



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8220038**

⑲ NL

- ⑤4 **Insluitverbindingen van cyclodextrine met zwavelhoudende verbindingen.**
- ⑤1 Int.Cl³: C08B 37/16, C07C 149/23, C07C 149/243, C07D 207/16, C07D 209/20, C07D 233/64, C07D 277/06, C07D 401/04, C07D 417/04, A61K 47/00, A61K 31/00.
- ⑦1 Aanvrager: Santen Pharmaceutical Company Limited te Osaka, Japan.
- ⑦4 Gem.: Ir. F.X. Noz c.s.
Algemeen Octrooibureau
Boschdijk 155
5612 HB Eindhoven.

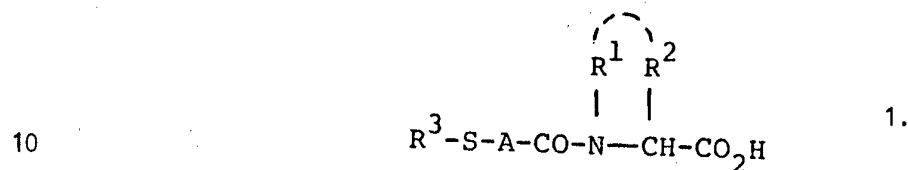
- ②1 Aanvraag Nr. 8220038.
- ⑧6 Aanvraagnummer oorspronkelijke internationale aanvraag: PCT/JP82/00050.
- ②2 Ingediend 24 februari 1982.
- ③2 Voorrang vanaf 28 februari 1981.
- ③3 Land van voorrang: Japan (JP).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 29060/81 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 3 januari 1983.
- ⑧7 Publicatiedatum oorspronkelijke internationale aanvraag: 2 september 1982.
- ⑧7 Publicatienummer oorspronkelijke internationale aanvraag: WO82/02890.

Deze octrooiaanvraag werd ingediend als internationale octrooiaanvraag onder de bepalingen van het Verdrag tot samenwerking inzake octrooien (PCT). De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van een Nederlandse vertaling van de oorspronkelijk in een andere taal ingediende beschrijving met conclusie(s). De Nederlandse octrooiaanvraag wordt geacht te zijn ingediend op de indieningsdatum van de internationale octrooiaanvraag.

Korte aanduiding: Insluitverbindingen van cyclodextrine met zwavelhoudende verbindingen.

De uitvinding heeft betrekking op insluitverbindingen van
5 cyclodextrine met de verbindingen met algemene formule 1 en zouten hiervan,



waarbij

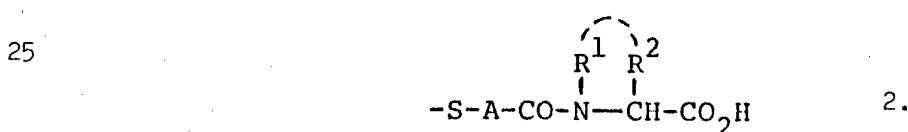
A een rechte of vertakte lagere alkyleengroep is,

R^1 waterstof of lagere alkyl is,

15 R^2 waterstof, lagere alkyl, fenyl, fenyl-lagere alkyl, hydroxy-fenyl-lagere alkyl, hydroxy-lagere alkyl, amino-lagere alkyl, guanidino-lagere alkyl, imidazolyl-lagere alkyl, indolyl-lagere alkyl, mercapto-lagere alkyl of lagere alkylthio-lagere alkyl is,

20 R^1 en R^2 kunnen worden samengenomen tot een volledige pyrrolidine-ring of thiazolidinering en elke ring kan zijn gesubstitueerd door fenyl of pyridyl en fenyl kan opnieuw zijn gesubstitueerd door hydroxy, lagere alkoxy, halogeen, nitro of sulfamoyl,

R^3 is waterstof of een verbinding met formule 2



waarbij de lagere alkyl en lagere alkoxy 1-6 koolstofatomen hebben.

