



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0513/84	(51) Int.Cl.5	C 07 C 323/60
(22) Indleveringsdag: 06 feb 1984		C 07 C 327/32
(41) Alm. tilgængelig: 08 aug 1984		C 07 D 213/75
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 09 jan 1995		C 07 D 235/30
(86) International ansøgning nr.: -		C 07 D 277/46
(30) Prioritet: 07 feb 1983 FR 8301862		C 07 D 277/82
(73) Patenthaver: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35, Boulevard des Invalides; 75007 Paris, FR		
(72) Opfinder: Jean-Paul *Vevert; FR, Françoise *Delevallee; FR, Roger *Deraedt; FR		

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

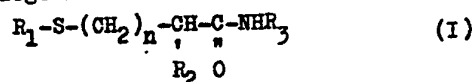
(54) Derivater af omega-mercaptopropanamid, fremgangsmåde til deres fremstilling samt lægemidler med indhold deraf

(56) Fremdragne publikationer

EP 0001989 A1

(57) Sammendrag: 513-84

Opfindelsen angår derivater af ω -mercaptopropanamid og deres homologe med den almene formel I



hvor R_1 betegner H eller $CO-R'_1$,
idet R'_1 betegner alkyl med 1-5 carbonatomer, aryl, som eventuelt er substitueret med OH, alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonatomer, NO_2 eller halogen,
 n varierer fra 1 til 5,
 R_2 betegner H, alkyl med 1-5 carbonatomer, aryl eller arylalkyl med 6-15 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonatomer, OH, halogen eller CF_3 ,
 R_3 betegner thiazolyl, 4,5-dihydrothiazolyl, pyridinyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, tetrazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl eller benzoxazolyl, som eventuelt er substitueret med alkyl med 1-5 carbonatomer,

fortsættes

eller R_3 betegner H eller phenyl, som eventuelt er substitueret med alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonatomer, OH, NO_2 , halogen, CF_3 , carboxymethyl, alkoxy-carbonylmethyl eller aralkyloxy med 7-15 carbonatomer eller $-N(X)X'$, idet X og X' betegner H, alkyl med 1-5 carbonatomer, og idet R_3 ikke er phenyl, som eventuelt er substitueret med alkyl, alkoxy og halogen, når R_2 betegner H, og $n = 1$, og idet R_3 ikke er phenyl, som er substitueret med carboxymethyl, når R_2 betegner CH_3 , og $n = 1$, samt deres salte med syrer og baser, deres fremstilling, deres anvendelse til fremstilling af lægemidler samt disse lægemidler med smertestillende virkning.

Opfindelsen angår hidtil ukendte derivater af ω -mercaptopropanamid med den i krav 1 angivne almene formel I samt deres additionssalte med syrer og baser, deres fremstilling, og lægemidler og præparater med indhold deraf.

- 5 Additionssaltene med uorganiske eller organiske syrer kan f.eks. være de salte, som dannes med saltsyre, hydrogenbromidsyre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, myresyre, propionsyre, benzoesyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, citronsyre, oxalsyre, glyoxylsyre, asparaginsyre, alkansulfonsyrer såsom methan- og ethansulfonsyrer, arysulfonsyrer såsom benzen- og p-toluensulfonsyre og arylcarboxylsyrer.

10

Blandt de salte, som dannes med baser, kan man nævne alkalimetalsaltene såsom natrium- eller kaliumsaltene og aminsaltene, f.eks. af triethylamin eller dimethylamin.

- Opfindelsen angår især forbindelserne med formlen I, hvor R_2 betegner methyl eller benzyl, og navnlig sådanne, hvor R_2 betegner benzyl, samt deres additionssalte med syrer og baser og især sådanne, hvor R_3 betegner phenyl, som eventuelt er substitueret med et eller flere chloratomer eller med en eller flere methoxygrupper, eller R_3 betegner en pyridinylgruppe, samt deres additionssalte med syrer og baser.

- 20 Blandt forbindelserne ifølge opfindelsen skal især nævnes de forbindelser, som omhandles i eksemplerne, og navnlig:

α -mercaptomethyl)-N-phenyl-benzenpropanamid,
ethanthiosyre-S-(3-oxo-3-(phenylamino)-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester,
 α -(mercaptomethyl)-N-(3-methoxyphenyl)-benzenpropanamid,
25 α -(mercaptomethyl)-N-(4-methoxyphenyl)-benzenpropanamid,
 α -(mercaptomethyl)-N-(4-pyridinyl)-benzenpropanamid

samt deres additionssalte med syrer og baser.

- Opfindelsen angår ligeledes fremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne med formlen I, og disse fremgangsmåder er ejendommelige ved det i den kendetegnende del af krav 8 og 9 anførte.

- De funktionelle derivater af syrerne med formlen II og IV er fortrinsvis syrechloriderne.
- 35 I forbindelse med formlen IV er X_1 fortrinsvis et chloratom.

Omsætningerne til kondensation mellem forbindelserne med formlerne II eller IV og forbindelserne med formlen III udføres i et opløsningsmiddel såsom ether, tetrahydrofuran, et chloreret

opløsningsmiddel især methylenchlorid, 1,1-dichlorethan, chloroform eller carbontetrachlorid eller en keton især acetone eller methylethylketon.

Forbindelserne med formlen I defineret som ovenfor samt deres additionssalte med syrer og
5 baser har interessante farmakologiske egenskaber. De har navnlig meget interessante egenskaber til inhibering af enkephalinase og har en meget god smertestillende virkning.

Enkephalinase er en dipeptidylcarboxypeptidase, som specifikt hydrolyserer methionin- og leucinenkephalin mellem tredje og fjerde aminosyre, hvorved der frigøres et tripeptid Tyr-Gly-Gly (Sverts, J.P.; Perdrisot, R.; Patey, G.; De La Baume, S. og Schwartz, J.C.; Europ. J. Pharmacol., 1979, b. 57, s. 279).
10

Enkephalinase deltager således direkte i den fysiologiske nedbrydning af enkephalinene, som er naturlige endogene ligander for opiat-receptorer. Forbindelserne ifølge opfindelsen, som
15 forsinker nedbrydningen af enkephalinene, stimulerer således organismens forsvarsreaktioner mod smerter.

Disse egenskaber retfærdiggør deres anvendelse i terapien, og opfindelsen angår ligeledes som lægemidler forbindelserne med formlen I samt additionssaltene med farmaceutisk acceptable syrer og baser af forbindelserne med formlen I.
20

Den foreliggende opfindelse angår især som lægemidler α -(mercaptomethyl)-N-phenyl-benzenpropanamid, ethanthiosyre-S-(3-oxo-3-(phenylamino)-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester, α -(mercaptomethyl)-N-(3-methoxyphenyl)-benzenpropanamid, α -(mercaptomethyl)-N-(4-methoxyphenyl)-benzenpropanamid og α -(mercaptomethyl)-N-(4-pyridinyl)-benzenpropanamid samt deres
25 additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer og baser.

Lægemidlerne kan benyttes til behandling af muskel-, led- eller nervesmerter, reumatiske lidelser, tandpine, zona og migræne samt til behandling af betændelsesygdomme, især arthrosis, lumbago samt til komplementær behandling af infektions- og febertilstande.
30

Opfindelsen omfatter også farmaceutiske præparater, der som aktiv bestanddel indholder de omhandlede lægemidler.

35 Disse præparater kan indgives ad oral, rektal, parenteral eller lokal vej, i sidste tilfælde ved topisk påføring på huden og slimhinderne.

- Præparaterne kan være faste eller flydende og kan foreligge i de i den humane medicin gængs benyttede farmaceutiske former, f.eks. uoversukrede eller oversukrede tabletter, gelatinekapsler, granulat, stikpiller, injektionspræparater, pomade, creme, geler og aerosolpræparater. De fremstilles efter de gængse metoder. Den aktive bestanddel kan inkorporeres deri sammen med i disse farmaceutiske præparater normalt benyttede tilsætningsstoffer såsom talkum, gummi arabicum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af animalsk eller vegetabilsk oprindelse, paraffinderivater, glycoler og diverse fugte-, dispergerings- eller emulgeringsmidler samt konserveringsmidler.
- 5
- 10 Dosen varierer især i afhængighed af indgiftsmåden, den behandlede lidelse og den pågældende patient.

F.eks. kan dosen hos voksne variere fra 20 mg til 2 g aktivt stof pr. dag ad oral vej.

- 15 Visse af forbindelserne med formlen II og IV, der benyttes som udgangsforbindelser ved en af fremgangsmåderne ifølge opfindelsen, er beskrevet i US patentskrift nr. 4.053.651.

De forbindelser med formlen II og IV, som ikke er beskrevet i dette patentskrift, kan fremstilles som angivet i dette patentskrift.

20

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

Ethanthiosyre-S-(3-oxo-3-(phenylamino)-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester.

- 25 Trin A: α -(acetylthiomethyl)-benzenpropanoylchlorid

Man opløser 1,21 g α -benzylacrylsyre (beskrevet og fremstillet ifølge C. Manich m.fl., Chem. Ber., b. 57B, s. 1116-8 (1924)) i 0,8 g thioeddikesyre, holder 1 time ved stuetemperatur under argon, opvarmer 1 time til 100°C, eliminerer overskuddet af thioeddikesyre under formindsket tryk. Til restolien sætter man under omrøring og under argontryk ved 0°C dråbevis 1,8 g thionylchlorid. Man holder natten over ved stuetemperatur, eliminerer overskuddet af thionylchlorid under formindsket tryk og tilsætter 50 ml benzen, som man derpå eliminerer under formindsket tryk. Efter destillation af restolien får man 1,87 g af den forventede forbindelse. Kp. 150°C ved 10⁻² Torr.

- 35 Trin B: Ethanthiosyre-S-(3-oxo-3-(phenylamino)-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester,

Man sætter under argonatmosfære 4,2 g anilin opløst i 250 ml dichlormethan til en til ca. -35°C afkølet opløsning af 16 g forbindelse fremstillet i trin A i 250 ml dichlormethan, omrører natten over ved stuetemperatur, eliminerer de dannede anilin-hydrochlorid-krystaller ved filtrering,

vasker filtratet med 0,1 N saltsyre og derefter med vand indtil neutralitet, tørrer og eliminerer opløsningsmidlerne. Der fås 21 g råprodukt, hvortil man sætter en blanding af 100 ml pentan og 50 ml ether, suger fra, tørrer under formindsket tryk og får 16 g af den forventede forbindelse med smp. 110°C.

5

Eksempel 2 α -(mercaptomethyl)-N-phenyl-benzenpropanamid

Mellem 5 og 10°C sætter man under argonatmosfære 20 ml 1 N natriumhydroxidopløsning til 6 g forbindelse fra eksempel 1 i 100 ml methanol, omrører 7 timer 30 minutter ved stuetemperatur, eliminerer methanolet under formindsket tryk, filtrerer, syrer filtratet med 1 N saltsyre og ekstraherer med dichlormethan.

10

Der fås 3,5 g af en olie, som man renser ved chromatografi på silicagel under eluering med pentan tilsat 50% ether. Der fås 2,8 g råprodukt, som udrides med pentan, filtreres og tørres under formindsket tryk. Der fås 2,4 g af den forventede forbindelse med smp. 70°C.

15

Eksempel 3Ethanthiosyre-S-(3-(4-chlorphenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester.

Man sætter dråbevis under argonatmosfære og under omrøring 8,05 g 4-chloranilin i 150 ml dichlormethan til en opløsning ved ca. -35°C af 8 g forbindelse fra trin A i eksempel 1 i 100 ml dichlormethan.

20

Temperaturen stiger til 20°C, og man omrører i 64 timer, eliminerer ved filtrering krystallerne af hydrochloridet af 4-chloranilin og vasker filtratet med 0,1 N saltsyre og derefter med vand. Man tørrer, eliminerer opløsningsmidlerne og får 10,6 g råprodukt, som man udriver med 150 ml af en blanding af pentan og ethylether (1:2). Man filtrerer, tørrer under formindsket tryk og får 6,9 g af den forventede forbindelse med smp. 130°C.

25

Eksempel 4N-(4-chlorphenyl)- α -mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Man sætter under argonatmosfære i løbet af 30 minutter og ved ca. 5°C 33 ml 1 N natriumhydroxidopløsning til 11,2 g forbindelse fra eksempel 3 opløst i 300 methanol. Man omrører 2 timer ved 15°C, sænker temperaturen til 2°C og indstiller pH-værdien til neutralitet med 1 N saltsyre. Man tilsætter 200 ml iskoldt vand, frasuger krystallerne, vasker dem med vand og tørrer dem under formindsket tryk. Der fås 8,9 g råprodukt, som man chromatograferer på silicagel under eluering med hexan tilsat 50% dichlormethan. Der fås 6,4 g forbindelse, som man udriver med pentan, hvorpå man filtrerer og tørrer under formindsket tryk. Der fås 6,2 g af den forventede forbindelse med smp. 142°C.

35

Idet man arbejder i analogi med eksempel 1 og 2 eller 3 og 4, og idet man som udgang benytter α -(acetylthiomethyl)-benzenpropanoylchlorid og en passende amin, hvorefter man hydrolyserer den fremkomne forbindelse, fremstiller man følgende forbindelser:

5 Eksempel 5

Ethanthiosyre-S-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)-amino-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 6

N-(3,4-dimethoxyphenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 7

10 Ethanthiosyre-S-(3-(2-benzothiazolylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 8

N-(2-benzothiazolyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 9

Ethanthiosyre-S-(3-(2-aminophenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

15 Eksempel 10

N-(2-aminophenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 11

Ethanthiosyre-S-(3-(3-aminophenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 12

20 N-(3-aminophenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 13

Ethanthiosyre-S-(3-(4-aminophenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 14

N-(4-aminophenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

25 Eksempel 15

Ethanthiosyre-S-(3-(3-dimethylaminophenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 16

N-(3-dimethylaminophenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 17

30 Ethanthiosyre-S-(3-(4-dimethylaminophenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 18

N-(4-dimethylaminophenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 19

Ethanthiosyre-S-(3-(2-hydroxyphenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

35 Eksempel 20

N-(2-hydroxyphenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 21

Ethanthiosyre-S-(3-(2,6-dimethylphenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 22

N-(2,6-dimethylphenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 23

Ethanthiosyre-S-(3-(4-hydroxyphenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

5 **Eksempel 24**

N-(4-hydroxyphenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 25

Ethanthiosyre-S-(3-(3-hydroxyphenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 26

10 N-(3-hydroxyphenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 27

Ethanthiosyre-S-(3-(2-chlorophenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 28

N-(2-chlorophenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

15 **Eksempel 29**

Ethanthiosyre-S-(3-(4-pyridinylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 30

N-(4-pyridinyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid og dets hydrochlorid

Eksempel 31

20 Ethanthiosyre-S-(3-(3-chlorophenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 32

N-(3-chlorophenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 33

Ethanthiosyre-S-(3-(2-thiazolylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

25 **Eksempel 34**

N-(2-thiazolyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 35

Ethanthiosyre-S-(3-(4-methoxyphenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 36

30 N-(4-methoxyphenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 37

Ethanthiosyre-S-(3-(3-methoxyphenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 38

N-(3-methoxyphenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

35 **Eksempel 39**

Ethanthiosyre-S-(3-(2-ethoxyphenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 40

N-(2-methoxyphenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

Eksempel 41

Ethanthiosyre-S-(3-(3-pyridinylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 42

N-(3-pyridinyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid og dets methansulfonat

5 **Eksempel 43**

Ethanthiosyre-S-(3-(4-methoxycarbonylmethylphenylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 44

N-(4-methoxycarbonylmethylphenyl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

10 **Eksempel 45**

Ethanthiosyre-S-(3-1H-benzimidazol-2-ylamino)-3-oxo-2-(phenylmethyl)-propyl)-ester

Eksempel 46

N-(1H-benzimidazol-2-yl)- α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid-methansulfonat

Eksempel 4715 **Eksempel 48****Eksempel 48**

Ethanthiosyre-S-(3-(3-phenylmethoxyphenylamino)-3-oxopropyl)-ester

Eksempel 49

N-(3-phenylmethoxyphenyl)-1-(mercaptomethyl)-acetamid

20 **Eksempel 50**

Ethanthiosyre-S-(3-phenylamino-3-oxo-2-methylpropyl)-ester

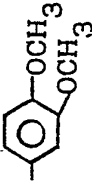
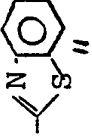
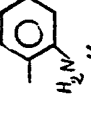
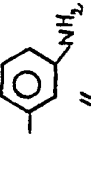
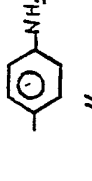
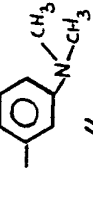
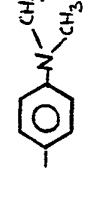
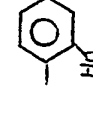
Eksempel 51

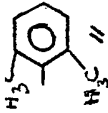

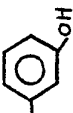
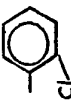

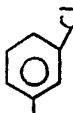

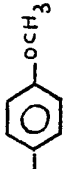
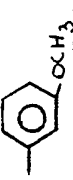
N-phenyl-2-mercaptomethyl)-propanamid

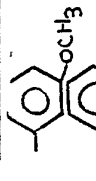
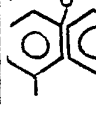


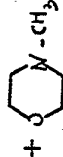


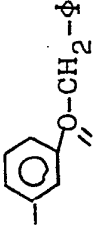
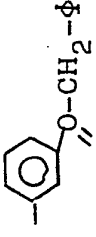
Eksempel 5225 **Eksempel 53****Eksempel 53**

α -(mercaptomethyl)-benzenpropanamid

30 Karakteren af substituenterne, de væsentligste operationsbetingelser og de fysiske konstanter af forbindelserne ifølge eksempel 5-52 fremgår af følgende tabeller.

Eksempel	R ₁	R ₂	R ₃	Opløsningsmid- del/hydrolyse	Temperatur °C	Konstanter
5	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 102°C
6	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 131°C
7	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 50°C
8	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 149°C
9	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 119°C
10	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 136°C
11	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 97°C
12	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 122°C
13	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	-10°C	smp. = 128°C
14	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	- 5°C	smp. = 138°C
15	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 120°C
16	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 98°C
17	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 115°C
18	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 124°C
19	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₃ COC ₂ H ₅	- 5°C	smp. = 88°C
20	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 84°C

Eksempel	R ₁	R ₂	R ₃	Opløsningsmid- del/hydrolyse	Temperatur °C	Konstanter
21	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 120°C
22	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 160°C
23	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₃ COC ₂ H ₅	5°C	smp. = 120°C
24	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. ≈ 50°C
25	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CHCl ₃	0°C	smp. = 102°C
26	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 167-168°C
27	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 100°C
28	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 83°C
29	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		THF	0°C	smp. < 50°C
30	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2 Et ₂ O/HCl	0°C	smp. = 167°C
31	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 113°C
32	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 121°C
33	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 103°C
34	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 90°C
35	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 118°C
36	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	0°C	smp. = 115°C
37	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 115°C

Eksempel	R ₁	R ₂	R ₃	Opløsningsmid- del/hydrolyse	Temperatur °C	Konstanter
38	H	-CH ₂ -Ø		som eks. 2	0°C	smp. = 72-73°C
39	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	-
40	H	-CH ₂ -Ø	H ₃ CO "	som eks. 2	- 5°C	smp. ≈ 50°C
41	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 124-125°C
42	H	-CH ₂ -Ø	" og dets salt af CH ₃ SO ₃ H	som eks 2	0°C	smp. = 103-104°C smp. = 146°C
43	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂ + 	CH ₃ SO ₃ H/Et ₂ O	-
44	H	-CH ₂ -Ø	"	som eks. 2	-10°C 0°C	-
45	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		THF	0°C	smp. = 98°C smp. 70-75°C
46	H	-CH ₂ -Ø	" , CH ₃ SO ₃ H	som eks. 2 CH ₃ SO ₃ H/Et ₂ O	0°C - 9°C	smp. = 142°C
47	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø		CH ₂ Cl ₂	-10°C	smp. = 114°C
48	CH ₃ CO	H		CH ₂ Cl ₂	- 7°C	smp. = +87°C
49	H	H	"	som eks. 2	-10°C	smp. = +99°C
50	CH ₃ CO	CH ₃		CH ₂ Cl ₂	-10°C	smp. = 106°C
51	H	CH ₃	"	som eks. 2	0°C	smp. = 100°C
52	CH ₃ CO	-CH ₂ -Ø	H	CH ₂ Cl ₂	0°C	smp. = 78°C
53	H	-CH ₂ -Ø	H	som eks. 2	0°C	smp. = 69°C

Fremstilling af udgangsforbindelsen i eksempel 43Hydrochloridet af (4-aminophenyl)-eddikesyremethylester

Man blander 25,26 g af (4-aminophenyl)-eddikesyre og 200 ml methanol. Man lader gasformigt hydrogenchlorid boble igennem. Man opvarmer til tilbagesvaling i 1 time og lader derpå blandingen genantage en temperatur på 20°C. Man afdamper opløsningsmidlet ved 45°C, udriver resten med ether og tørrer den. Man får 32,2 g af den forventede forbindelse. Smp. ca. 165°C.

