

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTARSASÁG

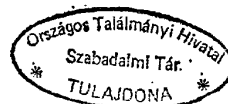


ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)



195769

Bejelentés napja: (22) 1985.07.12. (21) (3727/85)

Nemzetközi bejelentési szám: (86) PCT/JP
85/00392

Nemzetközi közzétételi szám: (87) WO86/00893

Elsőbbsége: (33) 1984.07.25. (32) (155045/84)
(31) JP

Közzététel napja: (41) (42) 1987.07.28.

Megjelent: (45) 1989.01.16.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO₄
C 07 C 129/12
C 07 D 233/02
C 07 D 233/10
C 07 D 235/08
A 61 K 31/155
A 61 K 31/415

Feltalálók: (72)

Fujii Setsurou, Kyoto, Okutome, Toshiyuki, Tokió,
Nakayama Toyoo, Funabashi-Shi, Shigeki Nunomura,
Kimio Sudo, Chiba-Shi, Shinichi Watanabe, Otsu-Shi,
Masateru Kurumi, Narita-Shi, Takuo Aoyama, Sakura-Shi,
JP

Szabadalmas: (73)

Torii and Co., Ltd., Tokió, JP

(54) ELJÁRÁS ÚJ AMIDIN-VEGYÜLETEK ÉS AZ EZEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZIT- MÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új vegyületek - a képletben

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R₃ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy egy R₄-O-

-(CH₂)_n-általános képletű csoport - amely képletben n értéke 1 vagy 2, R₄ jelentése hidrogénatom, benzilcsoport

vagy R₅-CO-csoport - ahol R₅ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 12-18 szénatomos alkilcsoport - vagy R₆CO-NH-

-(CH₂)_n általános képletű csoport, ahol n értéke 1 vagy 2

és R₆ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R₁ és R₃ együttesen 2 vagy 3 szénatomos egyenesláncú alkilén-

vagy alkenilcsoportot képez, amely adott esetben egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, vagy

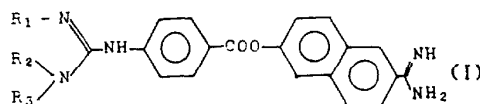
R₁, R₂ és R₃ a nitrogénatomokkal együtt,

2

amelyhez kapcsolódnak, 4,5-ciklohexanoimidazólint képeznek, azzal a megkötéssel, hogy ha R₁ jelentése hidrogénatom és R₃ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, akkor R₂ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport - és

gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóik előállítására. A találmány tárgyát képezi még az (I) általános képletű hatóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása is.

A találmány szerint egy (II) általános képletű vegyületet, reaktív intermedierjét vagy savaddíciós sóját (III) képletű 6-amidino-2-naftollal vagy savaddíciós sójával reagáltatják.



195769

A találmány tárgya eljárás új amidin-vegyületek, valamint az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerint előállított vegyületek anti-tripszin, anti-plazmin, anti-kallikrein, anti-trombin és kiegészítő-anyag-ellenes (anti-komplement) hatással rendelkeznek.

Anti-tripszin, anti-plazmin, anti-kallikrein, anti-trombin és kiegészítőanyag-ellenes hatású vegyületeket a 2 083 818 számú brit szabadalmi leírásban írtak le.

A találmány szerint előállított vegyületek enzimgátló aktivitása és kiegészítőanyag-ellenes aktivitása nagyobb, és orális kezelés esetén hatékonyabbak, mint az ismert vegyületek.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű amidin-vegyületek képletében R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R_3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy egy $R_4-O-(CH_2)_n$ -általános képletű csoport - amely képletben n értéke 1 vagy 2, R_4 jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, R_5-CO - csoport - ahol R_5 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 12-18 szénatomos alkilcsoport - vagy $R_6CO-NH-(CH_2)_n$ általános képletű csoport, ahol n értéke 1 vagy 2 és R_6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R_1 és R_3 együttesen 2 vagy 3 szénatomos egyenesláncú alkilén- vagy alkenilén-csoportot képez, amely adott esetben egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, vagy

R_1 , R_2 és R_3 a nitrogénatomokkal együtt, amelyhez kapcsolódnak 4,5-ciklohexanoimidazolint képeznek, azzal a megkötéssel, hogy ha R_1 jelentése hidrogénatom és R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, akkor R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati algalmas savaddíciós sóinak előállítása is a találmány tárgyát képezi.

A találmány tárgya eljárás gyógyászati algalmas új amidin-vegyületek és gyógyászati algalmas savaddíciós sóik előállítására.

A találmány tárgya továbbá eljárás (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó anti-tripszin, anti-plazmin, anti-kallikrein, anti-trombin és kiegészítőanyag-ellenes szereket előállítására, melyek orálisan adagolhatók.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű karbonsavat vagy annak reaktív intermedierjét és a (III) képletű 6-amidino-2-naftolt vagy előnyösen sav-

addíciós sóját egymással reagáltatjuk. A reakciót az 1. reakcióvázlatban mutatjuk be. A képletekben R_1 , R_2 és R_3 jelentése az (I) általános képletnél megadottal megegyezik. Reaktív intermedierek alatt például sav-halogenideket és savanhidrideket értünk, amelyeket általánosságban alkalmaznak a dehidratációs kondenzáció során, és a reaktív intermediereket úgy állítjuk elő, hogy egy karbonsav-származékkal diciklohexil-karbodiimidet (DCC), difenil-foszfóril-azidot (DPPA) vagy hasonló vegyületeket reagáltatunk.

A találmány szerinti eljárást az alábbiakban részletesen ismertetjük.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű karbonsavat szerves oldószerben, például dimetil-formamidban, piridinben vagy hasonló oldószerben oldunk vagy szuszpendálunk, majd a (II) általános képletű vegyületet egy karbonsav aktivátorral, például diciklohexil-karbodiimiddel (DCC), difenil-foszfóril-aziddal (DPPA) vagy hasonló dehidratációs-kondenzációs reagenssel reagáltatjuk, és a reakcióterméket a (III) képletű 6-amidino-2-naftollal vagy előnyösen annak savaddíciós sójával reagáltatjuk.

Például, amikor DCC-t alkalmazunk dehidratációs-kondenzációs szerként, egy (II) általános képletű karbonsav-származékot oldószerben, például piridinben oldunk, majd hozzáadjuk a (III) képletű 6-amidino-2-naftolt, és az elegyet -30 és 80 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten keverjük 3-5 órán keresztül, addig, amíg a reakció be nem fejeződik, bár az sincs kizárva, hogy a reagáltatást egész éjszakán keresztül folytassuk. Diciklohexil-karbamid (DCU) válik ki a reakcióelegyből, miközben a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület vagy a DCU-val együtt csapódik ki, vagy az oldószerben oldott állapotban marad. Az előbbi esetben mindkét csapadékot leszűrjük, majd egy megfelelő oldószerben, például dimetil-formamidban oldjuk, és az elegyet leszűrjük, hogy eltávolítsuk az oldhatatlan DCU-t. Miután a szűrlethez egy oldószerrel, például etil-éterrel, etil-acetáttal vagy acetonnal adunk, a csapadékot szűréssel gyűjtjük össze, és így (I) általános képletű vegyületeket kapjuk.

Úgy is eljárhatunk, hogy az (I) általános képletű vegyület és a DCU egyesített csapadékát leszűrjük, majd egy megfelelő oldószerhez, például dimetil-formamidhoz vagy vízhez adjuk, az oldhatatlan DCU-t szűréssel távolítjuk el, a szűrletet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz adjuk, és így (I) általános képletű vegyületet karbonát formájában kapjuk.

Az utóbbi esetben, amikor az (I) általános képletű vegyület a reakcióelegyben oldott állapotban marad, a DCU-t szűréssel távolítjuk el, és a szűrletet oldószerrel, például etil-

-éterrel, acetonnal vagy etil-acetáttal keverjük össze, és így (I) általános képletű vegyületeket nyerjük.

Egy másik eljárás során, amikor a (II) általános képletű vegyület reaktív intermediereként egy sav-halogenidet kívánunk felhasználni, a (II) általános képletű származékot egy sav-halogénezőszszerrel, például tionil-kloriddal, tionil-bromiddal, foszfor-pentakloriddal vagy hasonló vegyülettel reagáltatjuk, és így a (IV) általános képletű sav-halogenidet kapjuk, mely képletben R₁, R₂ és R₃ jelentése az (I) általános képletnél megadott és X jelentése halogénatom.

A sav-halogenidet a (III) képletű 6-amidino-2-naftol oldatához előnyösen savaddíciós só formájában adjuk, melyet előzetesen dimetil-formamidban, piridinben, dimetil-szulfoxidban vagy hasonló oldószerben oldottunk, majd a reakciót egy dehidrohalogénező szer jelenlétében hajtjuk végre. Dehidrohalogénezőszerként például szervesetlen bázisokat (például kálium-karbonátot, nátrium-karbonátot, nátrium-hidroxidot) és szerves bázisokat (például trietil-amint, piridint, dimetil-anilint) alkalmazhatunk. Ezek közül a bázisok közül a piridin az előnyös. Bár a reakció könnyen végbemegy -30 és 80 °C közötti hőmérsékleten, a mellékreakciók elkerülése céljából a reakció kezdeti szakaszában jégűtést alkalmazunk, majd később szobahőmérsékleten hajtjuk végre a reagáltatást. A reakció 2-5 óra alatt befejeződik, bár a reakcióelegyet állni hagyhatjuk egy éjszakán keresztül is. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet szokásos módon kezeljük. Például, ha piridint alkalmaztunk reakcióközegként, egy oldószert, például etil-étert vagy etil-acetátot adunk a reakcióelegyhez, kicsapjuk a szilárd reakcióterméket, amelyet egy megfelelő oldószerből, például metanol és etil-éter elegyből kristályosítottunk át az (I) általános képletű vegyület előállítására céljából.

A (III) képletű vegyületet egy amidino-csoporton védett megfelelő termékkel is helyettesíthetjük, és ez utóbbi vegyületet is reagáltathatjuk az amidino-csoporton védőcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására céljából a (II) általános képletű vegyülettel. Az (I) általános képletű vegyületről az amidino-védőcsoportot szokványos módszerekkel hasíthatjuk le.

Az amidino-védőcsoport szokványos védőcsoport lehet. Példaként ezekre a benzil-oxi-karbonil- vagy t-butoxi-karbonil-csoportot említhetjük. Az amidino-védőcsoportot például redukív eliminációval palládium-csontszén katalizátoron vagy trifluor-ecetsavval vagy hidrogén-bromid és ecetsav keverékével hasíthatjuk le.

Szükség esetén a találmány szerinti vegyületek savaddíciós sóit szokványos módszerekkel állíthatjuk elő. Például a találmány szerinti vegyületek karbonátját egy oldószerben, például metanolban, vagy dimetil-

-formamidban oldhatjuk vagy szuszpendálhatjuk, és a karbonátot sav, például metánszulfonsav vagy sósav hozzáadásával oldjuk. A kapott oldathoz oldószert például etil-étert vagy etil-acetátot adunk, és így a megfelelő savaddíciós sóit kapjuk. A gyógyászatilag alkalmas sók közé tartoznak például a szervesetlen savakkal, mint például a sósavval, kénsavval és foszforsavval, és a szerves savakkal, például az ecetsavval, tejsavval, citromsavval, metánszulfonsavval, borostyánkősavval, fumársavval és almasavval képzett sók.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik jelentős gátló hatással rendelkeznek a proteázokkal, például a tripszinnel, plazminnal, kallikreinnel és trombinnal szemben, és hasnyálmirigygyulladás kezelésekor anti-tripszin hatású szerként, vérzéses betegségek esetén anti-plazmin vagy anti-kallikrein hatású szerként, és vérrögképződés esetén anti-trombin hatású szerként alkalmazhatók.

A találmány szerint előállított vegyületek könnyen abszorbeálódnak, és így nem csak akkor hatékonyak, ha injekció formájában adagoljuk őket a betegeknek, hanem orálisan vagy rektálisan adagolva is megfelelő hatással rendelkeznek.

A fentiekben említett proteázokkal kapcsolatban az élő szervezetben játszott szerepüket, a betegséggel való kapcsolatukat, a proteáz-inhibitor hatású vegyületek klinikai jelentőségét és a vizsgálatok jelentőségét az alábbiakban magyarázzuk.

I. Tripszin: A tripszin egy olyan proteáz, amely eredetileg tripszinogén proenzim formájában létezik a hasnyálmirigyben, és a proenzim a vékonybélben választódik ki, ahol tripszinné alakul át az ott lévő enterokináz aktiváló hatására. A tripszin egyike az emésztőenzimeknek. Ha a tripszinogén a hasnyálmirigyben bármilyen módon aktiválódik, és tripszin képződik belőle, a hasnyálmirigy szövete oly mértékben károsodik, hogy a hasnyálmirigygyulladás klinikai tüneteit mutatja. Ismert, hogy ha vizsgálati állatként patkányt alkalmaznak, és tripszint közvetlenül a hasnyálmirigybe injektálnak, hasnyálmirigygyulladás tünetei figyelhetők meg, de a betegség egy tripszin-inhibitorral kezelhető. Ebből a kísérletből az a következtetés vonható le, hogy a találmány szerint előállított vegyületek, mivel erős tripszin-inhibitor hatásúak, anti-tripszin-szerként alkalmazhatók, amely a hasnyálmirigygyulladás klinikai kezelésére alkalmas.

II. Plazmin: A plazmin egy olyan enzim, amely a vérben van jelen, általában plazminogén proenzim formájában, amely egy plazminogén szövet aktivátor, például az urokináz hatására plazminná aktiválódik. Ez az enzim a trombinnal ellentétes módon működik, vagyis a fibrint feloldja. Ezért a plazminnak fontos szerepe van a kapilláris erekben lévő

véráram biztosítása szempontjából. Azonban, ez az enzim bármilyen oknál fogva rendellenesen aktiválódik, vérzékenységi betegséget okozhat. Ez az enzim a gyulladások képződésében is szerepet játszik, mivel a vaszkuláris permeabilitást növeli, és ödémát vagy hasonló tüneteket okoz. Ezért ennek az enzimnek az inhibitora vérzékenységgel kapcsolatos betegségek ellen és gyulladás-ellenes szerként alkalmazható.

III. Kallikrein: A kallikrein általában a prekallikrein prekursor formájában van jelen a vérben, a szervekben és mirigyekben, és a Hageman-faktor vagy egyéb proteázok hatására aktiválódik. Ez az enzim szerepet játszik a hipotenzív kallikrein-kinin rendszerben, amely a hipertenzív rein-angiotenzin rendszerrel ellentétesen működik, és a vérnyomás szabályozásában fontos szerepet játszik. Ez az enzim szintén részt vesz az exogén koagulációs rendszerben is. Ezen kívül a szervekből vagy mirigyekből származó kallikrein a helyi keringés javításában fontos szerepet játszik. Azonban ha a kallikrein rendellenesen aktiválódik - különösen rendellenes helyi aktiválódás esetén -, a koagulációs rendszer túlzott működése következtében a helyi keringés nem lesz megfelelő, és így gyulladás, fekély vagy hasonló rendellenesség keletkezik. Ezért a kallikrein-inhibitor a vérnyomás szabályozásában fontos szerepet játszik, és gyulladás vagy fekély kezelésére alkalmas.

IV. Trombin: A trombin vérkoagulációs aktivitással rendelkező enzimként ismert. Normál állapotában a trombin a vérben lévő protrombin aktiválódása során képződik, a véredény fala megsérül. A trombin a vérben lévő fibrinogént fibrinné bontja le. A kapott fibrin lerakódik a véredény megsérült falára, és így megakadályozza, hogy a plazmakomponensek elszivároghassanak, és egyidejűleg elősegíti a szövetek újraképződését. Azonban, amikor bármilyen okból kifolyólag a koagulációs rendszer rendellenesen aktiválódik, nagyszámú finom trombusz képződik a kapilláris erekben az egész testben. Ezért a találmány szerinti vegyület ilyen jellegű betegség kezelésére is alkalmas.

A találmány szerinti vegyületek anti-tripszin, anti-plazmin, anti-kallikrein és anti-trombin aktivitását Muramatsu és társai (M. Muramatsu, T. Onishi, S. Makino, Y. Hayashi és S. Fujii, J. of Biochem., 58, 214 /1965/) módszerével vizsgáltuk. Az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be. Az 1. táblázatban foglalt adatok a vizsgált vegyületeknek azt a moláris koncentrációját (ID₅₀) mutatják, amely 50%-ban gátolja az egyes enzimek aktivitását TAME (tozilarginin-metil-észter) hidrolizálása esetén. A vegyületek száma megfelel a kiviteli példákban előállított vegyületek számának. A zárójelben lévő adatok a százalékos gátlást mutatják, akkor, amikor a vegyületet 10⁻⁵ mól/l koncentrációban alkalmazzuk.

1. táblázat

Vegyület száma	Tripszin	Plazmin	Kallikrein	Trombin
1.	1 x 10 ⁻⁵	8 x 10 ⁻⁷	7 x 10 ⁻⁷	9 x 10 ⁻⁶
2.	1 x 10 ⁻⁶	2 x 10 ⁻⁶	8 x 10 ⁻⁷	3 x 10 ⁻⁶
3.	3 x 10 ⁻⁷	1 x 10 ⁻⁶	6 x 10 ⁻⁷	8 x 10 ⁻⁷
4.	3 x 10 ⁻⁶	1 x 10 ⁻⁶	4 x 10 ⁻⁷	2 x 10 ⁻⁶
5.	6 x 10 ⁻⁶	1 x 10 ⁻⁶	5 x 10 ⁻⁷	2 x 10 ⁻⁶
6.	2 x 10 ⁻⁶	3 x 10 ⁻⁶	9 x 10 ⁻⁷	2 x 10 ⁻⁶
7.	6 x 10 ⁻⁷	5 x 10 ⁻⁶	4 x 10 ⁻⁶	6 x 10 ⁻⁶
9.	6 x 10 ⁻⁶	2 x 10 ⁻⁶	9 x 10 ⁻⁷	6 x 10 ⁻⁷
15.	2 x 10 ⁻⁶	2 x 10 ⁻⁶	1 x 10 ⁻⁶	1 x 10 ⁻⁶
16.	4 x 10 ⁻⁶	9 x 10 ⁻⁷	3 x 10 ⁻⁶	(49)
18.	2 x 10 ⁻⁶	6 x 10 ⁻⁷	2 x 10 ⁻⁶	5 x 10 ⁻⁶

A találmány szerint előállított vegyületek és gyógyászatiilag alkalmas sóik erős Cl-észteráz (Clr, Cls) inhibitor aktivitással rendelkeznek, vagyis képesek a kiegészítő anyag (komplement) által közvetített hemolízis megakadályozására, és terápiás aktivitással rendelkeznek a Forssman sokk ellen, amelynek során a kiegészítő anyag rendszer aktiválódását egy immun komplex okozza. Ez azt jelzi, hogy a találmány szerint előállított vegyületek kiegészítő anyag ellenes szerként is

55 alkalmasak, és allergiás betegségek, például a kiegészítő anyaggal kapcsolatos nefritisz kezelésére is használhatók.

60 A kiegészítő anyagok élő szervezetben való szerepét a betegség, és a kiegészítő anyag közötti kapcsolatot, az inhibitor klinikai jelentőségét és a vizsgálatok jelentőségét (a Clr, Cls kiegészítő anyag által közvetített hemolízis gátlását és a Forssman sokk gátlását) a következő vizsgálatokon mutatjuk be.

65 Kiegészítő anyag (komplement) ellenes aktivitás:

(1) Clr, Cls

A kiegészítő anyag egyike a szérum komponenseknek, és 9 komponensből áll, melyeket C1-től C9-ig jelölünk. A C1-et három alkomponenssé, Clq-vá, Clr- és Cls-sé bonthatjuk. A Cls és a Clr aktivált Cls-t és aktivált Clr-t jelent. A kiegészítő anyagokat először az élő szervezet fertőzések elleni védelmének egyik részének gondolták, mivel bakteriolizist mutat, de újabban az immunitással való kapcsolata is nyilvánvalóvá vált. Kimutatták, hogy a kiegészítő anyagot az immun komplex fokozatosan C1-től C9-ig aktiválja, és a végállapotban (a C9 aktiválásakor) citolizist és hemolizist okoz. Azt is kimutatták, hogy a fragmensek (például a C3a, C5a), amelyek a kiegészítő anyag rendszer aktiválása során képződnek, túlságosan megnövelik a vérérdények áteresztőképességét, és elősegítik a polimorfonukleáris leukociták kemotaxisát, vagy az immun megkötődést. Miután ezt a jelenséget megfigyelték, a kiegészítő anyagok rendellenes aktiválódása és a különböző betegségek, különösen az immun betegségek közötti kapcsolatot igen részletesen vizsgálták, és ennek eredményeképpen szoros kapcsolatot fedeztek fel a kiegészítő anyagok és az autoimmun betegségek között. A kiegészítő anyagok rendellenes aktiválódása következtében létrejött autoimmun betegségek példaként az autoimmun hemolitikus anémiát, autoimmun trombocitopéniát, leukopéniát, glomerulonefritist, szisztémás lupus erithematosus-t, szérumbetegséget és a peri-arteritis nodosa-t említhetjük. Várható, hogy ezek a betegségek a kiegészítő anyag aktiválódásának meggátlásával vagy az aktiválódott kiegészítő anyag korai stádiumban való gátlásával kezelhetők. Kísérleteink során vizsgáltuk a találmány szerinti előállított vegyületek C1-észteráz-gátló hatását úgy, hogy C1-észteráz alkalmaztunk célenzímként, és ezen kívül vizsgáltuk a találmány szerinti előállított vegyületek kiegészítő anyag rendszerre gyakorolt hatását, hogy megbecsüljük ezen vegyületek autoimmun betegségek kezelésére való hatékonyságát.

(2) Kiegészítő anyag közvetítésével létrejött hemolizis:

A kiegészítő anyag közvetítésével létrejött hemolizist széles körben alkalmazzák a kiegészítő anyag mennyiségi elemzésére. Ennek az eljárásnak az az elve, hogy a hemolizist a kiegészítő anyag aktiválódása okozza, ha a kiegészítő anyagot vörös vértest komplexhez (immunkomplexhez) és annak antitestjéhez adják. A hemolizis mértéke a hozzáadott kiegészítő anyag mennyiségének arányától függ. Ezért, amikor a kiegészítő anyag ismert mennyiségét keverik össze egy C1-észteráz inhibitorral, a hemolizis az inhibitor aktivitás arányának függvényében szorítottódik vissza. A találmány szerinti előállított vegyületek, melyek C1-észteráz inhibitor hatással rendelkeznek, nagy mértékben gátol-

ják a kiegészítő anyag közvetítésével létrejött hemolizist, amint azt a 2. táblázatban bemutatjuk.

(3) Forssman sokk:

A többi állattól eltérően a tengeri malac a szerveinek a felületén specifikus antigént, úgynevezett Forssman antigént hordoz, amely specifikusan reagál a bárányok vörös vértestjének antitestjével. A Forssman sokk a fenti megfigyelésen alapul, és a sokkot úgy idézik elő, hogy egy tengerimalacnak bárány vörösvértest antitestjét adják. A Forssman sokkot számos kutató részletesen vizsgálata, és határozottan kimutatták, hogy ez a sokk egy olyan modell eset, ahol a kiegészítő anyag alapvető szerepet játszik, és a sokk során a komplement rendszer fokozatosan aktiválódik a klasszikus úton a C1-ből kiindulva. Mivel megállapították a kiegészítő anyagok autoimmun betegségekben való szerepét, a Forssman sokk hasznos eszköz az autoimmun betegségek kezelésére alkalmas anyagok vizsgálódására. A Forssman sokk kezelésére alkalmas hatóanyag alkalmas az autoimmun betegségek kezelésére is.

A találmány szerint előállított vegyületek alkalmasak a Forssman sokk orális kezelésére, amint az a 3. táblázatban látható.

Kiegészítő anyag ellenes aktivitás
(1) Anti-C1 (Clr, Cls) aktivitás és a kiegészítő anyag közvetítésével létrejött hemolizis meggátlása:

Az anti-C1-észteráz (Clr, Cls) aktivitást Okamura és m. társai (K. Okamura, M. Muranatsu és B. Fujii, Biochem. Biophys. Acta, 295, 252-257 /1973/) módszerével határoztuk meg. (2) A kiegészítő anyag közvetítésével létrejött hemolizis meggátlását Baker és m. társai módszerével (B. R. Baker és E. H. Erickson, J. Med. Chem., 12, 408-414 /1969/) vizsgáltuk. Az eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be. A 2. táblázatban lévő jelölések a következőket jelentik:

Clr : A vizsgált vegyület olyan moláris koncentrációja, amely 50%-ban meggátolja a Clr-t abban, hogy az acetyl-arginin-metil-észter (AAME) elhidrolizálja (ID₅₀).

Cl_s : A vizsgált vegyületnek olyan moláris koncentrációja, amely 50%-ban meggátolja azt, hogy a Cls az acetyl-tirozin-etyl-észter (ATEE) elhidrolizálja (ID₅₀).

A zárójelben lévő számok a vizsgálandó vegyület 10⁻⁵ mol/l koncentrációban való százalékos gátló hatását mutatják.

A kiegészítő anyag közvetítésével létrejött hemolizis mértékét a százalékos gátlás mértékében adtuk meg a vegyület különböző koncentrációinál.

Vegyület száma: A vegyületek száma megegyezik a kiviteli példákban előállított vegyületek számával.

2. táblázat

Vegyület száma	Anti-C1	aktivitás	A kiegészítő anyag közvetítésével létrejött hemolízis meggátlása (%)		
	C1r	C1s	1x10 ⁻⁵	1x10 ⁻⁶	1x10 ⁻⁷
1.	(32)	4x10 ⁻⁷	97	70	6
2.	(35)	7x10 ⁻⁷	100	91	29
3.	(38)	3x10 ⁻⁷	93	25	0
4.	1x10 ⁻⁵	4x10 ⁻⁷	100	96	48
5.	(41)	3x10 ⁻⁷	98	83	5
6.	9x10 ⁻⁶	4x10 ⁻⁷	100	100	75
7.	3x10 ⁻⁶	3x10 ⁻⁷	96	46	4
9.	(41)	4x10 ⁻⁷	100	68	8
11.	(24)	2x10 ⁻⁷	100	57	0
12.	(24)	8x10 ⁻⁸	100	59	0
15.	5x10 ⁻⁶	9x10 ⁻⁷	96	52	6
16.	(35)	3x10 ⁻⁶	100	89	25
18.	(37)	2x10 ⁻⁶	100	100	46

(3) Forssman-sokk:

A kísérletet I. G. Offerness és társai (Biochem. Pharmacol., 27 (14), 1873-1878/1978/) szerint végeztük. Him Hartley tengerimalacokat (körülbelül 350 g tömegű) használtunk kísérleti állatként. A kontroll csoportból mindegyik tengerimalacot intravénásan hemolizinnel (a sokk előidézéséhez szükséges minimum dózissal) (kereskedelmi

25

kapható hemolizin, 5000 E Ogata módszerével vizsgálva) kezeltük, és az állatok elpusztulásáig eltelt időszakot figyeltük meg. A kezelt csoportból minden tengerimalacot intravénásan hemolizinnel kezeltünk, miután 100 mg/kg dózisban orálisan kezeltük őket a vizsgálandó vegyülettel és mértük az elpusztulásukig eltelt időt.

