

SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

(11)

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG

198694

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

A bejelentés napja: (22) 87.12.02. (21)(5414/87)

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE:
(32) 86.12.03.
(31) (P 36 41 320.8)

C 07 D 233/61
C 07 D 249/08
A 61 K 31/41

A közzététel napja: (41)(42) 88.07.28.

Megjelent: (45) 1989. 12.20.

Feltaláló(k): (72)

dr. Egger Helmut, Bécs, AT
dr. Wälichli Rudolf, Bázél, CH

Szabadalmas: (73)

Sandoz AG., Bázél, CH

(54)

Eljárás azol-származékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

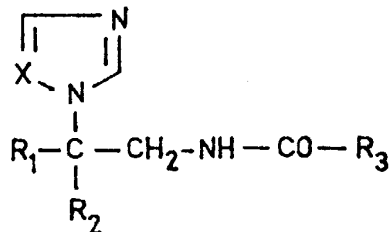
(57)KIVONAT

A találmány eljárás az (1) általános képletű, új vegyületek előállítására. A képletben

R₁ és R₂ jelentése fenil- vagy halogén-fenilcsoport,
R₃ jelentése alkil-, alkoxi-, indolil- vagy indanil-
csoport, szubsztituált alkil-, fenil- vagy bifenililcsoport és

X jelentése CH csoport vagy nitrogénatom, és ha
R₃ jelentése metilcsoport, és R₁ és R₂ jelentése fenil-
csoport, az említett fenilcsoportok közül legalább egy helyettesített.

A vegyületeknek aromataz gátlóhatásuk van.



(1)

Találmányunk új azol-származékok, valamint az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására és alkalmazására vonatkozik.

Találmányunk részletesebben olyan (I) általános képletű azol-származékok előállítására vonatkozik, amelyek képletében

R_1 és R_2 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal monoszubsztituált fenilcsoport,

R_3 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, indolil- vagy indanilcsoport, ciano-, benziloxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi) $_n$ -csoporttal – $n = 1-5$ – szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatommal vagy danocsoporttal monoszubsztituált fenilcsoport vagy halogénatommal monoszubsztituált bifenililcsoport és

X jelentése -CH= csoport vagy nitrogénatom, és ha R_3 jelentése metilcsoport, és R_1 és R_2 jelentése fenilcsoport, az említett fenilcsoportok közül legalább egy helyettesített.

Az R_1 , R_2 csoportok megfelelő szubsztituensei a halogénatomok, pl. klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, elsősorban fluor- vagy klóratom. Ha R_1 és R_2 jelentése fenilcsoport, a monoszubsztituálás elsősorban p-helyzetben előnyös.

Ha az R_3 csoport jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, ez ciano-, benziloxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi) $_n$ -csoporttal – ahol $n = 1-5$ – helyettesített.

Azok az (I) általános képletű vegyületek előnyösek, amelyekben akár önmagukban, akár kombinációban a szimbólumok jelentése a következő:

R_1 és R_2 jelentése p-fluor-, elsősorban p-klór-fenilcsoport,

X jelentése -CH= csoport.

R_3 jelentése az előbb felsorolt, előnyös csoportok, elsősorban p-fluor-, p-klór- vagy p-ciano-fenilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek lehetnek szabad vegyületek vagy savas addíciós sóformájú vegyületek.

A találmányunk szerinti, szabad formájú vegyületeket a (II) általános képletű vegyületek acilezésével állítjuk elő. A (II) általános képletben az R_1 , R_2 és X jelentése azonos az előzőekben meghatározottakkal. Az acilezés után kapott vegyületeket szabad formában nyerjük ki.

Az acilezést előnyösen R_3 COOH általános képletű vegyületekkel vagy valamilyen, megfelelő reakcióképes származékaikkal végezzük valamilyen, megfelelő eljárással.

A találmányunk szerinti eljárást kivitelezhetjük például úgy, hogy (II) általános képletű vegyületet reagáltatunk megfelelő savhalogéniddel, a reakciókörülmények között inert oldószerben, például valamilyen szerves vagy szervesetlen bázisban. Az alkalmazott bázikus oldószer, pl. piridin, egyidejűleg savlekötőszerként is szolgál. Adott esetben valamilyen acilezést gyorsító szert, pl. 4-dimetil-amino-piridint teszünk az oldatba. A (II) általános képletű vegyület acilezhető például az R_3 COOH általános képletű sav aktív észterével is. A reakció elősegítésére alkalmazhatunk pl. piridil-2-tiolészt. A reakciót a reakciókörülmények között inert oldószerben, pl. di-kis szénatomszámú karbonsav-amidban, pl. dimetilformamidban játszathatjuk le szobahőmérsékleten. Ezen túlmenően a (II) általános képletű vegyületet N-hidroxil-

benzotriazol és diklohexil-karbodiimid jelenlétében is reagáltathatjuk R_3 COOH általános képletű vegyülettel.

