

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 808 B

(21) A bejelentés száma: 1424/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 03. 13.
(30) Elsőbbségi adatok:
39 08 5471989.03.16. DE

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 333/24

A 61 K 31/38

(40) A közzététel napja: 1990. 09. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 02. 28. SZKV 92/02

(72) Feltalálók:

dr. Schönafinger, Karl, Alzenau (DE)
dr. Beyerle, Rudi, Frankfurt/Main (DE)
dr. Schindler, Ursula, Mörfelden-Walldorf (DE)
dr. Jablonka, Bernd, Oberursel (DE)
dr. Troke, Jeffery, Newport Pagnell,
Buckinghamshire (GB)

(73) Szabadalmaz:

Cassella Ag., Frankfurt/Main (DE)

(54) Eljárás tienil-ecetsav-származékok és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű tienil-ecetsav-származékok – a képletben

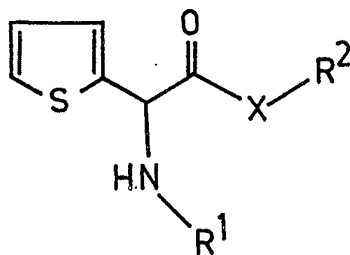
X jelentése -O- vagy -NH-;

R¹ jelentése hidrogénatom, -CH₂-CO-R³ általános képletű csoport vagy -CO-CH₂NH₂ képletű csoport,

R² jelentése hidrogénatom, C₁-C₄-alkilcsoport vagy az R¹ szubsztituens és

R³ jelentése C₁-C₄-alkoxi-, hidroxil- vagy aminos-csoport, azzal a kikötéssel, hogy R¹ és R² nem jelenthet egyidejűleg hidrogénatomot, ha X = O, valamint gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására.

A találmány szerint előállított vegyületek a központi idegrendszerre hatásosak.



(I)

A leírás terjedelme: 9 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

HU 204 808 B

A találmány tárgya új tienil-ecetsav-származékok, gyógyászatiilag elfogadható sóik, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerint előállított vegyületeket az (I) általános képlet ábrázolja, ebben

X jelentése -O vagy -NH-;

R¹ jelentése hidrogénatom, -CH₂-CO-R³ általános képletű csoport vagy -CO-CH₂NH₂ képletű csoport, R² jelentése hidrogénatom, C₁-C₄-alkilcsoport vagy -CH₂COOH csoport és

R³ jelentése C₁-C₄-alkoxi-, hidroxil- vagy aminos csoport, azzal a kikötéssel, hogy R¹ és R² nem jelenthet egyidejűleg hidrogénatomot, ha X = O.

Az R² jelentésében szereplő C₁-C₄-alkilcsoport és az R³ jelentésében szereplő C₁-C₄-alkoxics csoport alkilcsoportja lehet egyenes vagy elágazó szénláncú, így például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-til-, izobutil- vagy terc-butil-csoport. Előnyös a metil-, az etil- és a terc-til-csoport.

A gyógyászatiilag elfogadható sók előnyösen savadékos sók, különösen előnyösen hidrokloridok.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyeknek képletében

X jelentése -O-;

R¹ jelentése -CH₂-O-R³ általános képletű csoport, R² jelentése hidrogénatom vagy C₁-C₄-alkilcsoport és

R³ jelentése C₁-C₄-alkoxi-, hidroxil- vagy aminos csoport.

Szintén előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyeknek képletében

X jelentése -NH-;

R¹ jelentése -CH₂-CO-R³ általános képletű csoport;

R² jelentése hidrogénatom és

R³ jelentése C₁-C₄-alkoxi- vagy hidroxilcsoport.

Különösen előnyös a tien-2-il-N-amino-karbonil-metil-amino-ecetsav és a tien-2-il-N-hidroxi-karbonil-metil-amino-ecetsav-amid-hidroklorid.

Az (I) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben X és R² jelentése a megadott - hidroxil-aminnal oximmá alakítunk és ezt redukálással a találmány szerinti (Ia) általános képletű vegyületekké alakítjuk, és ez utóbbi vegyületeket adott esetben

a) (III) általános képletű halogén-ecetsav-észterrel - a képletben

Hal jelentése halogénatom, előnyösen brómatom és R⁴ jelentése C₁-C₄-alkilcsoport -

végzett alkilezéssel további, (Ib) általános képletű találmány szerinti vegyületekké alakítjuk és ezeket a vegyületeket hidrolízissel vagy ammóniával végzett ammonolízissel további (Ic) általános képletű találmány szerinti vegyületekké alakítjuk - a képletben

R³ jelentése -OH vagy -NH₂ képletű csoport -, vagy

b) a (IV) általános képletű vegyes anhidriddel való alakítással, majd azt követő hidrolízissel a találmány szerinti (Id) általános képletű vegyületekké alakítjuk és kívánt esetben az (Ia), (Ib), (Ic) vagy

(Id) általános képletű vegyületeket sóikká alakítjuk.