35

3. táblázat

Kontroll csoport (másodperc)	A találmány szerint előállított vegyületekkel kezelt csoport	
	1. számú vegyület	2. számú vegyület
917	túlélés	túlélés
221	1291	1108
320	390	túlélés
198	504	1255
715	613	túlélés
627	404	980
354	868	855

A találmány szerinti vegyületeket legelőnyösebben orálisan adagolhatjuk, bár intrarektálisan vagy injekció formájában is kezelhetjük vele a betegeket. Az (II) általános képletű vegyületek készítmény formájában önmagukban vagy más hatóanyagokkal kombinálva is alkalmazhatók. Általában egy gyógyászati készítmény formájában adagoljuk, bár önmagában adalékanyagok nélkül is alkalmazhatók. Példaként a gyógyászati készítményekre a tablettákat, porokat, kapszulákat,

55

szirupokat és oldatokat említhetjük. Az orális készítmény szokványos segédanyagokat, például kötőanyagokat, hígítóanyagokat, sikosítóanyagokat, szétválasztó szereket és segédanyagokat tartalmazhat. Az orális készítmények vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek vagy száraz szirupok lehetnek, melyeket használat előtt vízzel vagy egyéb megfelelő oldószerekkel elegyítenek. Az oldatok szokványos adalékanyagokat, például szuszpendáló-

65

szereket, ízesítőanyagokat, hígítóanyagokat vagy emulgálószerkeket tartalmazhatnak. Injekció készítmények például vizes szuszpenziók vagy olajos szuszpenziók lehetnek.

A találmány szerinti vegyületeket emlősöknek (beleértve az embert) orálisan 10-200 mg/nap vagy intravénás injekció formájában 1-20 mg/nap mennyiségben adhatjuk. Azonban ezek a dózisek csak példák az alkalmazható dóziszra. A beteg számára alkalmas dózist a beteg kora, a testsúlya és a betegség típusa alapján kell meghatározni.

A gyógyászati készítményeket az alábbi példákkal szemléltetjük.

1. Kapszulák

Találmány szerint előállított vegyület	100.0 mg
Laktóz	59.0 mg
Kristályos cellulóz	33.4 mg
Kalcium-karboximetil-cellulóz	3.6 mg
Magnézium-sztearát	4.0 mg
Összesen: 200.0 mg	

2. Finom granulátum

Találmány szerint előállított vegyület	50.0 mg
Laktóz	249.0 mg
Mannit	75.0 mg
Kukoricakeményítő	110.0 mg
Hidroxi-propil-cellulóz	16.0 mg
Összesen: 500.0 mg	

3. Injekciók

Találmány szerint előállított vegyület 5.0 mg
Injekcióhoz alkalmas víz 2.0 ml

A találmány szerint előállított vegyületek közepes letális dózisének (LD₅₀) a 4. táblázatban foglaltuk össze.

4. táblázat

Vegyület száma	LD ₅₀ mg/kg (egér)	
	i.p.	p.o.
2.	19	>3000

A találmány szerinti vegyületek előállítását az alábbi példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoz-nánk.

5. táblázat

Vegyület száma	$\begin{matrix} R_1-N \\ R_2-N \\ R_3-N \end{matrix}$	Só	op. °C	IR ν_{\max}^{KBr} cm ⁻¹ (-COO-)
1.	(a) képletű csoport	HCl.MSA 2MSA	269-271 271-274	
2.	(b) képletű csoport	2HCl 2MSA	274-277 (bomlik) 242-244 (bomlik)	
3.	(c) képletű csoport	2MSA	240-242	
4.	(d) képletű csoport	2MSA	198-204	
5.	(b) képletű csoport	2MSA	240-242	
6.	(e) képletű csoport	2HCl	188 (bomlik)	
7.	(f) képletű csoport	2HCl	288-290 (bomlik)	
9.	(h) képletű csoport	2MSA	241-243 (bomlik)	
11.	(j) képletű csoport	HCl.MSA		1730
12.	(k) képletű csoport	HCl.MSA		1730
14.	(m) képletű csoport	2HCl		1720
15.	(n) képletű csoport	2HCl	205-208 (bomlik)	
16.	(o) képletű csoport	2HCl		1725
17.	(p) képletű csoport	2C ₁₅ H ₃₁ COOH	105-109 (bomlik)	
18.	(q) képletű csoport	2HCl	136-140 (bomlik)	