Eksempel 54Farmaceutiske præparater

10 Man fremstiller tabletter efter recepten:

Forbindelse ifølge eksempel 1.....50 mg

Tilsætningsstof til dannelse af en tablet på350 mg

(enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: lactose, stivelse, magnesiumstearat, talkum)

15 **Eksempel 55**

Man fremstiller tabletter efter recepten:

Forbindelse ifølge eksempel 2.....200 mg

Tilsætningsstof til dannelse af en tablet på350 mg

(enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: lactose, stivelse, magnesiumstearat, talkum)

20

Eksempel 56

Man fremstiller tabletter efter recepten:

Forbindelse ifølge eksempel 38.....50 mg

Tilsætningsstof til dannelse af en tablet på350 mg

25 (enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: lactose, stivelse, magnesiumstearat, talkum)

Biologisk undersøgelse1. Bestemmelse af enkephalinase samt bestemmelse af virkningen af inhibitorerne

Aktiviteten af enkephalinase bestemmes i en membranfraktion af striatum fra rotte.

30

Striatum fjernes på is og homogeniseres i en stødpude af TRIS 0,05 M, pH 7,4 (20 x rumfang). Efter en første centrifugering ved 1000 g fås den partikulære fraktion efter to centrifugeringer på 10 minutter ved 2000 g. Bundstoffet suspenderes derpå i en TRIS-stødpude og opbevares ved 4°C. Bestemmelsen af proteinerne udføres ved metoden med Coomassie-blåt.

35

Efter en forinkubering på 15 minutter ved 25°C inkuberes en proteinportion i 15 minutter ved 25°C i nærværelse af 20 nanomol på den første aminosyre af tritiumholdigt leucin-enkephalin, som er rensat i forvejen, 1 mM puromycin og forbindelsen, som skal undersøges, i TRIS-stød-

pude. Hydrolysereaktionen stoppes ved tilsætning af 0,2 N saltsyre, og inkubatet undergår en deproteinisering ved varmpåvirkning (15 minutter ved 95°C). Under disse betingelser er reaktionens kinetik lineær.

- 5 De ved hydrolyse opnåede tritiumholdige metabolitter skilles fra enkephalinet ved chromatografi på en søjle med porapak Q. De elueres i TRIS-stødpude, medens enkephalinet tilbageholdes på søjlen og derpå fås i ethanolphase.

Aktiviteten af de forskellige stoffer udtrykkes i 50% inhiberende koncentrationer.

10

Resultater

Forbindelse ifølge eksempel	Inhibering af enkephalinase CI_{50} i 10^{-6} M
1	10
2	1
3	1
4	1
30	0,1
36	0,05
38	0,06

- 15 2. Prøve for smertestillende virkning på betændte væv (variant af teknikken ifølge Randall og Selitto (1))

Teknikken består i at efterforske den smertestillende virkning på en rotte, hvis følsomhedstærskel for smerter er sænket ved en betændelse.

- 20 Betændelsen opnås ved indsprøjtning af carragenin (0,25 mg pr. pote) under den plantære aponeurose på en bagpote. Smerten frembringes ved mekanisk tryk mod den dorsale side af poten og forøges regelmæssigt ved hjælp af et analgesimeter.

- 25 Smertetærsklen vurderes ved det tryk, som er nødvendigt til udløsning af en reaktion bestående i tilbagetrækning af poten eller et skrig fra dyret.

Stofferne indgives ad oral vej 4 timer efter indsprøjtningen af det irriterende stof, og målinger af smertetærskel udføres umiddelbart før indsprøjtningen af det irriterende stof og derpå 1 time efter behandlingen.

30

(1) Randall, L. O. og Selitto, J. J.: "A method for measurement of analgesic on inflamed tissue," Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111, 409.