A (II) általános képletű vegyületek például a kereskedelemben hozzáférhető 2-tienil-glioxilsavból észterezéssel, illetve amidálással, illetve az észterekből, így például a 2-tienil-glioxilsav-etil-észterből átészterezéssel, illetve megfelelően helyettesített alkoholokkal, illetve primer aminokkal végzett aminolízissel állíthatók elő. A (III) általános képletű vegyületek, valamint az említett alkoholok és primer aminok ismertek és ismert módon állíthatók elő.

A (IV) általános képletű vegyületek ismertek és előnyösen in situ állítjuk elő őket N-terc-butoxi-karbonil-glicinből trimetil-ecetsav-kloriddal.

Az (I) általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy az (V) általános képletű 2-tienil-glicin-származékokat az (Ia) általános képletű találmány szerinti vegyületekké észteressítjük, illetve amidáljuk és ezeket adott esetben az a) és b) pont alatt leírtak szerint tovább reagáltatjuk.

Az 2-tienil-glicin kereskedelemben hozzáférhető vegyület.

Az előzőekben megadott szintézis lehetőségeknél az eljárási lépések sorrendje adott esetben felcserélhető.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításához szükséges eljárási lépések, így például az észterezés, átészterezés, ammonolízis, aminolízis, amidálás, alkilezés, hidrolízis és redukció a szakember számára ismertek és szakkönyvekben, így például a Houben-Weyl, „Methoden der Organischen Chemie” irodalmi helyen megtalálhatók.

A (II) általános képletű vegyületeknek hidroxil-aminnal való reagáltatása útján kapott vegyületek redukálását előnyösen alkoholokban, mint oldószerekben folytatjuk le. Különösen előnyösen metanolt és etanolt alkalmazunk. A reakcióhőmérséklet előnyösen 30-120 °C. Katalizátorként előnyösen palládium- vagy platina-katalizátorokat, különösen előnyösen Raney-nikkelt alkalmazunk.

Az (Ia) általános képletű vegyületeknek a (III) általános képletű halogén-ecetsav-észterekkel végzett alkilezését előnyösen 0-100 °C hőmérsékleten folytatjuk le. Oldószerként minden inert oldószert, különösen előnyösen étert, DMF-t és DME-t alkalmazunk. Az (Ic) általános képletű vegyületeknek ezt követő hidrolízisét előnyösen inert oldószerekben, különösen előnyösen alkoholokban és éterekben folytatjuk le előnyösen 0 °C és az alkalmazott oldószert forráspontja közötti hőmérsékleten.

Az (Ia) általános képletű vegyületeknek a (IV) általános képletű vegyes anhidridekkel lefolytatott alkilezését előnyösen inert oldószerekben, különösen előnyösen DMF-ben vagy éterben végezzük -20 °C és +60 °C, különösen előnyösen -20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. Az ezt követő hidrolízist előnyösen savasan, például hidrogén-kloriddal vagy trifluor-ecetsavval folytatjuk le előnyösen 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, különösen előnyösen szobahőmérsékleten.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületek bázisos csoportokat tartalmaznak, ezek szeretlen vagy szerves savakkal savaddíciós sókat képeznek. Az ilyen savaddíciós sók képzéséhez szeretlen és szerves savak alkalmasak. Megfelelő savak például a hidrogén-klorid, a hidrogén-bromid, a naftalin-diszulfonsav, különösen a naftalin-1,5-diszulfonsav, a foszforsav, a salétromsav, a kénsav, az oxálsav, a tejsav, a borkósav, az ecetsav, a szalicilsav, a benzoészav, a hangysav, a propionsav, a pvalinsav, a dietil-ecetsav, a malonsav, az almasav, a szulfaminsav, a fenil-propionsav, a glükonsav, az aszkorbinsav, a nikotinsav, az izonikotinsav, a metánszulfonsav, a p-toluolszulfonsav, a citromsav és az adipinsav. Előnyösek a farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sók.

