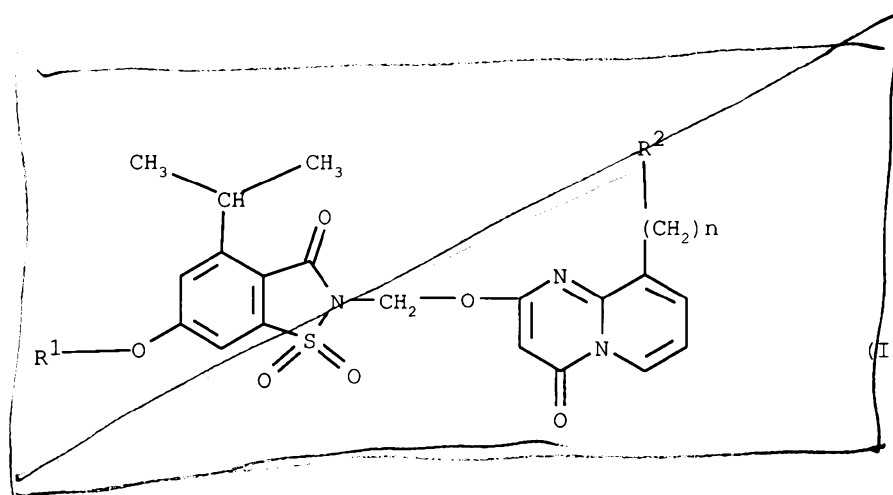


szacharumarmaridok eljárás előállítására, az
erőket tartalmazó gyógyszerkészítmények és intermedierek
~~Új vegyületek~~ ^{99/9}

~~Bejelentő: Sanofi-Synthelabo Párizs, Franciaország~~

KIVONAT

A találmány tárgyát az (I) általános képletű



új vegyületek képezik – ahol R^1 jelentése metil-csoport, etil-csoport vagy 2-morfolino-etil csoport; R^2 jelentése piperidino-, morfolino vagy 4-metil-piperazino-csoport; ^{n értéke 2 vagy 3} – melyek humán leukocita elasztáz enzim hatásának

gátlására alkalmasak. A találmány tárgyát képezik továbbá a (II) általános képletű új intermedierek, ahol R^2 és n értéke a fenti.

Öri/CsI

Susdne'

0. Jelenlét. (I), (II)

999 4624

1999. 12. 17.

A1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

99/9

Szacharinszármazékok, eljárás előállításukra az
erőket tartalmazó gyógyszerkészítmények és intermediárok
Új vegyületek

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo Párizs, Franciaország

Képviselő: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.

Feltalálók:

Dr. Arányi Péter és társai nem egyenlő arányban

Bejelentés napja: 1999. 12. 17.



Jelen találmány az (I) általános képletű orálisan aktív vegyületekre és sóikra, melyek elasztáz típusú enzimek, például humán leukocita elasztáz enzim gátlására alkalmasak, az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, az (I) általános képletű vegyületek alkalmazására, az (I) általános képletű vegyületek előállítására és az előállításuk során felhasznált új (III) általános képletű intermedierekre vonatkozik.

Az irodalomból ismeretes, hogy több vegyületcsoport rendelkezik elasztázgátló, különösen pedig humán leukocita elasztázgátló hatással. Ilyenek például a peptidil-trifluor-metil-kezon származékok, a 7-dibróm-cefám származékok vagy a benzizotiazolon származékok.

Számos 1,2-benzizotiazol-(1H)-3-on származékot ismertetnek a 626.378 és a 483.928 publikációs számú európai szabadalmi bejelentések és a J. Med. Chem. 38 (23) p 4687-4692 (1995), melyek in vitro humán leukocita elasztáz gátló hatást mutatnak.

Ezek jellegzetes képviselői a 2-(3-klór-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimido-2-il)-oximetil-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-(1H)-3-on-1,1-dioxid (EP-0626378A 4D. példa) illetve a 2-[9-(2-pirrolidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]-oximetil-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-(1H)-3-on-1,1-dioxid (EP-0626378A 9E példa), melyek orális aktivitását nem említik a fenti irodalmak illetve más a technika állásához tartozó irodalmi hely.



Célul tűztük ki, hogy olyan új elasztáz-inhibitor molekulákat találjunk, melyek nagy orális inhibitor aktivitást mutatnak az elasztáz típusú enzimek különösen a humán leukocita elasztáz esetében, stabilitásuk és hatástartamuk in vitro és az élő szervezetben egyaránt jelentős, szelektivitásuk nagy, jól felszívódnak, farmakokémiai és fiziko-kémiai jellemzőik lehetővé teszik gyógyszerre fejlesztésüket.

Azt találtuk, hogy ha a 2-(4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-oximetil-4-izopropil-6-szubsztituált-1,2-benzizotiazol-(1H)-3-on-1,1-dioxid struktúrában a pirido[1,2-a]pirimidin-gyűrű 9-es helyére speciális szubsztituenseket kapcsolunk a benzitiazol gyűrűn pedig hatos helyzetben metoxi, etoxi vagy 2-morfolino-etoxi-csoportot alakítunk ki, akkor a fenti célkitűzésnek megfelelő tulajdonságokkal rendelkező, igen jelentős orális aktivitású új enziminhitorokat kapunk.