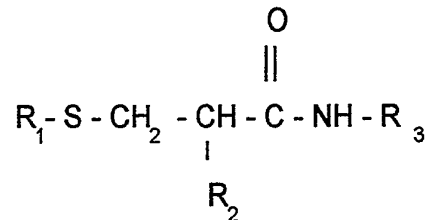
Resultater

5

Produkt ifølge eksempel	DA i mg/kg per os
1	20
2	4
4	50
30	4 < DA > 20

PATENTKRAV

1. Derivater af ω -mercaptopropanamid, k e n d e t e g n e t ved den almene formel I



5

(I)

hvor R_1 betegner et hydrogenatom eller en acetylgruppe,

R_2 betegner et hydrogenatom, en methylgruppe eller en benzylgruppe,

R_3 betegner en heterocyklisk gruppe, som vælges blandt thiazolyl, 4,5-dihydrothiazolyl, pyridinyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrimidyl, tetrazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl eller benzoxazolyl, eventuelt substitueret med en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer,

eller R_3 betegner et hydrogenatom, en phenylgruppe, eventuelt substitueret med en eller flere grupper, som vælges blandt alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonatomer, hydroxyl, nitro, halogen, trifluormethyl, carboxymethyl, alkoxy-carbonylmethyl, hvor alkoxygruppen indeholder 1-5 carbonatomer, aralkyloxy med 7-15 carbonatomer og grupperne $-\text{N}(\text{X})\text{X}'$, hvor X og X', som kan være ens eller forskellige, betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer,

idet R_3 dog ikke kan betegne en phenylgruppe, som er usubstitueret eller substitueret med en eller flere grupper, som vælges blandt alkyl med 1-5 carbonatomer, alkoxy med 1-5 carbonatomer og halogen, når R_2 betegner et hydrogenatom,

og idet R_3 ikke kan betegne en phenylgruppe, som er substitueret med carboxymethyl, når R_2 betegner methyl,

samt deres additionssalte med syrer og baser.

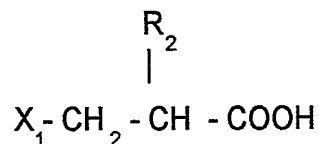
25 2. Forbindelseme med den almene formel I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 betegner hydrogen, samt deres additionssalte med syrer og baser.

3. Forbindelseme med formlen I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 betegner acetyl, samt deres additionssalte med syrer og baser.

30

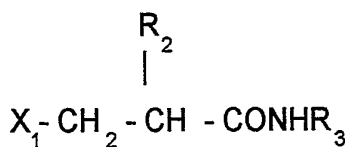
4. Forbindelseme med formlen I ifølge krav 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at R_2 betegner en methylgruppe, samt deres additionssalte med syrer og baser.

9. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formel I ifølge de foregående krav, hvor R_1 , R_2 og R_3 har samme betydning som ovenfor, k e n d e t e g n e t ved, at man underkaster en syre med formel IV



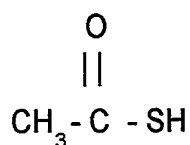
5 (IV)

hvor X_1 betegner et halogenatom, og R_2 har samme betydning som ovenfor, eller et funktionelt derivat deraf, indvirkning af en forbindelse med formel III ovenfor til opnåelse af en forbindelse med formel V



10 (V)

hvor X_1 , R_2 og R_3 har samme betydning som ovenfor, som man underkaster indvirkning af anionen af en thiosyre med formel VI



15 (VI)

til opnåelse af en forbindelse med formel I, hvor $R_1 = \text{acetyl}$, og hvor R_2 og R_3 har samme betydning som ovenfor, hvilken forbindelse med formel I man om ønsket hydrolyserer til opnåelse af en forbindelse med formel I, hvor R_1 betegner et hydrogenatom, og hvilken forbindelse med formel I man om ønsket underkaster indvirkning af en syre eller en base til dannelse af et salt deraf.

20

10. Lægemidler, k e n d e t e g n e t ved, at de er forbindelser med formel I ifølge krav 1-6 samt deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer eller baser.

25

11. Lægemidler, k e n d e t e g n e t ved, at de er farmaceutisk acceptable forbindelser ifølge krav 7 samt deres additionssalte med syrer og baser.

12. Farmaceutiske præparater, k e n d e t e g n e t ved, at de som aktiv bestanddel indeholder i det mindste et af lægemidlerne ifølge krav 10 eller 11.

30