A savaddíciós sókat általában a komponensek egyesítésével, célszerűen megfelelő oldószerben vagy hígítószerben állítjuk elő. Az (I) általános képletű vegyületek szintézise során először a savaddíciós sók válnak ki. A savaddíciós sókból a szabad (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben ismert módon, például vízben való feldolgozással vagy szuszpendálással, majd meglúgosítással, például nátrium-hidroxiddal és ezt követő izolálással nyerhetjük ki.

A karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek sók formájában is előfordulhatnak. Előnyösek a nátrium-, kálium- és ammóniumsók, amelyeket a savas alakból a megfelelő bázisokkal állíthatunk elő. Ha az (I) általános képletű vegyületek a karboxilcsoport mellett szabad aminocsoportot is tartalmaznak, a vegyületek belső sók formájában is létezhetnek.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati elfogadható sóik értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A vegyületek központi hatásúak, például enkefalo-tróp és nootróp hatásúak és alkalmasak az agy funkciójával kapcsolatos megbetegedések, így a cerebrális elégtelenség, a cerebrális öregedési folyamatok, a csökkentett gondolkodási teljesítmény, valamint az Alzheimer-klór, a multi-infarctus-dementia és a csökkentett tanulási képesség kezelésére.

A vegyületek az eddig ismert hasonló hatásirányú vegyületekhez viszonyítva meglepő módon lényegesen jobb hatásúak.

A vegyületek kiváló hatást mutatnak különböző vizsgálatokban, így például a túlélési idő meghosszabbításában nátrium-nitrit-hipoxia alatt Gibsen és Bless (J. Neurochemistry 27, /1976/) szerint, a nitrogénnal indukált hipoxia-tolerancia javításában, ennek során a vizsgált készítményekkel kezelt kísérleti állatok tiszta nitrogént lélegeznek be és ezt követően mérik a belélegzés és az elektroencefalogram elektromos semlegességének megjelenése közötti időtartamot, valamint a letalitást.

A találmány szerint előállított vegyületek nagyon jó hatásúak azokban a vizsgálatokban is, amelyek a tanulási és gondolkodási teljesítmény növelésére terjednek ki, így például az ismert elkerülési vizsgálatban.

A felsorolt vizsgálatok és számos további vizsgálat

alapján a találmány szerint előállított vegyületek alacsony adagolási mennyiségben és alacsony toxicitás mellett meglepő módon rendkívül kedvező, az ismert készítményeknél ilyen formában nem előforduló hatásprofilot mutatnak. Ezt a következő táblázatokkal mutatjuk be:

1) Szkopolaminnal indukált amnézia egereknél

3 mg/kg i.p. szkopolamin mennyiség injektálása a passzív elkerülési tanulási vizsgálatban amnéziához vezet. Az (I) általános képletű vegyületekkel való peroralis előkezelés – mint azt a következő táblázat adatai mutatják – a kísérletileg indukált amnéziát lényegesen antagonizálják. Az ismert piracetám vegyületet összehasonlítóként alkalmazzuk, ennek hatása elhanyagolható a találmány szerinti vegyületekhez képest.

A példa száma	Az adagolás mg/kg p.o.	Szkopolamin -amnézia az amnézia megfordulása
5	30	56
8	30	71
piracetám	30	18

2) Isémiával indukált amnézia monogol gerbilnél

Rövid ideig tartó bilaterális cerebrális isémia (3–5 perc) gerbilnél tartós tanulási zavart okoz a passzív elkerülési tanulásban. Ha az állatokat az isémia befejeződése után intraperitoneálisan azonnal az (I) általános képletű vegyületekkel kezeljük, a tanulási zavar antagonizálható. A következő táblázatban olyan adagolási mennyiségeket adunk meg, amelyek a tanulási zavar félmaximális (mintegy 50%-os) antagonizálását eredményezik. A találmány szerint előállított vegyületek kifejezetten jobb hatásúak a technika állása szerint ismert vegyületekhez viszonyítva.

A példa száma	Az adagolás mg/kg i.p. a tanulási zavar megfordulása%	Az isémia- indukált tanulási zavar
5	1,00	51
8	0,03	58
9	0,10	54
11	1,00	54
Aniracetám	30,00	45
Oxiracetám	100,00	46

3) Receptorkötő tanulmányok in vitro

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületeknek a glicerín-receptorok kötési állandóira való hatását a patkánykortex szinaptoszóma vizsgálatban vizsgáltuk, a vegyületek kifejezetten specifikus kötést mutattak. Az ismert piracetám vegyület hatástalan.

60

A példa száma Kötődés a glicin-receptorokhoz az agyban

9 $K_d = 1,8 \times 10^{-6}$ M
11 $K_d = 0,8 \times 10^{-6}$ M
Piracetám nin. specifikus kötés
(összehasonlítható vegyület)

Az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sóik tehát gazdagítják a gyógyászatot.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik alkalmazhatók embereknél gyógyszerként, például az agyfunkció korlátozottságával kapcsolatos megbetegedések kezelésére és megelőzésére, ugyancsak alkalmazhatók a cerebrális öregedési folyamatok kezelésére és megelőzésére.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatiilag elfogadható sóikat alkalmazhatjuk gyógyszereként önmagukban, egymással összekeverve vagy gyógyászati készítmények formájában, amelyek enterális vagy parenterális alkalmazásra kerülnek és amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületnek vagy sójának hatásos adagját tartalmazzák a szokásos gyógyászatiilag elfogadható hordozó és adalékanyagokkal. A készítmények általában mintegy 0,5–90 tömeg% gyógyászatiilag hatásos vegyületet tartalmaznak.

A készítményeket adagolhatjuk orálisan, például pilulák, tabletták, lakkbevonatú tabletták, drazsék, granulátumok, kemény és lágy zselatinkapszulák, oldatok, szirupok, emulziók vagy szuszpenziók vagy aeroszolegyek formájában. Az adagolás történhet rektálisan is, például kúpok formájában vagy parenterálisan, például injekciós oldatok formájában vagy perkután, például kenőcsök vagy tinkturák formájában.

A gyógyászati készítményeket ismert módon állítjuk elő, ennek során gyógyászatiilag elfogadható inert szervesen vagy szerves hordozóanyagokat alkalmazunk. A pilulák, tabletták, drazsék és kemény és lágy zselatinkapszulák előállításánál használhatunk például laktózt, kukoricakeményítőt vagy ezek származékait, talkumot, sztearinsavat vagy ennek sóit. A hordozóanyagok lágy zselatinkapszulák és kúpok esetén lehetnek például zsírok, viaszok, félszilárd és folyékony és szirupok előállításánál a hordozóanyag lehet például a víz, a szacharóz, az invert cukor, a glükóz és poliolkol. Az injekciós oldatok előállításánál hordozóanyagként például vizet, alkoholokat, glicerint, poliolkolokat, növényi olajokat alkalmazunk.

A gyógyászati készítmények a hatóanyagok és a hordozóanyagok mellett adalékanyagokat is, így például töltőanyagokat, robbantószerkeket, kötőanyagokat, síkosítószereket, nedvesítőszereket, stabilizátorokat, emulgeátorokat, konzerválószereket, édesítőszereket, színezékeket, ízjavító- és aromajavító adalékanyagokat, sűrítőszereket, hígítószereket, pufferanyagokat, továbbá oldószereket vagy oldásközvetítőket, vagy depothatás eléréséhez szükséges anyagokat, valamint az ozmotikus nyomás megváltoztatásához szükséges sókat, bevonószereket vagy antioxidánsokat

tartalmazhatnak. A készítmények tartalmazhatnak egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóját és egy vagy több további gyógyászatiilag hatásos vegyületet.

Ilyen egyéb gyógyászatiilag hatásos vegyületek például a véráramlást elősegítő szerek, így a dihidroergokrisztin, a nikergolin, a bufenin, a nikotinsav és ennek észterei, a piridil-karbinol, a benciklán, a cinnarizin, a naftidrofuril, a raubaszin és a vinkamin; pozitív inotrop vegyületek, így a digoxin, az acetil-digoxin, a metil-digoxin és a lanato-glikozidok; a kornoáriás értágítószerkeket, így a karbokromén, a dipiridamol, a nifedipin és a perhexilin; az antianginás vegyületek, így az izoszorbid-dinitrát, az izoszorbid-mononitrát, a glicerin-nitrát, a molszidomin és a verapamil, a β -blokkolószerek, így a propranolol, az oxprenolol, az atenolol, a metoprolol és a fenbutolol. A vegyületek kombinálhatók más nootrop hatású vegyületekkel, így például piracetámmal, vagy a központi idegrendszerre hatásos vegyületekkel, így a pirlindollal vagy szulpiriddel is.