A végterméket ismert eljárásokkal választhatjuk el a reakcióelegytől, és szükség esetén tisztíthatjuk.

A (II) általános képletű kiindulási vegyület egy része új vegyület, és előállítása pl. az [A] reakcióvázlát szerint történhet.

A kiindulási vegyületek többi része, valamint az acilezőszerek ismert vegyületek, és ismert eljárásokkal vagy a példákban ismertetett eljárásokkal állíthatók elő.

A következő példák találmányunk részletesebb bemutatására szolgálnak, de nem korlátozzák a leírás, valamint az igénypontok terjedelmét.

A példákban a °C-ban megadott hőmérsékletértékek nem korrigált értékek. Az elérhető kitermelés 85-95%.

1. példa

2,2-Bisz(4-klór-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-klór-benzoil-amino)-etán előállítása

4 ml vízmentes piridinben oldott 670 mg 2,2-bisz(4-klór-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-amino-etánhoz jég-hűtés mellett hozzácepegettünk 0,34 ml 4-klór-benzoil-kloridot. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten 4 órán át kevertük, majd hideg, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntöttük, és etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat mostuk telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és nátrium-klorid oldattal. Ezután magnézium-szulfáton szárítottuk, és bepárlással koncentráltuk. A kapott kristályos anyagot etil-acetáttal és dietil-éterrel digesztáltuk. Így színtelen, 241-244 °C olvadáspontú, kristályos anyagot kapunk.

A kiindulási anyagként használt 2,2-bisz(4-klór-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-amino-etán a következőképpen állítható elő:

a) 2,2-Bisz(4-klór-fenil)-aziridin

200 ml vízmentes éter-, 8,45 g magnézium- és 36 ml brómbenzol-tartalmú Grignard oldatot elegyítettünk 340 ml vízmentes toluóllal, és az étert addig desztilláltuk, amíg a belső hőmérséklet elérte a 107 °C értéket. A forrásban lévő oldatba ezután 100 ml vízmentes toluolban oldott 28,8 g p-klór-acetofenonoximot csepegettünk, és az elegyet 1,5 órán át melegítettük visszafolytatás mellett. Ezután jég-hűtés mellett 300 ml 20%-os ammónium-klorid oldattal elegyítettük az oldatot. Fázis szétválasztás után a vizes fázist éterrel extraháltuk. Az egyesített, szerves fázisokat mostuk telített nátrium-klorid oldattal, majd szárítottuk magnézium-szulfáton, és bepárlással koncentráltuk. A kapott, olajos maradékot szilikagélen (0,040-0,063 mm) kromatografáltuk 60-80 °C-os petroléterrel és 3:2 térfogatarányú dietil-éter és petroléter eleggyel. Az így kapott, barna, olajos terméket NMR spektrometrián azonosítottuk.

b) 2,2-Bisz(4-klór-fenil)-2-1H-imidazol-1-il)-1-amino-etán

3,96 g 2,2-di-(4-klór-fenil)-aziridint melegítettünk 95 °C-on (megolvadt) 20 órán keresztül 5,1 g imidazolal. Az olvadékot felvettük etil-acetát és víz eleggyel, és a vizes fázist néhányszor etil-acetáttal ext-

raháltuk. A szerves bázist mostuk 0,25%-os tartársav oldattal és telített nátrium-klorid oldattal, majd magnézium-szulfáton szárítottuk és bepárlással koncentráltuk. A kapott maradékot, amely a kívánt terméket és 1,1-bisz(4-klór-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-amino-etán izomert tartalmazott, szilikagélen (0,040–0,063 mm) választottuk el 20:1:5 térfogatarányú diklór-metán, metanol és petroléter eleggyel. Így viszkozus, világosbarna olajat kaptunk.

A következő kiindulási anyagokat hasonlóan kaptuk:

2. példa: 2,2-Bisz-fenil-2-(1H-imidazol-1-il)-1-amino-etán, viszkozus, sárga, olajos formában kaptuk.

3. példa: 2,2-Bisz(4-klór-fenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-amino-etán, viszkozus sárgásbarna, olajos formában kaptuk.

Az 1. példában ismertetett eljárással a megfelelő kiindulási anyagokból a következő táblázatban összefoglalt vegyületeket állítottuk elő.