30 De verbindingen met formule 1 zijn bekende verbindingen met een antihypertensieve werking, antireumatische werking, onderdrukkende werking bij leverbeschadiging, vloeibaar makende werking van sputum en dergelijke zoals beschreven in Japanse Kokai Koho SHO 54-148783, Japanse Kokai Koho SHO 55-7255, Amerikaans octrooischrift 4.046.889,
35 Japanse Kokai Koho-SHO 55-51020, Japans octrooi 1.066.721 en Japans octrooi 432.636.

De nadelen die samenhangen met de verbinding met formule 1 bestaan hieruit dat deze minder stabiel zijn en/of een lage oplosbaarheid

hebben in water en deze problemen zijn tot nu toe niet opgelost.

Deze uitvinding heeft betrekking op insluitverbindingen van cyclodextrine met de verbindingen met algemene formule 1 en zouten hiervan. De verbinding met formule 1 is een bekende verbinding die een antihypertensieve werking, antireumatische werking, onderdrukkende werking van leverbeschadiging, vloeibaar makende werking van sputum en dergelijke heeft. De nadelen van de verbinding met formule 1 bestaan hieruit dat deze een minder goede stabiliteit heeft en/of lagere oplosbaarheid heeft in water. Ten einde de stabiliteit en de oplosbaarheid van de verbinding met formule 1 te verbeteren is de verbinding met formule 1 in reactie gebracht met cyclodextrine om te onderzoeken of deze een insluitverbinding vormt. Hierdoor konden stabiele insluitverbindingen worden verkregen door de reactie van de verbinding met formule 1 met cyclodextrine en de oplosbaarheid van enkele van de verkregen insluitverbindingen in water werd aanzienlijk hoger dan de oorspronkelijke verbinding.

De werkwijze voor het bereiden van de insluitverbinding volgens de uitvinding is bijvoorbeeld als volgt.

Cyclodextrine, bij voorkeur β -cyclodextrine, wordt opgelost in water of in een mengsel van water en een organisch oplosmiddel, dat mengbaar is met water en de verbinding met formule 1 of een oplossing van de verbinding met formule 1 in een met water mengbaar organisch oplosmiddel wordt toegevoegd, bij voorkeur door verwarmen. De verkregen oplossing wordt afgekoeld, ingedampt onder verlaagde druk of gelyofiliseerd ter verkrijging van een insluitverbinding.

Het met water mengbare organische oplosmiddel is bijvoorbeeld methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, aceton of dimethylformamide.

De verhouding tussen water en organisch oplosmiddel wordt gekozen in afhankelijkheid van de oplosbaarheid van het uitgangsmateriaal en de verkregen insluitverbinding. De insluitverbinding volgens de uitvinding komt voor als kristal of als poeder en heeft een constante samenstelling.

In een IR-spektrum van deze insluitverbinding is een absorptiesignaal waarneembaar van de carboxylgroep bij $1700-1750\text{ cm}^{-1}$.

Het gehalte van de verbinding met formule 1 kan worden berekend door UV-absorptiespectrofotometrie of jodometrie. Zodoende is een stabiliteit en/of oplosbaarheid in water van de insluitverbinding gevonden die aanzienlijk hoger is dan die van de verbinding met formule 1.

8220038

De oplosbaarheidstest.

De oplosbaarheid in water van de insluitverbinding van cyclodextrine met verbinding A of verbinding C is weergegeven in de onderstaande tabel. Als resultaat hiervan blijkt dat de insluitverbinding
 5 aanzienlijk oplosbaarder is in water dan de uitgangsverbinding.

TABEL

verbinding	oplosbaarheid in water
verbinding uit voorbeeld I	1,0 g/100 ml
verbinding uit voorbeeld III	0,07 g/100 ml
verbinding A	0,16 g/100 ml
verbinding C	0,01 g/100 ml

Stabiliteitstest.

Het experiment voor het bewaren van de insluitverbinding uit voorbeeld I en verbinding A in water of een fosfaatbuffer (pH = 7,0) gedurende een maand bij omgevingstemperatuur gaf aan dat de eerste verbinding
 20 aanzienlijk stabiel is dan de laatste verbinding.

Voorbeeld I

De insluitverbinding van cyclodextrine met (2R,4R)-2-(2-hydroxyfenyl)-3-(3-mercaptopropanoyl)-4-thiazolidinecarbonzuur (verbinding A).