Az adagolási mennyiség széles határok között változhat és minden esetben az egyedi adottságokhoz kell ezt igazítani. Orális adagolásnál általában a napi dózis mintegy 0,1–1 mg/kg, előnyösen 0,3–0,5 mg/kg testtömeg a kívánt hatás eléréséhez, intravénás alkalmazás esetén a napi adagolási mennyiség általában mintegy 0,01–0,3 mg/kg, előnyösen 0,05–0,1 mg/kg testtömeg. A napi adagot általában, különösen nagyobb mennyiségek alkalmazásánál több, például 2, 3 vagy 4 rész adagolási mennyiségre osztjuk. Adott esetben az egyedi viselkedéstől függően szükséges lehet, hogy az előzőekben megadott napi adagolási mennyiségektől eltérjünk, ennél többet vagy kevesebbet alkalmazzunk. A gyógyászati készítmények általában 0,1–50 mg, előnyösen 0,5–10 mg (I) általános képletű hatóanyagot vagy ennek farmakológiailag elfogadható sóját tartalmaznak adagolási egységként.

A következő 1–11. példában az (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatjuk be, az A–H példák az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények előállítását mutatják be.

1. példa

Tien-2-il-amino-ecetsav-terc-butil-észter
12,6 g tien-2-il-amino-ecetsavnak, 300 ml dimetoxi-etánnak, 15 ml kénsavnak és 100 ml izobuténnek az elegyét 5 órán át szobahőmérsékleten autoklávban keverjük, majd 800 ml éter és 800 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat elegyébe öntjük. Az éteres fázist elválasztjuk, a vizes fázist kétszer 200 ml éterrel kirázzuk. Az éteres fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert lepároljuk, így sárgás olajos anyag marad vissza.

55 Kitermelés: 6,8 g olaj.

2. példa

Tien-2-il-amino-ecetsav-metil-észter-hidroklorid
6,8 g tien-2-il-amino-ecetsavnak 70 ml metanolban
60 készített oldatába hidrogén-klorid-gázt vezetünk be és

az elegyet 6 órán át 50 °C hőmérsékleten melegítjük. A feleslegben levő metanolt és sósavat vákuumban lepároljuk és a visszamaradó szilárd anyagot metanollal mossuk és vákuumban szárítjuk.

Kitermelés: 5,9 g, op.: 179 °C.

3. példa

Tien-2-il-N-(metoxi-karbonil-metil)-amino-ecetsav-terc-butyl-észter

6,6 g tien-2-il-amino-ecetsav-terc-butyl-észternek (1. példa), 3,3 g trietil-aminnak, 5,0 g bróm-ecetsav-metilészternek és 40 ml dimetoxi-etánnak az elegyét 4 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot elkeverjük 250 ml vízzel és a terméket etil-acetáttal kirázzuk. Nátrium-szulfáttal való szárítás után az elegyhez aktív szenet adunk, rövid ideig főzzük és szűrjük. Az oldószer lepárlása után olajos anyag marad vissza.

Kitermelés: 7,4 g olaj.

4. példa

Tien-2-il-N-(amino-karbonil-metil)-amino-ecetsav-terc-butyl-észter

7,4 g 3. példa szerinti vegyületnek és 50 ml tömény metanolos ammóniának az elegyét 15 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten. Az oldószert lepároljuk, a visszamaradó anyagot forró etil-acetátban aktív szennel kezeljük és az elegyet szűrjük. Az oldószer lepárlása után a visszamaradó anyagot dietil-éterrel elkeverjük, leszívjuk és szárítjuk.

Kitermelés: 3,2 g, op. 115–117 °C.

5. példa

Tien-2-il-N-(amino-karbonil-metil)-amino-ecetsav

2,4 g 4. példa szerinti vegyületnek 25 ml jégcetben készített oldatába hűtés közben hidrogén-klorid-gázt vezetünk be telítésig. A kapott elegyet keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A képződött csapadékot leszívjuk, kevés metanollal mossuk és szárítjuk.

Kitermelés: 2,0 g, op.: 206 °C (bomlás).

6. példa

Tien-2-il-amino-ecetsav-amid

a) Tien-2-il-glioxilsav-amid

73,6 g tien-2-il-glioxilsav-etyl-észternek az oldatába hűtés közben bevezetünk 13,6 g ammóniát és a kapott elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk és a visszamaradó anyagot víz/etanol (80:20) elegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 40,3 g, op.: 86–88 °C.

b) Tien-2-il-hidroximino-ecetsav-amid

15,5 g tien-2-il-glioxilsav-amidnak, 75 ml víznek, 75 ml etanolnak, 10,4 g hidroxil-amin-hidrokloridnak és 24,6 g nátrium-acetátnak az elegyét 5 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük, az illékony komponenseket vákuumban lepároljuk és a visszamaradó anyagot felvesszük vízben. A kapott terméket etil-acetáttal extra-

háljuk, a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó anyagot kevés etil-acetáttal átkristályosítjuk.