Jelen találmányunk közelebbről ezekre az (I) általános képletű – ahol

R^1 jelentése metil-csoport, etil-csoport vagy 2-morfolino-etil-csoport;

R^2 jelentése piperidino, morfolino vagy 4-metil-piperazinil-csoport;

n értéke 2 vagy 3 –

vegyületekre és sóikra vonatkozik.

Sóképző partner az (I) általános képletű vegyületek esetében bármely gyógyszerészetileg elfogadható szerves vagy szervetlen vegyület lehet, szerves vegyületekre példa a maleinsav, a fumársav, a borkősav, a citromsav, szervetlen vegyületekre példa a sósav és a kénsav.



Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői R^1 szubsztituensként metoxi-csoportot vagy 2-morfolino-etil-csoportot, R^2 csoportként piperidino, 4-metil-piperazino vagy morfolino-csoportot tartalmaznak és n értéke 2 vagy 3.

Jelen találmányunk további tárgyát az (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárása képezi, mely szerint egy (II) általános képletű – ahol R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott, X jelentése halogénatom - vegyületet valamely (III) általános képletű - ahol R^2 és n jelentése az 1. igénypontban megadott – vegyülettel reagáltatunk és a kapott (I) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 és n jelentése a fenti – adott esetben sójává alakítunk vagy sójából felszabadítunk.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját előnyösen szerves oldószerben, például dimetil-formamidban és sav megkötésére alkalmas adalék, előnyösen szerves vagy szervetlen bázikus anyagok, például trietil-amin jelenlétében végezzük szobahőmérsékleten vagy ennél magasabb hőmérsékleten.

Halogénatomon fluor, klór, bróm vagy jódatomot értünk.

Az ismert (II) és az új (III) általános képletű vegyületek előállítása kereskedelembe kapható kiindulási vegyületekből önmagában ismert módszerekkel történik.

2-Amino-3-hidroxi-piridin és 1-(2-halogén-piperidin) vagy 1-(3-halogén-propil)-morfolin vagy 2-(4-metil-piperazino)-etanol reakciójával a megfelelő 3-helyzetben szubsztituált piridint állítottuk elő. A halogén származékok vizes-



szerves oldószeres közegben bázis és előnyösen fázistranszfer katalizátor jelenlétében reagáltattuk 2-amino-3-hidroxi-piridinnel.

A szubsztituált alkoholokat és a 2-amino-3-hidroxi-piridint Mitsunobu-reakciót (Organic Reactions /Editor D. Hughes/ Vol 42 p 335-656 John Wiley and Sons, New, York 1992) alkalmazva kapcsoltuk össze.

Az így kapott 2-amino-3-szubsztituált-piridineket malonsav valamely aktív észterével, például bis-2,4,6-triklórfenil-észterével előnyösen hevítés mellett adott esetben foszforoxiklorid jelenlétében reagáltatva állítottuk elő az új (III) általános képletű – ahol R^2 és n jelentése fent megadott – 2-hidroxi-9-szubsztituált-4-oxo-4H-pirido[1,2-a] pirimidineket, melyek találmányunk további tárgyát képezik.

A (II) általános képletű – ahol R^1 jelentése a fent megadott, X jelentése halogénatom, előnyösen klór vagy brómatom – vegyületeket oly módon állítottunk elő, hogy a 626378A1 publikációs számú európai szabadalmi bejelentés 1. példájában illetve a 483928A1 publikációs számú európai bejelentés 5I példájában leírt módon előállítottuk a 4-izopropil-6-metoxi- vagy 6-etoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidot majd ebből a megfelelő 2-klórmetil, 2-brómmetil származékot. A 2,4-diklórbenzoiloxi-metil származékot az utóbb említett szabadalmi bejelentés 1A példája szerinti módszerrel állítottuk elő. A 2,4-diklórbenzoiloxi-metil származék a megfelelő 2-halogén-etil származékká szintén átalakítható.

Szükség esetén az EP-483928A1 1AW példájában leírt 2-(2,4-diklórbenzoiloxi-metil)-4-izopropil-6-hidroxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-



dioxidon Mitsunobu reakció segítségével a 6-hidroxi-csoport heteroaril-alkiloxi csoporttá alakítható.

Jelen találmányunk további tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületeket és/vagy sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények, melyek előnyösen orális készítmények, de az inhalálható illetve aparenterálisan adagolható készítmények is a találmány tárgyát képezik. A fenti gyógyszerkészítmények lehetnek szilárdak vagy folyékonyak például tabletták, kapszulák, oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. A szilárd adagolási formák, mindenekelőtt a tabletták és kapszulák preferáltak.

A fenti gyógyszerkészítmények a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott segédanyagok felhasználásával és szokásos gyógyszer technológiai műveletekkel állíthatók elő.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmasak olyan kórképek kezelésére, melyek létrejöttében az elasztáz enzim felszabadulásának, magas koncentrációjának és proteolitikus aktivitásának szerepe van. Ilyenek például a gyulladásos bélbetegségek (Crohn-betegség, ulceratív colitis), rhinitis, krónikus obstruktív tüdőbetegség, cystitis, cisztás fibrózis, akut pancreatitis, hepatitis, immunkomplex mediálta III. típusú immunológiai gyulladás (lupus erythematosus, Goodpasture syndroma, krónikus hepatitis, alveolitis), dermatitis, psoriasis, rosacea, vasculitis, IV. típusú immunológiai gyulladásos reakció (például tuberkolózis, lepra, Leishmaniasis, Blastomycosis, Schistomiasis során), glomerula nephritis, gout arthritis,



multiple sclerosis, asthma bronchiale, adult respiratory distress szindróma, α_1 -antitripszin hiány, krónikus bronchitis, emphysema, neutrofiliás eredetű tüdőgyulladás, sebészeti beavatkozások, sepszis, trauma, akut gyulladások, fertőzések, DIC-szindróma, miokardiális infarktus, reumás arthritis.

A különböző ischémiát követő reperfúzió okozta szövetkárosodás kiváltásában szintén fontos szerepe van a leukocitáknak illetve az ezekből felszabaduló proteolitikus enzimeknek, például az elasztáznak.

Ezért a jelen találmány tárgyát képező (I) általános képletű vegyületeknek jelentős szerep tulajdonítható az ischémia utáni reperfúzió okozta szövetkárosodások megelőzésében, kezelésében illetve gyógyításában.

Találmányunk további tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a felsorolt kórképek kezelésére.

A találmány szerinti (I) és (III) általános képletű vegyületeket, előállításukat és biológiai aktivitásukat az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy oltalmi igényünket a példákban leírtakra korlátoznánk.

Példák

1. példa

2-amino-3-(2-piperidino-etoxi)-piridin

110.12 g, (1 mól) 2-amino-3-hidroxi-piridint beoldottunk 500 ml 40 %-os nátrium-hidroxid oldatban. Argon gázzal átöblítettük és a kevertetett barna oldathoz hozzáadtuk 2 g tetrabutyl-ammónium-jodid 500 ml diklórmétános oldatát, valamint 184.11 g, (1 mól) 1-(2-klóretil)-piperidin hidrokloridot. 5 napig kevertettük szobahőmérsékleten, majd hozzáadtunk 500 ml diklórmétánt és 200 ml vizet, összeráztuk és a szerves fázist elválasztottuk. A vizes részben maradt terméket 2x150 ml diklórmétánnal extraháltuk. Az egyesített diklórmétános oldatot átmostuk 3x 200 ml vízzel, szárítottuk magnézium-szulfát felett és bepároltuk. A vörösbarna kristályos nyers terméket acetontól átkristályosítottuk.

Kaptunk 144.71 g (38%) (op. 105-106 °C) 2-amino-3-(2-piperidino-etoxi)-piridint.

NMR, δ_H (200 MHz, DMSO-D₆): 1.37(2H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 1.48(4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2.42(4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2.64(2H, t, J5.8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.01(2H, t, J5.8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.63(2H, s, NH_2), 6.47(1H, dd, J 7.7, 5.0, 5-H), 7.03(1H, dd, J7.7,1.2, 6-H), 7.51(1H, dd J 5.0, 1.2, 4-H).

2. példa

2-hidroxi-9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin

88.5 g (0.4 mól) 2-amino-3-(2-piperidino-etoxi)-piridin és 550 ml száraz aceton keverékét forrásig melegítettük, majd óvatosan, kis részletekben 185.2 g (0.4 mól) malonsav-bis-2,4,6-triklórfenol-észtert adagoltunk az elegyhez és utána még másfél órán át forraltuk. A szobahőmérsékletre visszahűtött szuszpenziót másnapig hűtőszekrényben tároltuk. A kivált csapadékot kiszűrtük, és az anyalúgból betöményítés után újra kiszűrt kristályokat együtt acetonnal többször átmostuk. A kapott nyers terméket flash kromatográfiával tisztítottuk. A szilikagélről diklórmétánnal lemostuk a maradék 2,4,6-triklórfenolt, míg a metanol-diklórmétán (1:1) elegyével eluált terméket bepároltuk, vákuumban szárítottuk.

Kaptunk 69.31 g (60 %) (op. 171-172 °C) 2-hidroxi-9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidint.

NMR δ_H (200 MHz, DMSO-D₆): 1.39(2H, m, $\underline{CH}_2(CH_2CH_2)_2N$), 1.50 (4H, m, $CH_2(\underline{CH}_2CH_2)_2N$), 2.50 (4H, m, $CH_2(CH_2\underline{CH}_2)_2N$), 2.83(2H, t, J5.9, NCH_2CH_2O) 4.27(2H, t, J5.9, $NCH_2\underline{CH}_2O$), 5.16(1H, s, 3-H) 7.13(1H, t, J7.3, 7-H), 7.50(1H, d, J7.3, 8-H) 8.50(1H, d, J6.4, 6-H).

3. példa

2-(9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid

57.57 g (0.2 mól) 2-hidroxi-9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidint szobahőmérsékleten feloldottunk 400 ml száraz dimetilformamidban, hozzáadtunk 31 ml trietilamint és 69.66 g (0.2 mól) 2-brómmetil-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidot.

Az argonnal átöblített szuszpenziót 60 órán át kevertettük szobahőmérsékleten.

A kivált kristályokat kiszűrtük, a szuszpenziót 1200 ml jeges vízre öntöttük. A kivált kristályokat kiszűrtük, metanolból átkristályosítottuk.