Példa	X	R ₁	R ₂	R ₃	Olvadáspont °C
2.	CH				193–197
3.	N				158–162
4.	CH				178–182
5.	CH				131–136
6.	CH				220–224
7.	CH				144–146
8.	CH				amorf
9.	CH				amorf
10.	CH				amorf(racemát)
11.	CH				253–256
12.	CH				233–235
13.	CH				olaj
14.	CH				219–220
15.	CH				218–222
16.	CH				229–232
17.	CH				181–183

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek gyógyhatást mutatnak, és gyógyszerként használhatók.

Ezek a vegyületek elsősorban aromatáz gátlóhatást mutatnak, amelyet a következő példákkal mutatunk be.

1. példa

Aromatáz gátlóhatás vizsgálata

Az emberi placenta mikroszomákat használtunk enzimmorraszként. A mikroszomák kinyeréséhez az egész emberi placentát rögtön a kinyerése után lehűtöttük, a felesleges vért 0,25 mólos szukróz oldatos mosással távolítottuk el, majd részekre vágtuk, és hűtés közben homogenizáltuk (1 g szerv + 1,5 g KCl/trisz puffer, pH=7,4, ultraturax 3 x 10 s/0°C). A sejteket, sejtmagokat és mitochondriát 200, 700 és 11000 g-s, 10 percen keresztül végzett centrifugálással részben összetörtük, majd ülepítés után a mikroszomafrakciókat a posztnitochondriát tartalmazó, felszínen úszó anyag 105000 g-s, 60 percen kereszt-

tül végzett centrifugálással nyertük ki. A kapott pelletet egyszer mostuk, majd izotonikus KCl/trisz puffer oldatban szuszpendáltuk úgy, hogy 0,5–1 μmól koncentrációjú, Cyt P-450 oldatot nyerjünk.

Az aromatáz hatás meghatározását egy ismert, módosított eljárással (Thompson E. A., Siiteri P. K. [1974], J. Biol. Chem. 249, 5364–5372) végeztük, szubsztrátumként 1β,2β³H-androszten-diont használtunk, NADHP regenerálórendszer jelenlétében. A vizsgálandó hatóanyagokat 0,01–1 μmól koncentrációban adtuk hozzá. Ezután 30 percig 37°C-on inkubáltuk, majd nagy mennyiségű kloroform hozzákeverésével befejeztük a reakciót, majd a vizes és szerves fázisokat elválasztottuk. A vizes fázisban lévő, rádióaktív ³H₂O mérésével meghatároztuk az enzimhatást. A ³H₂O az 1β,2β³H-androszten-dion aromatisálásakor keletkezik.

Ezután azokat a hatóanyagokat, amelyek ezek között a vizsgálati körülmények között aromatisz gátlást mutattak, széles koncentráció határok között megvizsgáltuk, majd meghatároztuk az IC₅₀ értéket.

2. példa

Ovuláció gátlás

Vizsgálati anyagot vettünk szabályos haviciklusú nősténypatkányokból a peteérés előtti napon 11 órakor, majd a peteérés napján 16 órakor. A peteérést a hüvelykenetben lévő peték számlálásával határoztuk meg.

3. példa

Petefészek aromatiszhatás és in vivo E₂ képződés vizsgálata

Felnőtt, nősténypatkányokat kezeltünk előzőleg 12 napon át 25 IU/nap mennyiségű sc. PMSG szérummal (vemhes ló gonadotropin szérum), majd a 13. napon beadtuk szájon keresztül a vizsgálandó hatóanyagot 0,032–10 mg/kg koncentrációban. Ezután leöltük a patkányokat 8, 24 és 48 óra múlva, majd a vérüket és a petefészkeket eltávolítottuk. Minden állat egyik petefészkéből kinyertük a mikroszomákat, és meghatároztuk az aromatáz aktivitást az előzőekben ismertetett módon. A másik petefészkéből kinyertük az ösztradiolt, és mennyiségi meghatározást végeztünk a RIA szerint a vér ösztradiol meghatározásához hasonlóan.

4. példa

Krónikus mellékhatás vizsgálat in vivo

A vizsgálandó hatóanyagot 7 napon keresztül, naponta egy alkalommal beadtuk fiatal, 23 napos nősténypatkányoknak. A 4.–7. napokon tesztoszteron-propionát sc. injekciót adtuk be. A 8. napon az állatokat leöltük, a vérüket és a méhüket eltávolítottuk, megsztitottuk és lemértük. A tesztoszteron kezelés hatására nagymértékben megnőtt a méh tömege, amelyet az okozott, hogy a tesztoszteron aromatiszissal ösztradiollá alakult. Ez azt jelenti, hogy a vizsgálandó hatóanyag métraux gátlóhatása (méh-

nagyobbodás) pontosan mutatja a 7 napos kezelés alatt. aromatózissal bekövetkező ösztrogénképződés gátlást.