Kitermelés: 5,2 g, op.: 146–149 °C.

5 c) Tien-2-il-amino-ecetsav-amid

5,1 g tien-2-il-hidroximino-ecetsav-amidnak és 180 ml metanolnak az elegyét Raney-nikkel jelenlétében 100 °C hőmérsékleten 50 bar nyomáson hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel befejeződése után a Raney-nikkelt leszívjuk, a szűrletet bepároljuk és a visszamaradó anyagot dietil-éterből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 2,6 g, op.: 82–84 °C.

7. példa

15 Tien-2-il-N-(terc-butoxi-karbonil-metil)-amino-ecetsav-amid

9,4 g tien-2-il-amino-ecetsav-amidnak (6. példa), 12,9 g bróm-ecetsav-terc-butyl-észternek és 6,7 g trietil-aminnak 100 ml dimetoxi-etánban készített oldatát 16 órán át forraljuk. A kapott reakcióelegyet bepároljuk és a visszamaradó anyagot megosztjuk víz és etil-acetát között. Az etil-acetátos fázist szárítjuk, aktív szennel felfőzzük, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó anyagot etil-acetáttal átkristályosítjuk.

20 Kitermelés: 3,4 g, op.: 94–95 °C.

8. példa

Tien-2-il-N-(karboxi-metil)-amino-ecetsav-amid-hidroklorid

30 3,2 g 7. példa szerinti vegyületnek 30 ml jégcetben készített szuszpenziójába keverés és hűtés közben hidrogén-klorid-gázt vezetünk be telítésig. A kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük, az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot éterből átkristályosítjuk.

35 Kitermelés: 2,9 g, op.: 208 °C (bomlás)

9. példa

40 Tien-2-il-N-(amino-acetil)-amino-ecetsav-hidroklorid

a) Tien-2-il-N-(terc-butoxi-karbonil-amino-acetil)-amino-ecetsav-terc-butyl-észter

45 N-terc-butoxi-karbonil-glicint (4,3 g) és 2,5 g trietil-amin 240 ml tetrahydrofuranban oldunk és lehűtünk -20 °C hőmérsékletre. A kapott reakcióelegyhez hozzásepegtetünk 2,9 g trimetil-ecetsav-kloridot és a reakcióelegyet 30 percig keverjük -20 °C hőmérsékleten. Az így kapott reakcióelegyhez hozzásepegtetjük 7 g 1. példa szerinti vegyületnek és 2,5 g trietil-amin 20 ml dimetil-formamidban készített oldatát. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kiváló csapadékot leszívjuk, a szűrletet lepároljuk. A visszamaradó olajos anyagot etil-acetátban oldjuk, kétszer 100 ml vízzel, egyszer 100 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és egyszer 100 ml 1 n citromsav-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert lepárlása után olajos termék marad vissza.

Kitermelés: 6,4 g olaj.

60

b) Tien-2-il-N-(amino-acetil)-amino-ecetsav-hidro klorid

9 g 9a) példa szerinti vegyületnek 50 ml jégcetben készített oldatát jégkútás közben hidrogén-klorid-gázzal telítjük. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, ekkor csapadék képződik, amelyet leszívunk. A kapott szilárd anyagot kevés metanolban felvesszük és aktív szénnel felfőzzük. Szűrés után a kapott terméket dietil-éterrel kicsapatjuk és leszívunk.

Kitermelés: 2,2 g, op.: 197 °C (bomlás).

10. példa

Tien-2-il-N-(etoxi-karbonil-metil)-amino-ecetsav-amid

A 7. példában leírtak szerint 15,6 g tien-2-il-amino-ecetsav-amidból és 16,7 g bróm-ecetsav-etil-észterből állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: 6,8 g, op.: 120–122 °C.