In 70 ml heet water werd 0,6 g verbinding A en 2,3 g β -cyclodextrine opgelost. Het reactiemengsel werd afgefiltreerd en ingedampt
 25 onder verlaagde druk. De verkregen kristallen werden afgefiltreerd ter verkrijging van 2,3 g van de in de aanhef vermelde verbinding. Het smeltpunt was hoger dan 250 °C.

De gegevens uit de IR-analyse (nujol, cm^{-1}) zijn:

30 3340, 1730, 1655, 1335, 1290, 1240, 1205, 1155, 1080, 1030, 940, 860.

Het gehalte van de verbinding A in de kristallen bedroeg 20%.

Voorbeeld II

De insluitverbinding van cyclodextrine met (2S)-1-[(2S)-3-mercaptopropanoyl]-2-pyrrolidinecarbonzuur (verbinding B).
 35

In 50 ml heet water werden 0,4 g verbinding B en 2,3 g β -cyclodextrine opgelost. Het reactiemengsel werd afgefiltreerd en ingedampt onder verlaagde druk. Een kleine hoeveelheid water werd toegevoegd aan

8220038

de rest en de verkregen kristallen werden afgefiltreerd ter verkrijging van 2,2 g van de in de aanhef vermelde verbinding. Het smeltpunt was hoger dan 250 °C.

De gegevens uit de IR-analyse (nujol, cm^{-1}) zijn:

5 3340, 1730, 1640, 1330, 1240, 1200, 1155, 1080, 1025, 940, 870.
Het gehalte van verbinding B in de kristallen was 14%.

Voorbeeld III

De insluitverbinding van cyclodextrine met (4R,4'R)-3,3'-
10 [3,3'-dithiobis(propanoyl)] bis[2-(2-hydroxyfenyl)-4-thiazolindinecar-
bonzuur] (verbinding C).

Aan 85 ml oplossing in heet water van 6,3 g β -cyclodextrine werd
toegevoegd een oplossing van 10 ml aceton met 0,4 g verbinding C en het
reactiemengsel werd afgefiltreerd. Het filtraat werd bewaard gedurende
een nacht en de verkregen kristallen werden afgefiltreerd ter verkrijging
15 van 1,6 g van de in de aanhef vermelde verbinding. Het smeltpunt was
hoger dan 250 °C.

De gegevens uit de IR-analyse (nujol, cm^{-1}) zijn:

3340, 1720, 1705, 1630, 1600, 1290, 1235, 1200, 1150, 1050, 940,
850.

20 Het gehalte aan verbinding C in de kristallen was 14%.

Voorbeeld IV

De insluitverbinding van cyclodextrine met N-(2-mercapto-2-
methylpropanoyl)-L-cysteïne (verbinding D).

In 50 ml heet water werden 1,1 g verbinding D en 5,7 g β -cyclo-
25 dextrine opgelost en de oplossing werd gedurende een nacht bewaard. De
verkregen kristallen werden afgefiltreerd ter verkrijging van 5,4 g
van de in de aanhef vermelde verbinding. Het smeltpunt was 250-251 °C
(onder ontleding).

De gegevens uit de IR-analyse (KBr, cm^{-1}) zijn:

30 3360, 1735, 1655, 1360, 1327, 1150, 1075, 1023, 937, 850.
Het gehalte aan de verbinding D in de kristallen was 14%.

Voorbeeld V

De insluitverbinding van cyclodextrine met N-(2-mercapto-2-propanoyl)-
glycine (verbinding E).

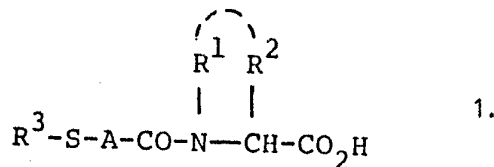
35 In 60 ml heet water werden opgelost 0,8 g verbinding E en 5,7 g
 β -cyclodextrine. De oplossing werd gevriesdroogd ter verkrijging van
de in de aanhef vermelde verbinding.

De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding zijn zeer goed toe-

8220038

pasbaar als therapeutisch middel.

Samengevat kan worden gesteld dat de uitvinding betrekking heeft op insluitverbindingen van cyclodextrine met de verbindingen met algemene formule 1 en zouten hiervan, die een farmacologische werking hebben zoals een antihypertensieve werking,



waarbij

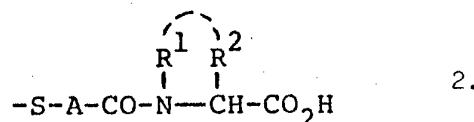
A een rechte of vertakte lagere alkyleengroep is,

R¹ een waterstofatoom of lagere alkylgroep is,

R² waterstof, lagere alkyl, fenyl, fenyl-lagere alkyl, hydroxy-fenyl-lagere alkyl, hydroxy-lagere alkyl, amino-lagere alkyl, guanidino-lagere alkyl, imidazolyl-lagere alkyl, indolyl-lagere alkyl, mercapto-lagere alkyl of lagere alkylthio-lagere alkyl is,

R¹ en R² kunnen samen de pyrrolidineringsvormen of een thiazolidineringsvormen en elke ring kan zijn gesubstitueerd door fenyl of pyridyl en fenyl kan opnieuw zijn gesubstitueerd door hydroxy, lagere alkoxy, halogeen, nitro of sulfamoyl,

R³ is waterstof of een verbinding met formule 2

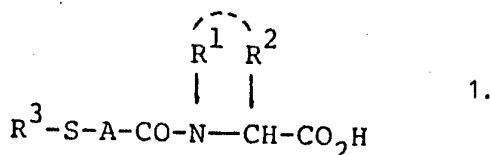


waarbij de lagere alkyl en lagere alkoxy 1-6 koolstofatomen hebben.

8220038

CONCLUSIES

1. Insluitverbinding van cyclodextrine met de verbinding met formule 1 en zouten hiervan,



waarbij

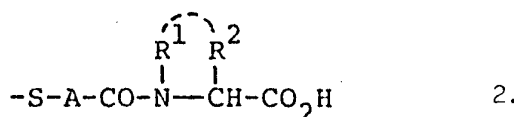
A een rechte of vertakte lagere alkyleen is,

R^1 waterstof of lagere alkyl is,

R^2 waterstof, lagere alkyl, fenyl, fenyl-lagere alkyl, hydroxy-fenyl-lagere alkyl, hydroxy-lagere alkyl, amino-lagere alkyl, guanidino-lagere alkyl, imidazolyl-lagere alkyl, indolyl-lagere alkyl, mercapto-lagere alkyl of lagere alkylthio-lagere alkyl is,

R^1 en R^2 kunnen samen een pyrrolidinerings of thiazolidinerings vormen en elke ring kan zijn gesubstitueerd door fenyl of pyridyl en fenyl kan zijn gesubstitueerd door hydroxy, lagere alkoxy, halogeen, nitro of sulfamoyl,

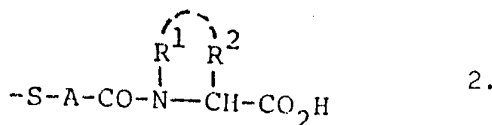
R^3 is waterstof of een verbinding met formule 2,



waarbij de lagere alkyl en lagere alkoxy 1-6 koolstofatomen hebben.

2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R^3 is waterstof.

3. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R^3 een verbinding is met formule 2,



4. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat A is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ of $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

8220038

5. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de verbinding met formule 1 is (2R,4R)-2-(2-hydroxyfenyl)-3-(3-mercapto-propanoyl)-4-thiazolidinecarbonzuur.
- 5 6. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de ver-
binding met formule 1 is (2S)-1-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-
2-pyrrolidinecarbonzuur.
7. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de ver-
binding met formule 1 is (4R,4'R)-3,3'-[3,3'-dithiobis(propanoyl)]bis-
[2-(2-hydroxyfenyl)-4-thiazolidinecarbonzuur].
- 10 8. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de ver-
binding met formule 1 is N-(2-mercapto-2-methylpropanoyl)-L-cysteïne.
9. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de ver-
binding met formule 1 is N-(2-mercaptopropanoyl)glycine.

Eindhoven, oktober 1982

8220038