5. példa

Krónikus hatás vizsgálat

Ösztrogénfüggő emlődaganatot idéztünk elő patkányokban 7,12-dimetil-benz(a)antrazén (DMBA) szájon át való egyszeri beadásával. A vizsgálandó hatóanyaggal való kezelést akkor kezdtük el, amikor a daganat átlagos mérete körülbelül 1500 ml-t ért el, és folytattuk a kezelést hat héten át.

A (I) általános képletű hatóanyagok hatásosak voltak, ha a kezelést naponta egy vagy két alkalommal, 1–10 mg/kg koncentrációtartományban végeztük.

Az aromatóz fontos szerepet játszik az emlősök ösztrogén szintézisében.

Ennek az enzimnek a speciális inhibitorokkal való gátlása drasztikusan csökkenti a normál szteroid szintet. A szteroid szint ilyen, nem behatolással való, kémiai úton történő redukciója a hormonképző szervek (prosztata, méh, mellékvesék) sebészeti eltávolításával összehasonlítva kívánatosabbnak látszik, és a szteroidfüggő daganatok, pl. prosztata, policisztikus méhszindróma, mellrák, petefészek, méhnyálkahártya, valamint Cushing szindróma jó, kiegészítő kezelési módja.

Ennek megfelelően az (I) általános képletű hatóanyagok specifikusan alkalmazhatók szteroid szintézis inhibitoroként az előzőekben felsorolt daganatok kezelésénél.

Az előzőekben ismertetetteknek megfelelően az (I) általános képletű hatóanyagból naponta 10–100 mg mennyiséget kell adagolni, az adagolás pl. napi négy részletben történhet.

Az (I) általános képletű hatóanyagok adagolása történhet bármilyen, hagyományos eljárással, elsősorban bélen, előnyösen szájon keresztül, pl. tablettá vagy kapszulaformában, vagy paranterálisan, pl. injekció formájában.

Az (I) általános képletű hatóanyagok alkalmazása történhet szabad bázis vagy gyógyszerileg elfogadható, savas addíciós sóformában, ilyen sókat bármilyen, hagyományos eljárással készíthetünk, és ezek hatása megegyezik a szabad bázisformájú hatóanyagok hatásával. Találmányunk az (I) általános képletű ható-

anyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is vonatkozik. A készítmény legalább egy, gyógyszerileg elfogadható hordozóanyagot vagy hígítóanyagot tartalmaz. Ezeket a kompozíciókat előállíthatjuk bármilyen, hagyományos módon. Az egységadag 2.5–50 mg (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaz.

Találmányunk ezen túlmenően vonatkozik az (I) általános képletű hatóanyagok aromatóz gyógyszerként való előállítására.

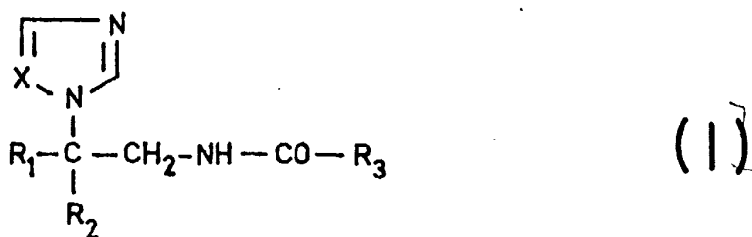
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben
 R_1 és R_2 jelentése fenilcsoport vagy halogénatomal monoszubsztituált fenilcsoport,
 R_3 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, indolil- vagy indanilcsoport, ciano-, benziloxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos)_n-csoporttal – n 1-5 – szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatommal vagy cianocsoporttal monoszubsztituált fenilcsoport vagy halogénatommal monoszubsztituált bifenilcsoport és
 X jelentése =CH- csoport vagy nitrogénatom, és abban az esetben, ha R_3 jelentése metilcsoport, és R_1 és R_2 jelentése fenilcsoport, az említett fenilcsoportok közül legalább egy helyettesített –, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – amelyben R_1 , R_2 és X jelentése azonos az előzőekben meghatározottakkal – R_3 COOH általános képletű vegyülettel – R_3 a fenti – vagy valamilyen reakcióképes származékával acilezünk, majd az így kapott vegyületet kinyerjük.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében $X = CH-$ csoport, R_1 , R_2 és R_3 4-klór-fenilcsoport, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy 2,2-bisz(4-klór-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-amino-etánt 4-klór-benzoil-kloriddal acilezünk, és kapott vegyületet kinyerjük.
3. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet – R_1 , R_2 , R_3 és X a fenti – tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot gyógyszerileg elfogadható hígító- vagy hordozóanyaggal gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

1 db rajz

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

UNITAS-KÓDEX



[A]