Kaptunk 15.39 g (17 %) (op. 138-139 °C) 2-(9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidot.

Elemanalízis:

C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₇ S	C	H	N	S
Számított	58.26	5.79	10.07	5.76
Talált	57.41	6.02	9.77	5.39

NMR δ_H (200 MHz, CDCl₃): 1.30(6H, d, J 6.8, (CH₃)₂CH), 1.62(4H, m, CH₂(CH₂CH₂)₂N), 2.64(4H, m, CH₂(CH₂CH₂)₂N), 2.98(2H, t, J 5.8



NCH₂CH₂O), 3.96(3H, s, CH₃O) 4.23(1H, m, J 6.8, (CH₃)₂CH), 4.32(2H, t, J 5.8 NCH₂CH₂O), 5.90(1H, s, 3'-H), 6.23(2H, s, NCH₂O), 7.05(1H, t, J 7.4, 7'-H), 7.14(1H, dd, J 7.7;1.3, 8'-H), 7.19-7.21(2H, m, 5-H, 7-H), 8.72(1H, dd, J 7.0, 1.3, 6'-H).

4. példa

2-(9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oxymetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzisotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid hidroklorid

1.5 g, 2.7 mmól 2-(9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oxymetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzisotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidot feloldottunk 100 ml dietiléterben és hozzáadtunk 2,5 ml 20 %-os (m/V) sósavas dietilétert. A reakcióelegyet egy órán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd a kivált kristályokat kiszűrtük, exszikátorban nátrium-hidroxid felett súlyállandóságig szárítottuk. Kaptunk 1,55 g (97 %) (op. 115-120°C) 2-(9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oxymetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzisotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid hidrokloridot.

NMR δ_H (200 MHz, CDCl₃): 1.26(6H, d, J 6.8, (CH₃)₂CHO), 1.71(2H, m, CH₂(CH₂CH₂)₂N), 3.64(4H, m, CH₂(CH₂CH₂)₂N), 2.64(4H, m, CH₂(CH₂CH₂)₂N), 2.98(2H, t, J 5.8 NCH₂CH₂O), 3.96(3H, s, CH₃O) 4.23(1H, m, 6.8, (CH₃)₂CHO), 4.62(2H, t, J 5.8 NCH₂CH₂O), 5.78(1H, s, 3'-H), 6.10(2H, s, NCH₂O), 7.31-7.40(2H, m, 5-H, 7'-H), 7.63(1H, d, 7.0, 8'-H), 7.79(1H, d, J 2.3, 7-H), 8.65(1H, d, J 7.3, 6'-H), 10.26(1H, s).



5. példa

2-amino-3-(3-morfolino-propoxi)-piridin

1.68 g 0.042 mól nátrium-hidroxidot feloldottunk 40 ml metanolban, hozzáadtunk 4.62 g 0.042 mól 2-amino-3-hidroxi-piridint. Húszperces kevertetés után szárazra pároltuk. Hozzáadtunk 40 ml dimetil-szulfoxidot és jeges vizes hűtés mellett lassan hozzáadtunk 6.91 g 0.042 mól 1-(3-klór-propil)-morfolint. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, 200 ml jeges vízre öntöttük és 3x30 ml kloroformmal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist 5x30 ml vízzel mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk, szárazra pároltuk. Kaptunk 7.45 g (74 %) (op. 79-81 °C) 2-amino-3-(3-morfolino-propoxi)-piridint.

NMR, $\delta\delta_{\text{H}}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.07(2H, m, J 6.2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.44-2.52(6H, m, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.72(4H, t, J 4.6, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 4.04(2H, t, J 6.2, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.69(2H, s, NH_2), 6.57(1H, dd, J 7.7, 5.0, 5-H), 6.93(1H, dd, J 7.7, 1.2, 6-H), 7.77(1H, dd J 5.0, 1.2, 4-H).

6. példa

2-hidroxi-9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin

2-amino-3-(3-morfolino-propoxi)-piridinből indulva a 2. példa szerinti módon 63 %-os hozammal 2-hidroxi-9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidint kaptunk. (op. 200-202 °C)



NMR δ_H (200 MHz, DMSO-D₆): 1.97(2H, m, J4.6 CH₂CH₂CH₂), 2.35-2.52(6H, m, CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 3.56(4H, t, J6.4, N(CH₂CH₂)₂O), 4.20(2H, t, J6.4, CH₂CH₂CH₂O), 5.19(1H, s, 3-H) 7.18(1H, t, J7.3, 7-H), 7.50(1H, dd, J7.7;0.9, 8-H) 8.51(1H, d, J7.0; 0.9, 6-H).

7. példa

2-(9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid

2-hidroxi-9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinből kiindulva a 3. példa szerinti módon kaptunk 17,5 %-os hozammal 2-(9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidot (op. 76-80 °C).

Elemanalízis:

C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₈ S	C	H	N
Számított	56.63	5.63	9.78
Talált	56.57	5.76	9.56

NMR δ_H (200 MHz, CDCl₃): 1.30(6H, d, J 6.8, (CH₃)₂CHO), 2.18(2H, m, J6.8 CH₂CH₂CH₂), 2.52(4H, t, J 4.5, N(CH₂CH₂)₂O) 2.67(2H, t, J7.1, NCH₂CH₂CH₂O), 3.72(4H, t, J4.5, N(CH₂CH₂)₂O), 3.96(3H, s, CH₃O) 4.22-4.28(3H, m, (CH₃)₂CH, NCH₂CH₂CH₂O), 5.91(1H, s, 3'-H), 6.26(2H, s, NCH₂O),

7.08(1H, t, J 7.4, 7'-H), 7.14(1H, dd, J 7.7, 1.3, 8'-H), 7.19 (1H, s, 5-H),
7.26(1H, s, 7-H), 8.72(1H, dd, J 7.0, 1.3, 6'-H).

8. példa

2-(9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-(2-morfolino-etoxi)-1,2-benzizotiazol-3(2H)on-1,1-dioxid

2-hidroxi-9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinből és 2-brómmetil-4-izopropil-6-(2-morfolino-etoxi)-1,2-benzizotiazol-3(2H)on-1,1-dioxidból kindulva a 3. példa szerinti módon kaptunk 13,4 %-os hozammal 2-(9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-(2-morfolino-etoxi)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidot.

(op. 145-150 °C)

Elemanalízis:

C ₃₁ H ₃₉ N ₅ O ₉ S	C	H	N
Számított	56.61	5.98	10.65
Talált	57.41	6.34	9.59

NMR δ_H (200 MHz, CDCl₃): 1.30(6H, d, J 6.8, (CH₃)₂CH), 2.18(2H, m, J6.8 CH₂CH₂CH₂), 2.51-2.61(8H, m, 2*N(CH₂CH₂)₂O) 2.69(2H, t, J7.1, NCH₂CH₂CH₂O), 2.85(2H, t, J5.6, NCH₂CH₂O), 3.71-3.77(8H, m, 2*N(CH₂CH₂)₂O), 4.19-4.28(5H, m, (CH₃)₂CH, NCH₂CH₂O,



NCH₂CH₂CH₂O), 5.91(1H, s, 3'-H), 6.26(2H, s, NCH₂O), 7.09(1H, t, J 6.5, 7'-H), 7.14(1H, dd, J 6.5, 1.5, 8'-H), 7.21 (1H, s, 5-H), 7.27(1H, s, 7-H), 8.72(1H, dd, J 6.5, 1.5, 6'-H).

9. példa

2-amino-3-(2-(4-metil-piperazino)-etoxi)-piridin

50 ml száraz tetrahydrofuranhoz argon gáz alatt hozzáadtunk 2.6 g (0.02 mól) 2-(4-metil-piperazino)-etanolt és 6.4 g trifenil-foszfint. A kapott keverékbe 0-5 °C hőmérsékleten 2.2 g (0.02 mól) 2-amino-3-hidroxi-piridint adtunk és hozzácsepegtettünk 4.2 g dietil-azo-dikarboxilátot. Az először lilává, majd barnává váló oldatot 4 órán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd bepároltuk. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáltuk diklórmétán-metanol (19:1) eleggyel eluálva. A terméket tartalmazó frakciókat összepároltuk.

Kaptunk 1.2 g (25%) 2-amino-3-(2-(4-metil-piperazino)-etoxi)-piridint, ami vörösbarna olaj.

NMR δ_H (200 MHz, DMSO-D₆): 2.13(3H, s, CH₃N), 2.37(4H, s, CH₃N(CH₂)₂), 2.48(4H, m, (CH₂)₂N CH₂), 2.68(2H, t, J5.8, NCH₂CH₂O), 4.02(2H, t, J5.8, NCH₂CH₂O), 5.60(2H, s, NH₂), 6.47(1H, dd, J 7.7, 5.0, 5-H), 7.02(1H, dd, J7.7;1.2, 6-H), 7.50(1H, dd J 5.0;1.2, 4-H).

10. példa**2-hidroxi-9-(2-(4-metil-piperazino)-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin**

2-amino-3-(2-(4-metil-piperazino)-etoxi)-piridinből kiindulva a 2. példa szerinti módon 34 %-os hozammal 2-hidroxi-9-(2-(4-metil-piperazino)-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidint kaptunk. (op. 180-182 °C)

NMR δ_H (200 MHz, DMSO-D6): 2.16(3H, s, CH_3N), 2.34(4H, s, $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.50(4H, s, $(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2$), 2.76(2H, t, J5.8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.23(2H, t, J5.8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.15(1H, s, 3-H) 7.09(1H, t, J7.4, 7-H), 7.44(1H, d, J7.7 8-H) 8.48(1H, d, J6.9, 6-H).

11. példa**2-(9-(2-(4-metil-piperazino)-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid**

2-hidroxi-9-(2-(4-metil-piperazino)-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinből kiindulva a 3. példa szerinti módon kaptunk 19 %-os hozammal 2-(9-(2-(4-metil-piperazino)-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidot. (op. 103-106°C)

Elemanalízis:

$C_{27}H_{33}N_5O_7$ S	C	H	N
Számított	56.73	5.82	12.25
Talált	54.51	5.17	11.02

NMR δ_H (400 MHz, DMSO-D₆): 1.25(6H, d, J 6.8, (CH₃)₂CH), 2.12(3H, s, CH₃N), 2.33(4H, s, CH₃N(CH₂)₂), 2.61(4H, s, (CH₂)₂N CH₂), 2.84(2H, t, J 5.2, NCH₂CH₂O), 3.98(3H, s, CH₃O) 4.11(1H, m, J 6.8, (CH₃)₂CH), 4.29(2H, t, J 5.2, NCH₂CH₂O), 5.76(1H, s, 3'-H), 6.11(2H, s, NCH₂O), 7.30(1H, t, 7.4, 7'-H), 7.38 (1H, d, J 1.8, 5-H), 7.53(1H, d, J 7.6, 8'-H), 7.79(1H, d, J 1.8, 7-H), 8.58(1H, d, J 6.9, 6'-H).

12. példa

2-((2,4-diklór-benzoil)-oxi-metil)-4-izopropil-6-(2-morfolino-etoxi)-1,2-benzizotiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid

Argon atmoszférában 0.13 g, (1.0 mmól) 2-morfolino-etanol, 10 ml száraz tetrahidrofurán, 0.44 g (1.0 mmól) 2-((2,4-diklór-benzoil)-oxi-metil)-4-izopropil-6-hidroxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid, (EP-483928A1 – 1A példa) és 0.22 g (1.2 mmól) dietil-azodikarboxilát oldatához 0-5 °C hőmérsékleten lassan hozzáadtunk 0.33 g trifenil-foszfint. Az oldatot 20 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban bepároltuk.



A kapott olajból többszöri vízmentes etanolos átdolgozással nyertük ki a fehér kristályos anyagot. A kiszűrt kristályokat vízmentes etanollal mostuk majd vákuumban szárítottuk.

Kaptunk 40 mg (72 %) (op. 134-136 °C) 2-((2,4-diklór-benzoil)-oxi-metil)-4-izopropil-6-(2-morfolino-etoxi)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidot.

NMR δ_H (200 MHz, DMSO-D6):, 1.25(6H, d, 6.9, (CH₃)₂CH), 2.48(4H, m, O(CH₂CH₂)₂N), 2.73(2H, t, J 5.5, NCH₂CH₂O), 3.56(4H, m, O(CH₂)₂N, 4.05(1H, m, J 6.9, (CH₃)₂CH), 4.35(2H, t, J 5.5, NCH₂CH₂O), 6.04(2H, s, NCH₂O), 7.38(1H, d, J 2.0, 7-H), 7.58-7.61(3H, m, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.85(1H, d, J 2.0, 5-H).

13. példa

2-(bróm-metil)-4-izopropil-6-(2-morfolino-etoxi)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid

1.2 g, (2 mmól) 2-((2,4-diklór-benzoil)-oxi-metil)-4-izopropil-6-(2-morfolino-etoxi)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid, 5 ml jégacet, 0.5 ml ecetsavanhidrid elegyéhez szobahőmérsékleten hozzáadtunk 6.0 ml 36 v%-os ecetsavas hidrogén-bromid oldatot. A reakcióelegyet 4 órán át kevertettük 80 °C hőmérsékleten, majd bepároltuk. A maradék dietiléterben dörzsölve kristályos anyaggá esett szét. A kristályokat kiszűrtük, éterrel mostuk, vákuumban szárítottuk.



Kaptunk 0.75 g (80 %) (op. 192-194 °C) 2-(bróm-metil)-4-izopropil-6-(2-morfolino-etoxi)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidot.

NMR δ_H (200 MHz, $CDCl_3$): 1.31(6H, d, 6.8, $(CH_3)_2CH$), 3.60(4H, m, $O(CH_2CH_2)_2N$), 3.60(2H, t, J 5.5, NCH_2CH_2O), 4.22(4H, m, $O(CH_2CH_2)_2N$), 4.22(1H, m, J 6.8, $(CH_3)_2CH$), 4.88(2H, t, J 5.5, NCH_2CH_2O), 5.49(2H, s, NCH_2O), 7.26(1H, d, J 2.0, 7-H), 7.38(1H, d J 2.0, 5-H).

Az összehasonlító biológiai vizsgálatokhoz használt EP-0626378 publikációs számú szabadalmi bejelentés 9E példájában leírt 2-(9-(2-pirrolidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-(1-izopropil)-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)one-1,1-dioxid szintézise

0.27 g, 1.0 mmól az előzőekben leírt módszerekkel előállított és 626378 publikációs számú európai szabadalmi bejelentésből is ismert 2-hidroxi-9-(2-pirrolidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidint szobahőmérsékleten feloldottunk 5 ml száraz dimetil-formamidban, hozzáadunk 0.29 ml trietilamint és 0.9 mmól 0.32 g 2-bróm-metil-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidot. Az argonnal átöblített szuszpenziót 60 órát kevertettük szobahőmérsékleten. A kivált kristályokat kiszűrtük, a szuszpenziót 200 ml jeges vízre öntöttük. A kivált kristályokat kiszűrtük, etanolból átkristályosítottuk, hexánnal mostuk, szárítottuk. A nyers terméket szilikagél oszlopon diklórmétán-metanol (98:2) oldószerkeverékkel eluáltuk A terméket tartalmazó frakciókat összepároltuk, a kristályokat szárítottuk.



Kaptunk 67 mg (5 %) (op. 84-90 °C) 2-(9-(2-pirrolidino-etoxi)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-il-oxymetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzisotiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxidot.

Elemanalízis:

C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₇ S	C	H	N	S
Számított	57.55	5.57	10.33	5.91
Talált	52.8	5.40	8.80	

NMR δ_H (200 MHz, CDCl₃): 1.30(6H, d, 6.8, (CH₃)₂CH), 1.93(4H, m, (CH₂CH₂)₂N), 2.97(4H, m, (CH₂CH₂)₂N), 3.28(2H, t, J 5.8, NCH₂CH₂O), 3.96(3H, s, CH₃O) 4.21(1H, m, 6.8, (CH₃)₂CH), 4.45(2H, t, J 5.8, NCH₂CH₂O), 5.90(1H, s, 3'-H), 6.23(2H, s, NCH₂O), 7.06(1H, t, J 7.4, 7'-H), 7.14-7.27(3H, m, 5-H, 7-H, 8'-H), 8.72(1H, dd, J 7.0, 1.3, 6'H).

A termék azonos az EP 0626378 publikációs számú szabadalmi bejelentés 9E példájában leírt célvegyülettel.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek orális adagolás mellett mutatott erős elasztázgátló hatását az alábbi kísérleti eredményekkel mutatjuk be.

A humán leukocita elasztáz enzim által kiváltott akut tüdőkárosító hatás gátlásának meghatározása egéren történt.

A módszer leírása:

22-26 g testtömegű, 6-8 hetes életkorú hím NMRI egereket a vizsgált (I) általános képletű vegyületek illetve az ismert összehasonlító vegyület 0,1 % (m/v) karboxi-metil-cellulózos oldatával kezeltük. 60 perccel a kezelés után az egereknek intratracheálisan adunk 25,0 μ L steril fiziológiás sóoldatban oldott 12,5 nemzetközi egységnek megfelelő mennyiségű humán leukocytálasztáz enzim oldatát.

Három óra elteltével az egereket uretán oldatával túlaltattuk, majd a tüdőbe 1 ml fiziológiás sóoldatot juttattunk, mostuk, majd a nyaki sebzés újrafeltárását követően a tracheát kanüláltuk, mely kanül 18 gauge méretű fecskendőtü közbeiktatásával egy 1,00 mL-es műanyag fecskendőhöz csatlakozott. Miután a kanült sebészeti varrófonállal rögzítettük a tracheához, a légutakból kiszívtunk mintegy fél milliliternyi levegőt, majd 1,00 mL fiziológiás sóoldatot juttattunk a tüdőbe. A mellkast rövid ideig gyengéden masszíroztuk, majd a broncho-alveolaris öblítőfolyadékot kiszívtuk a légutakból. Mindezt még kétszer, további 1,00-1,00 mL fiziológiás sóoldattal megismételtük. A kiszívott mosófolyadékokat egyesítettük és térfogatukat mérőhengerben meghatároztuk, majd annyi Triton X 100 detergenst adunk hozzá, hogy annak végkoncentrációja 0,2 % (v/v) legyen. Az így oldatba juttatott haemoglobin koncentrációját 540 nm-en végzett spektrofotometriás mérés által határoztuk meg.



Az elasztáz enzimet gátló vegyület hatékonyságát a bevértést csökkentő hatás alapján ítéltük meg az alábbi összefüggés szerint:

$$\text{gátlási \%} = [(\text{VE} - \text{DE}) / (\text{VE} - \text{VS})] \times 100,$$

ahol:

VE= az orálisan csupán hordozóval ám intratrachealisan elasztázzal kezelt egerek broncho-alveolaris öblítőfolyadékai abszorbanciájának csoportátlaga;

DE= az orálisan a vizsgálati anyaggal és intratrachealisan elasztázzal kezelt egér broncho-alveolaris öblítőfolyadékának abszorbanciája;

VS= az orálisan csupán hordozóval és intratrachealisan is csak steril fiziológiás sóoldattal kezelt egerek broncho-alveolaris öblítőfolyadékai abszorbanciájának csoportátlaga.

Összehasonlító vegyületként az ismert, szerkezetileg legközelebb álló vegyületet alkalmaztuk, ami a EP-0626378A1 publikációs számú szabadalmi bejelentésének 9E példájának célvegyülete. Előállítását a fenti referencia példa ismerteti.



A mérések eredményét az alábbi 1. táblázatban foglaltuk össze.

Vegyület/példaszám	p.o dózis mg/ts kg egéren	gátlási %
2-(9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid 3. példa	10	80
2-(9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid 7. példa	10	56
2-(9-(2-(4-metil-piperazino)-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid 11. példa	10	42
2-(9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-(2-morfolino-etoxi)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid 8. példa	10	70
Összehasonlító vegyület 2-(9-(2-pirrolidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-(1-izopropil)-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (EP-626378, 9E példa)	10	15



A fenti mérési módszerrel egéren meghatározott per os ED_{50} érték 2,6 mg/ts kg az új 2-(9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil)-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid esetében.

Az ismert összehasonlító vegyület (EP-0 626 378 A1, 9E példa) per os ED_{50} értéke egéren a fenti módon meghatározva 23 mg/ts kg.

Amint látható, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek erős orális aktivitást mutatnak, míg a közeli kémiai szerkezetű ismert vegyület orális aktivitása szerény mértékű.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű –

ahol R^1 jelentése metil-csoport, etil-csoport vagy 2-morfolino-etil csoport;

R^2 jelentése –piperidino-, morfolino vagy 4-metil-piperazino-csoport;

n értéke 2 vagy 3 –

vegyületek és sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű – ahol R^1 jelentése metil-csoport, R^2 és n jelentése pedig az 1. igénypontban megadott – vegyületek és sóik.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű – ahol R^2 jelentése piperidino-csoport, R^1 és n jelentése az 1. igénypontban megadott – vegyületek és sóik.

4. 2-[9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil]-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid és sói.

5. 2-[9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]-oximetil-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid és sói.



6. 2-[9-(2-(4-metil-piperazino)-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil]-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid és sói.
7. 2-[9-(3-morfolino-propoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil]-4-izopropil-6-(2-morfolino-etoxi)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid és sói.
8. 2-[9-(2-piperidino-etoxi)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il-oximetil]-4-izopropil-6-metoxi-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid-hidroklorid.
9. Gyógyszerkészítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy vagy több (I) általános képletű – ahol R^1 , R^2 és n jelentése az 1. igénypontban megadott – vegyületet és/vagy sóját valamint egy vagy több gyógyszeriparban használatos segédanyagot tartalmaz.
10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a 4-8. igénypont szerinti vegyületek közül egy vagy több vegyületet és egy vagy több gyógyszeriparban használatos segédanyagot tartalmaz.
11. Normálisnál magasabb elasztázkoncentráció miatt kialakuló kórképek például asztma, gyulladások továbbá emphysema illetve krónikus obstruktív tüdőbetegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, a z z a l



j e l l e m e z v e , hogy egy vagy több (I) általános képletű – ahol R^1 , R^2 és n jelentése az 1. igénypontban megadott – vegyületet és/vagy sóját tartalmazza.

12. A 11. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy (I) képletű vegyületként a 4-8. igénypont szerinti vegyületek egy vagy több képviselőjét tartalmazza.

13. Az (I) általános képletű vegyületek – ahol R^1 , R^2 és n jelentése az 1. igénypontban megadott – alkalmazása normálisnál magasabb elasztázkoncentráció miatt kialakuló kórképek például asztma, gyulladások kezelésére.

14. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek - ahol R^1 , R^2 és n jelentése az 1. igénypontban megadott - előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy (II) általános képletű - ahol R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott, X jelentése halogénatom, előnyösen klóratom vagy brómatom – vegyületet egy (III) általános képletű – ahol R^2 és n jelentése az 1. igénypontban megadott – vegyülettel reagáltatunk és a kapott (I) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 és n jelentése a fenti – adott esetben sójává alakítunk vagy sójából felszabadítunk.

- Öri/CsI

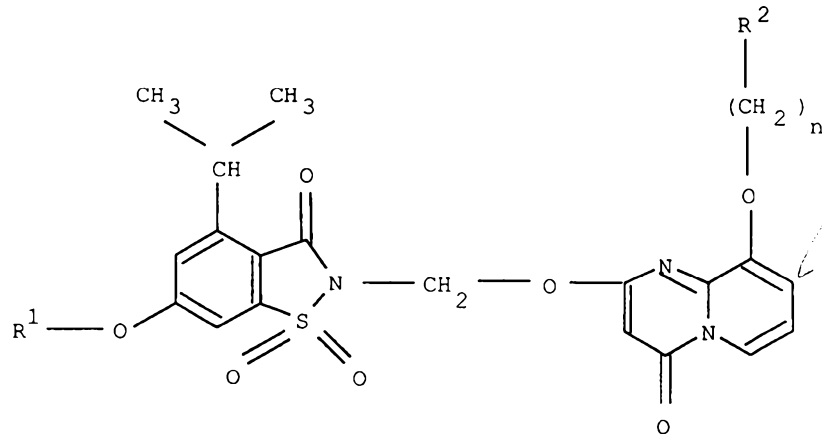
+ 1 lep rajt

busdane 6 y Q. J. - ad

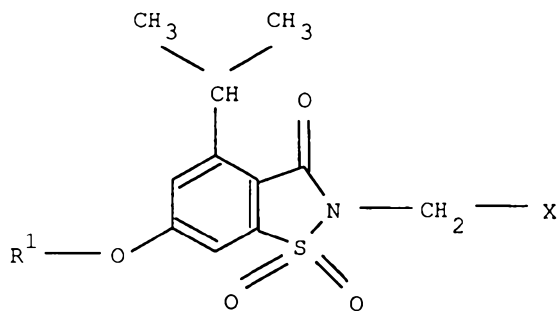
Bejelentő: Sanofi-Synthelabo Párizs, Franciaország

Képviselő: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.

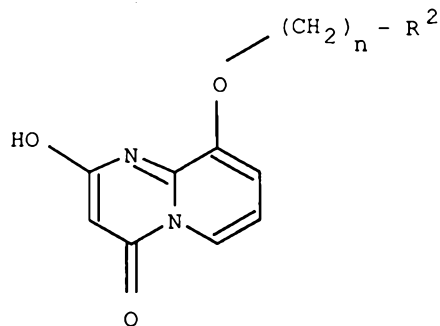
Új vegyületek



(I)



(II)



(III)