11. példa

N-(1-Tien-2-il)-amino-acetil-glicin

a) N-(Tien-2-il-hidroximino-acetil)-glicin

22 g tien-2-il-glioxilsav-N-hidroxi-metil-amidnak (amino-ecetsavból és tien-2-il-glioxilsav-etil-észterből állítjuk elő, op.: 168–170 °C), 15 ml víznek, 50 ml metanolnak és 9,5 g hidroxil-amin-hidrokloridnak az elegyéhez részletekben hozzáadunk 17,6 g nátrium-hidroxidot porformában. A reakcióelegy hőmérsékletét hűtéssel 40–50 °C hőmérsékleten tartjuk és az elegyet ezután 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott reakcióelegyet tömény sósav-eleggyel megsavanyítjuk, majd az illékony komponenseket rotációs bepárlóberendezésben lepároljuk. A visszamaradó anyagot 300 ml etanollal felfőzzük, aktív szénnel szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot elkeverjük dietil-éterrel és leszívunk.

Kitermelés: 7,0 g, op.: 175–177 °C

b) N-[2-(Tien-2-il)-amino-acetil]-glicin

11,4 g tien-2-il-hidroximino-acetil-glicinnek és 7 ml ammóniának 100 ml metanolban készített oldatát Raney nikkal katalizátorral a hidrogénfejlődés befejeződéséig hidrogénezzük autoklávban 100 °C hőmérsékleten 50 bar nyomáson. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot 100 ml etanolban szuszpendáljuk, felforraljuk és annyi vízzel elegyítjük, hogy tiszta oldat keletkezzen. A kapott oldathoz aktív szenet adunk, szűrjük és jégfürdőben lehűtjük. A kapott csapadékot leszívunk és szárítjuk.

Kitermelés: 7,8 g, op.: 208 °C (bomlás).

A példa

Emulziót állítunk elő a következő receptura szerint, amely 3 mg hatóanyagot tartalmaz 5 ml-nyi mennyiségben:

hatóanyag	0,06 g
semleges olaj	q.s.
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	0,6 g
poli-oxietilén-sztearát	q.s.

tiszta glicerin	0,2–2 g
aromaanyag	q.s.
víz (ásványmentesített vagy desztillált)	100 ml-ig

5

B példa

Tablettákat állítunk elő a következő összetétellel:

hatóanyag	2 mg
laktóz	60 mg
10 kukorica keményítő	30 mg
oldható keményítő	4 mg
magnézium-sztearát	4 mg
	100 mg

15 C példa

Lágy zselatinkapszulákat állítunk elő, amelyek kapszulánként 5 mg hatóanyagot tartalmaznak a következő összetétellel:

hatóanyag	5 mg
20 kókuszolajból származó trigliceridek elegye	150 mg
kapszulatartalom	155 mg

D példa

Drazsékát állítunk elő a következő összetétellel:

25 hatóanyag	3 mg
kukoricakeményítő	100 mg
laktóz	50 mg
szek-kalcium-foszfát	30 mg
oldható keményítő	3 mg
30 magnézium-sztearát	5 mg
kolloid kovasav	4 mg
	200 mg

E példa

35 A találmány szerinti hatóanyagot és más gyógyászati hatóanyagot tartalmazó drazsékát állítunk elő a következő összetétellel:

hatóanyag	6 mg
propanolol	40 mg
40 tejcukor	90 mg
kukoricakeményítő	90 mg
szek-kalcium-foszfát	34 mg
oldható keményítő	3 mg
magnézium-sztearát	3 mg
45 kolloid kovasav	4 mg
	270 mg

F példa

50 A találmány szerinti hatóanyagot és más gyógyászati hatóanyagot tartalmazó drazsékát állítunk elő a következő összetétellel:

hatóanyag	5 mg
pirindol	5 mg
tejcukor	60 mg
55 kukoricakeményítő	90 mg
szek-kalcium-foszfát	30 mg
oldható keményítő	3 mg
magnézium-sztearát	3 mg
kolloid kovasav	4 mg
60	200 mg

G példa

A találmány szerinti hatóanyagot és más gyógyászati hatóanyagot tartalmazó kapszulákat állítunk elő a következő összetétellel:

hatóanyag	5 mg	5
nicergolin	5 mg	
kukorica keményítő	185 mg	
	195 mg	

H példa

Injekciós oldatokat állítunk elő a következő összetétellel, amelyek ml-enként 1 mg hatóanyagot tartalmaznak:

hatóanyag	1,0 mg	
polietilén-glikol 400	0,3 mg	15
nátrium-klorid	2,7 mg	
injekciós célra szolgáló víz	1 ml	

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű tienil-ecetsav-szár-mazékok – a képletben

X jelentése -O- vagy -NH-;

