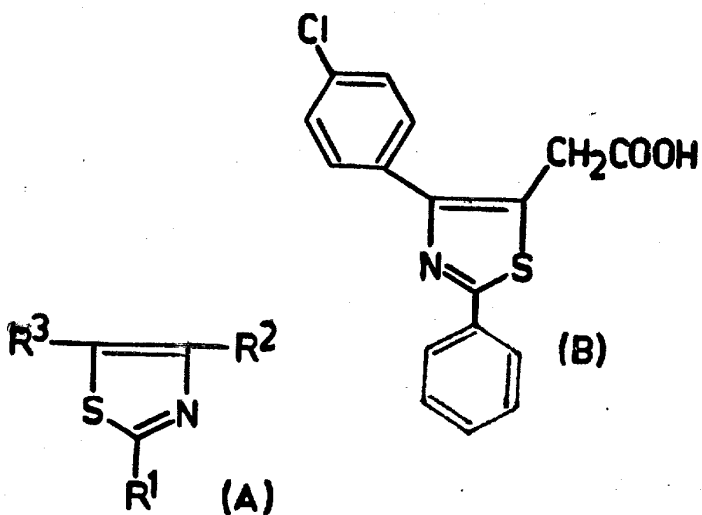
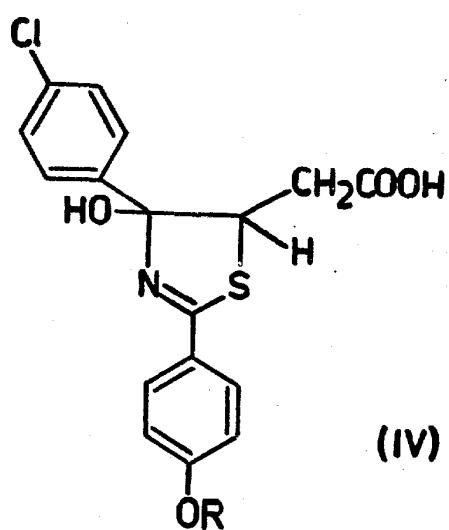
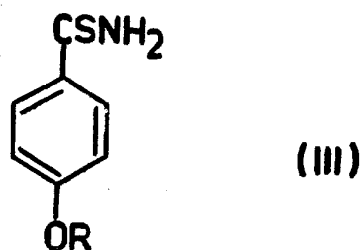
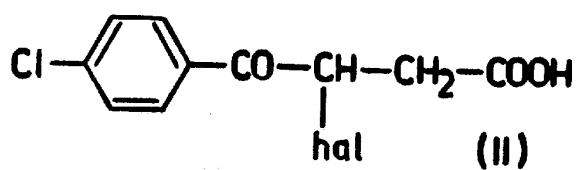
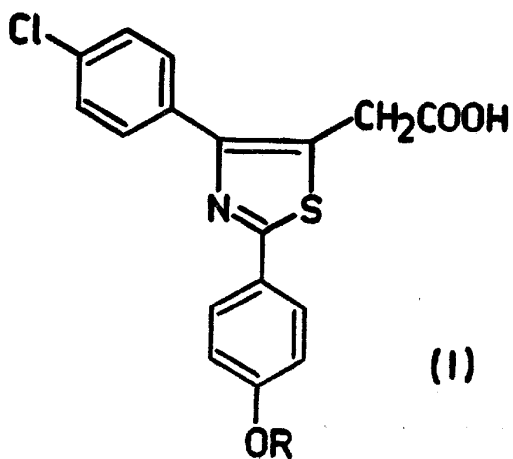
50

3. Az 1. igénypont szerinti eljárások foganatosítási módja, 2-(4-acetoxi-fenil)-4-(4-klór-fenil)-tiazol-5-ecetsav előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

55

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, 4-(4-klór-fenil)-2-(valeriloxi-fenil)-tiazol-5-ecetsav előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

5. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamely, az 1. igénypont szerinti a)-c) eljárások bármelyikével előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése a fenti – a gyógyszerkészítésben szokásos víző- vagy hígítóanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX