

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) Lajstromszám:

206 616 B

(21) A bejelentés száma: 6031/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 11. 21.

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/215
A 61 K 31/19

(40) A közzététel napja: 1992. 06. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 12. 28. SZKV 92/12

(72) Feltalálók:

dr. Fischer János 20%, Budapest (HU)
Balló Ildikó 20%, Ócsa (HU)
Petényi Endréné 10%, Budapest (HU)
Ezer Elemér 21%, Budapest (HU)
dr. Matúz Judit 9%, Budapest (HU)
dr. Sággy Katalin 8%, Budapest (HU)
dr. Szporny László 8%, Budapest (HU)
dr. Hajós György 4%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

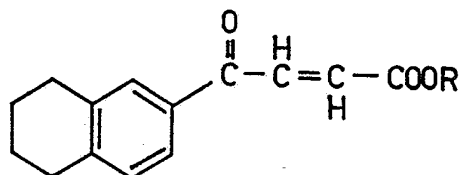
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.,
Budapest (HU)

(54) **Eljárás gyógyhatású tetrahidro-naftalin származékokat tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás hatóanyagként az (I) általános képletű – mely képletben R jelentése hidrogénatom vagy 1–10 szénatomos alkilcsoport – vegyületek közül legalább egyet, és adott esetben egy vagy több ismert, az adott összetételben szinergetikus hatást nem eredményező gyógyhatású anyago(ka)t tartalmazó

gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy az ismert módon előállított hatóanyago(ka)t a gyógyászatban szokásos segéd- és/vagy vivőanyagokkal összekeverve citoprotektív, illetve gyomorsavszekréciót gátló hatású gyógyászati készítménnyé alakítjuk.



(I)

A találmány az ismert (I) általános képletű – mely R jelentése hidrogénatom vagy 1–10 szénatomos alkilcsoport – vegyületek citoprotektív, illetve gyomorsavszekréció gátló gyógyhatásának felismerésén alapul.

Az R helyén hidrogénatomot tartalmazó az (I) általános képletű vegyületek előállítását és kemoterápiás (bélfertőzések elleni) alkalmazását elsőként a 2 562 208 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. A szabadalom benzol-akrilsav típusú vegyületek között ismerteti a 4-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-buténsav előállítását, melyet korábbi nomenklatura alapján β -(6-tetraloil)-akrilsavnak neveztek. A szabadalom részletesebb adatok nélkül említést tesz arról, hogy a vegyületek aktívak Gramm-negatív baktériumok ellen, továbbá fungisztatikus hatásúak. Ez teszi lehetővé alkalmazásukat egyes bakteriális eredetű bélfertőzések kezelésére. A vegyület előállítását tetralinból maleinsavanhidriddel végzett Friedel-Crafts reakcióval valósították meg. D. Papa és munkatársai a J. Am. Chem. Soc. 70, 3356 (1948) folyóiratcikkben részletesebben is ismertetik a 2 562 208 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást. A β -tetralil-származékot 50%-os termeléssel állították elő.

A 677 441 lajstromszámú dél-afrikai unióbeli szabadalom ismerteti azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport. Ezek a vegyületek féreghajtó (vermifugalis) és féregölő (vermicid) hatásúak és így anthelmintikumokként nyerhetnek alkalmazást a humán- és veteriner gyógyászatban. Az észter-származékok előállítását két úton is leírják: a) aroil-akrilsavak savkloridjainak és alkoholok reakciójával és b) aroil-akrilsavak és metiljodid reakciójával acetóban kálium-karbonát jelenlétében. Az eljárást kivonatosan ismerteti a Chem. Abstr. 70, 68 003 d (1969). Az Eur. J. Med. Chem. 23 45–52. (1988) folyóirat cikkben fenil-, helyettesített fenil-csoportot tartalmazó, valamint heteroaromás rendszerű vegyületek citoprotektív és gyomorsavszekréció gátló hatását írják le.

Kísérleteink során meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek az ismertektől merőben eltérő hatásterületen is alkalmazhatók, nevezetesen fekélybetegségben szenvedő, illetve fekélybetegségre hajlamos egyének elő-, illetve utókezelésére alkalmasak.

Az emésztő rendszerbeli fekélybetegség a lakosság egyre jelentősebb részét érinti. A fekély aktív szakaszában erős fájdalmat okoz és vérzés is felléphet. A gyógyszeres kezelés hagyományos módja szerint elsődleges cél a fájdalom csökkentése, majd a sérült szövetrészt gyógyulásának elősegítése. A hagyományosnak nevezhető gyógyszerek (pirenzepin, cimetidin, omeprazol stb.) a gyomorsavtartalom csökkentésével, illetve a gyomorsavszekréció gátlásával próbálják elérni a fenti célt. Megfelelő gyógyszeres kezelés és diéta esetén a fekély általában 4–6 hét alatt meggyógyul. Azonban a fekély gyakorta kiújul, és ilyen esetekben újra kell kezdeni a gyógyszeres kezelést.

Az utóbbi időben egyre inkább az érdeklődés közép-

pontjába kerülnek az ún. citoprotektív vegyületek. Ezen vegyületek a gyomorfal védekező képességét növelik, így alkalmazásukkal jelentősen csökkenthető a fekély kiújulásának a valószínűsége, illetve fekélybetegségre valószínűsíthető egyéneknél megelőzhető a fekély kialakulása.

Természetesen különösen értékesek azok a vegyületek, melyek a citoprotektív hatás mellett gyomorsavszekréció gátló hatással is rendelkeznek.

A találmány szerinti vegyületeknél a citoprotektív hatás mellett gyomorsavszekréció gátló hatás is jelentkezik, és további igen lényeges megfigyelésünk az, hogy mindkét hatás időben elnyújtottan jelentkezik.

Farmakológiai eredmények ismertetése során az alábbiak szerint jelöltük a vizsgált vegyületeket.

A: 4-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2(E)-buténsav

B: metil-[4-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)]-2(E)-butenoát

C: oktil-[4-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)]-(2E)-butenoát

A vegyületek farmakológiai hatását az alábbi módszerekkel vizsgáltuk.

Savas alkohollal kiváltott gyomorkárosodás vizsgálata

(A. Robert, Gastroenterology, 1979, 77, 761–767)

A vizsgálathoz 24 órán át éheztetett, 120–150 g-os nőtény patkányokat használtunk. A vizsgálandó anyagot Tween 80-as szuszpenzióban szondán keresztül a patkányok gyomrába juttattuk. Bizonyos idő eltelte után („előkezelési idő”) 0,5 ml (100 testtömeg/g) savas alkoholt adtunk az állatok gyomrába szondán keresztül. Egy óra múlva az állatokat leöltük, a gyomrot kivettük, majd a nagy görbület mentén felvagtuk. A vörös-barna csíkokat (hemorrhagiás léziók) lemértük és kiszámítottuk az egy gyomorra számított átlagos összhosszúságot. A vizsgált vegyület hatékonyságát a kontrollcsoporthoz viszonyítva adjuk meg. A kapott eredmények a következők:

1. táblázat

A vegyület jele	Ed ₅₀ p.o. (előkezelés: 30 perc)
A	0,3 mg/kg
B	4,1 mg/kg
C	6,4 mg/kg
Ref.: Sucralfat	150 mg/kg

Ecetsavas krónikus fekély-modell szerinti vizsgálat [Tagaki et al.: Japan Journal of Pharmacology 19, 418–426 (1969)].

A vizsgálatot a következőképpen végezzük:

24 órát éhezett nőtény patkány hasfalát éteres altatás alatt megnyitjuk. A pylorushoz közel, a gyomor mirigy részébe 25 μ l 20%-os ecetsavas oldatot fecskendezünk a subserosus rétegbe. Ezután zárjuk a hasfalat, és az állat szükségleteinek megfelelően enni, inni kap. A műtét utáni 5. napon kezdjük el a kezelést, mely 10 napig tart, napi egyszeri dózissal. Tehát a műtétet

követő 15. napon öljük le a patkányokat, majd eltávolítjuk a gyomrukat. A fekély értékelése úgy történik, hogy lemérjük a necrotikus területek átmérőjét, és kiszámítjuk ezek területét. A vizsgált vegyület gyógyító hatását a következő képlet szerint számítjuk:

$$\frac{\text{fekély terület (kontroll)} - \text{fekély terület (vizsgált anyag)}}{\text{fekély terület (kontroll)}}$$

A kapott eredmények a következők:

2. táblázat

A vegyület jele	Dózis	Gyógyítási arány
A	10 mg/kg p.o.	61%
Ref.: Sucralfat	500 mg/kg p.o.	55%

Gyomorsav szekréció gátló hatás vizsgálata pylorus ligatura alkalmazásával [Shay és társai (Gastroenterology, 5, 43–61, 1945)]

A vizsgálatot a következőképpen végezzük:

A vizsgálati anyagokat tweenes szuszpenzióban 0,5 ml/100 mg testsúly térfogatban orálisan, 30 perccel a pylorus ligatura előtt adtuk be az előzőleg 20 órát éheztetett nőtény Wistar patkányoknak. Négy órával műtét után az állatokat leöltük és gyomortartalmuk savmennyiségét 0,01 N nátrium-hidroxid oldattal, fenolftalein indikátor mellett végzett titrálással határoztuk meg. A gyomortartalom pH-értékét Radelkis OP-211/1 típusú készülékkel határoztuk meg.

A kapott eredmények a következők:

3. táblázat

A vegyület jele	Ed ₅₀ p.o. (előkezelés: 30 perc)
A	43 mg/kg
B	50 mg/kg

A találmány szerinti vegyületek terápiás jelentőségét tovább növeli az a tény, hogy baktericid hatást fejtenek ki a *Campylobacter pylori* baktériummal szemben, mely baktériumnak emésztőszervi jelenléte negatívan befolyásolja az emésztőrendszerbeli fekélybetegségek gyógyulását, illetve jelenlétükben lényegesen nagyobb a fekély kialakulásának a valószínűsége [Internist, 29, 745–754 (1988)].

A vegyületek *Campylobacter pylori* baktériummal szembeni hatékonyságát agardiffúziós és agarhígítós módszerrel vizsgáltuk. A vizsgálatokat öt különböző humán fekélyes betegből izolált *Campylobacter pylori* tenyésztéssel végeztük. Az A jelű vegyület MIC-értéke (minimális inhibitor koncentráció érték) 100 µg/ml, a B jelű vegyületé 250 µg/ml.

A találmány szerinti vegyületek toxicitási adatai is kedvezőek – 500 mg/testtömeg kg-os egyszeri orális adagolásnál a vizsgált állatoknál nem volt elhullás.

A találmány tárgya tehát eljárás hatóanyagként az (I)

általános képletű – mely képletben R jelentése hidrogénatom vagy 1–10 szénatomos alkilcsoport – vegyületek közül legalább egyet, és adott esetben egy vagy több ismert, az adott összetételben szinergetikus hatást nem eredményező gyógyhatású anyag(ka)t tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy az ismert módon előállított hatóanyag(ka)t a gyógyászatban szokásos segéd- és/vagy vivőanyagokkal összekeverve citoprotektív, illetve gyomorsavszekréciót gátló hatású gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

Az (I) képletű hatóanyagot a gyógyászatban szokásos, parenterális vagy enterális adagolásra alkalmas, nem toxikus, iners szilárd vagy folyékony hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverve alakíthatjuk gyógyászati készítményekké. Hordozóanyagként például vizet, zselatint, laktózt, tejcukrot, keményítőt, pektint, magnézium-sztearátot, sztearinsavat, talkumot, növényi olajokat, mint amilyen a földimogyoróolaj, olívaolaj stb. alkalmazhatunk. A hatóanyagot a szokásos gyógyászati készítmények formájában, így különösen szilárd alakban, például gömbölyített vagy szögletes tablettá, drázsé, kapszula, így zselatin kapszula, pirula stb. formájában készíthetjük ki.

A szilárd vivőanyag mennyisége széles tartományon belül változhat, előnyösen körülbelül 1 mg és 500 mg közötti érték. A készítmények adott esetben szokásos gyógyászati segédanyagokat, például tartósítószereket, stabilizálószereket, nedvesítőszereket, emulgeálószereket stb. is tartalmazhatnak. Elkészítésük szokásos módszerekkel, például – szilárd készítmények esetén – a komponensek szitálásával, keverésével, granulálásával és préselésével történhet. A készítményeket további szokásos gyógyszer technikai műveleteknek, például sterilizálásnak is alávetethetjük.

A tablettá formájú kiserelési módozat előnyös változata a hatóanyagon kívül töltőanyagot, pl. mikro-szemcsés cellulózt és/vagy polivinilpirrolidont, dezintegrátort, pl. keményítőt és/vagy karboximetil-keményítőt, valamint antiadhéziós, csúsztató anyagot, pl. magnézium-sztearátot és/vagy talkumot tartalmaz.

A kapszula formájú kiserelési módozat előnyös változata a fentiek szerinti inert töltőanyagot, dezintegrátort és csúsztató anyagot tartalmaz.

Szuszpenzió formájában történő kiserelés előnyös változatában a megfelelő finomságúra aprított hatóanyagot egyenletesen dispergáljuk az aromaanyagot, pl. málna vagy eper aromát, színezőanyagot, ételfestéket, viszkozitást növelő anyagot, pl. Carbopolt, nedvesítőszert, pl. Tween, valamint tartósítószer, pl. nátrium-benzoátot tartalmazó szirupban.

Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítását az alábbi példák szemléltetik anélkül, hogy oltalmi igényünket ezekre a kiserelési formákra szándékoznánk korlátozni:

I. példa

4-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-2(E)-buténsavat tartalmazó tablettá

Összetétel:

4-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-2(E)-buténsav	10,0 mg
magnézium-sztearát	2,0 mg
talkum	10,0 mg
keményítő	90,0 mg
laktóz	138,0 mg
	<u>250,0 mg</u>

A fenti mennyiségű hatóanyagot a megadott mennyiségű segédanyagokkal összekeverjük, homogenizáljuk, granuláljuk, majd fluidizációs szárításnak vetjük alá és 250 mg átlagsúlyú egyenként 10 mg hatóanyag-tartalmú tablettákká préseljük.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatóanyagainak előállítását az alábbi példákon mutatjuk be:

1. példa

4-Oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-2(E)-buténsav 4,8 g (0,05 mól) maleinsavanhidridet vízmentes diklórmétánban oldunk, 6,26 g (0,05 mól) tetralint adunk hozzá. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük és keverés közben több részletben alumíniumklorid katalizátort adagolunk hozzá. Négy órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 10 ml cc sósavat tartalmazó jeges vízre öntjük a vörösbarna reakcióelegyet. Sárga színű emulzióról a diklórmétánt vákuumban lepároljuk. A termék a vizes oldatból kristályosan kiválik. Toluolból átkristályosítjuk.

Termelés: 10 g (87%) cím szerinti vegyület
Olvadáspont: 145–148 °C.

2. példa

Metil-[4-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)]-2-(E)-2-butenóat 2,62 g (0,011 mól) 4-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-2(E)-buténsavat 15 ml acetonban szuszpendálunk, majd 2,76 g (0,02 mól) kálium-karbonátot és 2,83 g (0,02 mól) metil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, a kivált kálium-jodidot szűrjük, és a szűrletet lepároljuk. A maradék sárga olajat 20 ml diklór-metánban oldjuk, kétszer 5 ml 5%-os nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, majd kétszer 5 ml 1 N sósav-oldattal extraháljuk. Az elválasztott szerves fázist izzított magnézium-szulfáton szárítjuk,

majd szűrjük, lepároljuk. A termék petroléter hozzáadására sárga kristályos anyagként kiválik, amit szűrünk, kevés petroléterrel mosunk. A kapott anyagot etanolból átkristályosítjuk.

5 Termelés: 2,13 g (76%) cím szerinti anyag.
Olvadáspont: 57–58 °C.

3. példa

10 Oktil-[4-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)]-(2E)-butenoát 2,53 g (11 mmól) 4-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-(2E)-buténsavat 60 ml vízmentes diklórmétánban oldunk. Az elegyhez 1,3 g (0,01 mól) n-oktanolt és 0,1 g 4-dimetilamino-piridint adunk. A sárga színű oldatot 0 °C-ra hűtjük, majd lassan, folyamatos keverés közben 0 °C-on vízmentes diklórmétános oldatban 2,26 g (11 mmól) diciklohexil-karbodiimidet adagolunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet három órán át 0 °C-on, majd két órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kivált diciklohexil-karbamidot szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet kétszer 5 ml 5%-os nátrium-karbonát oldattal, 5 ml telített nátrium-klorid oldattal és 5 ml 1 N sósav-oldattal extraháljuk. Vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldatot lepárolva sárga olajként nyerjük a cím szerinti terméket.
Tömeg: 2,6 g
Termelés: 75%.

30

SZABADALMI IGÉNYPONT

35

40

Eljárás hatóanyagként az (I) általános képletű – mely képletben R jelentése hidrogénatom vagy 1–10 szénatomos alkilcsoport – vegyületek E-izomerjei közül legalább egyet, és adott esetben egy vagy több ismert, az adott összetételben szinergikus hatást nem eredményező gyógyhatású anyag(ka)t tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyag(ka)t a gyógyászatban szokásos segéd- és/vagy vivőanyagokkal összekeverve citoprotektív, illetve gyomorsavszekréciót gátló hatású gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

HU 206 616 B
Int. Cl.⁵: A 61 K 31/215