R¹ jelentése hidrogénatom, -CH₂-CO-R³ általános képletű csoport vagy -CO-CH₂NH₂ képletű csoport,

R² jelentése hidrogénatom, C₁-C₄-alkilcsoport vagy -CH₂COOH csoport

R³ jelentése C₁-C₄-alkoxi-, hidroxil- vagy aminos csoport, azzal a kikötéssel, hogy R¹ és R² nem jelenthet egyidejűleg hidrogénatomot, ha X = O,

valamint gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

A) egy (II) általános képletű vegyületet

– a képletben X és R² jelentése a megadott – hidroxil-amminnal oximmá alakítunk és ezt redukálással a találmány szerinti (Ia) általános képletű vegyületekké alakítjuk, és ez utóbbi vegyületeket kívánt esetben

a) (III) általános képletű halogén-ecetsav-észterrel – a képletben

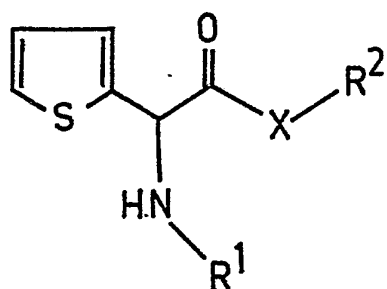
Hal jelentése halogénatom, előnyösen brómatom és R⁴ jelentése C₁-C₄-alkilcsoport –

10 végzett alkilezéssel további, (Ib) általános képletű találmány szerinti vegyületekké alakítjuk és ezeket a vegyületeket hidrolizissal vagy ammóniával végzett ammónolizissal további (Ic) általános képletű találmány szerinti vegyületekké alakítjuk – a képletben

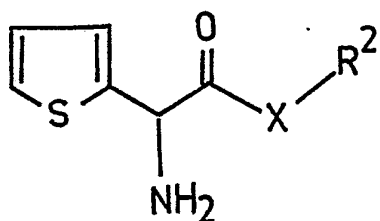
15 R³ jelentése -OH vagy -NH₂ képletű csoport –, vagy b) a (IV) általános képletű vegyes anhidriddel való átalakítással, majd azt követő hidrolizissal a találmány szerinti (Id) általános képletű vegyületekké alakítjuk, vagy

20 B) az (V) képletű 2-tienil-glicint az (Ia) általános képletű vegyületekké észtereszítjük, illetve amidáljuk és a kapott vegyületeket adott esetben az A) eljárásnál leírtak szerint tovább reagáltatjuk és kívánt esetben a fent kapott (Ia), (Ib), (Ic) vagy (Id) általános képletű vegyületet sójává alakítjuk.

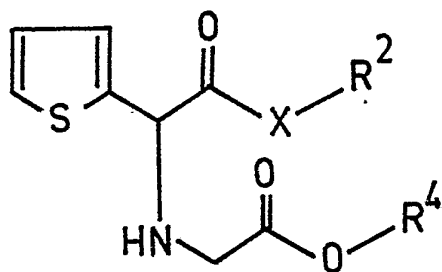
25 2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamilyen 1. igénypont a) vagy B) eljárása szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben X, R¹, R², R³ jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászati lag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítjuk.



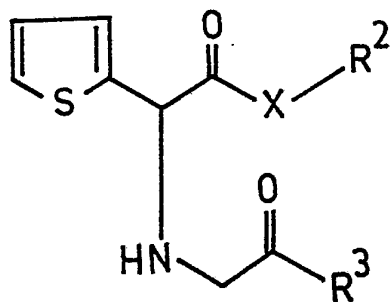
(I)



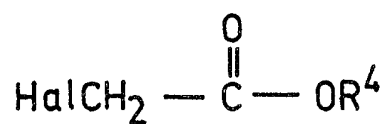
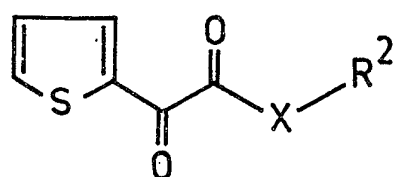
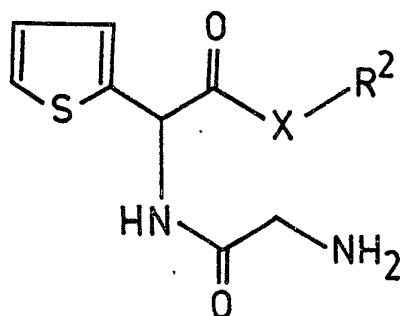
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(III)