MSA jelentése metánszulfonát

1. példa

(1. vegyület előállítás)

6-amidino-2-naftil-4-(2,3-dimetil)-guanidino-benzoát előállítás

7,9 g 4-(2,3-dimetil)-guanidino-benzoosav-hidrokloridhoz 8,24 g 6-amidino-2-naftol-metánszulfonáthoz és 10 g DCC-hez 25 ml vízmentes piridint adunk, és a kapott elegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 200 ml acetont adunk czután. A kapott csapadékot leszűrjük, majd 30 ml vizet adunk hozzá. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, és 200 ml acetont adunk a maradékhoz. A képződő csapadékot leszűrjük, majd 30 ml dimetil-formamidban szuszpendáljuk, keverjük és 3,1 g metánszulfonsavat adunk a szuszpenzióhoz. A kapott elegyhez 200 ml étert adunk, és az oldószert dekantálással távolítjuk el. A maradékhoz 60 ml etanolt adunk, és az elegyet keverjük. A csapadékot leszűrjük, így 10,31 g 6-amidino-2-naftil-4-(2,3-dimetil)-guanidino-benzoát-dimetánszulfonátot kapunk.

Úgy is eljárhatunk, hogy 1 g 4-(2,3-dimetil)-guanidino-benzoosav-hidrokloridot, 1,16 g 6-amidino-2-naftol-metánszulfonátot és 1,27 g DCC-t 3 ml vízmentes piridinhez adunk, majd a kapott reakcióelegyet a fentiekben leírt módon kezelve 0,96 g 6-amidino-2-naftil-4-(2,3-dimetil)-guanidino-benzoát-hidroklorid-metánszulfonátot kapunk.

2. példa

(2. képletű vegyület előállítás)

6-amidino-2-naftil-4-(2-imidazolinil)-amino-benzoát előállítás

1,03 g 4-(2-imidazolinil)-amino-benzoosav-metánszulfonátot, 0,96 g 6-amidino-2-naftol-metánszulfonátot, 42 mg DMAP-t és 1,06 g DCC-t 5 ml vízmentes piridinhez adunk. A kapott elegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 50 ml acetont adunk, és a csapadékot leszűrjük, majd 40 ml dimetil-formamidot adunk hozzá. Keverés után a képződött csapadékot leszűrjük, és 20 ml vizet adunk hozzá. Az oldhatatlan részeket szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson desztilláljuk. A maradékhoz 200 ml acetont adunk hozzá. A képződött csapadékot leszűrve 0,8 g 6-amidino-2-naftil-4-(2-imidazolinil)-amino-benzoát-dimetánszulfonátot kapunk.

Úgy is eljárhatunk, hogy 4 g 4-(2-imidazolinil)-amino-benzoosav-hidrokloridot, 4,67 g 6-amidino-2-naftol-metánszulfonátot és 0,2 g DMAP-t 60 ml vízmentes piridinben oldunk, 5,13 g DCC-t adunk az oldathoz, majd a re-

akcióelegyet a fenti módon kezelve a karbonsón keresztül 2,35 g 6-amidino-2-naftil-4-(2-imidazolinil)-amino-benzoát-dihidrokloridot kapunk.

5 A 3-18. vegyületeket az 1. és 2. példában leírt módon állítjuk elő.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 10 1. Eljárás az (I) általános képletű amidin-vegyületek és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóik előállítására, - a képletben
- 15 R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- 20 R_3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy egy $R_4-O-(CH_2)_n$ -általános képletű csoport - amely képletben n értéke 1 vagy 2, R_4 jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, R_5-CO- csoport - ahol R_5 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 12-18 szénatomos alkilcsoport - vagy $R_6CO-NH-(CH_2)_n$ -általános képletű csoport, ahol n értéke 1 vagy 2
- 25 és R_6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy
- 30 R_1 és R_3 együttesen 2 vagy 3 szénatomos egyenesláncú alkilén- vagy alkenilcsoportot képez, amely adott esetben egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, vagy
- 35 R_1 , R_2 és R_3 a nitrogénatomokkal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4,5-ciklohexanoimidazolint képeznek, azzal a megkötéssel, hogy ha R_1 jelentése hidrogénatom és
- 40 R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, akkor R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport -
- 45 azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - mely képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott - reaktív intermedierjét vagy savaddíciós sóját (III) képletű 6-amidino-2-naftollal vagy annak savaddíciós sójával reagáltatjuk, és kívánt esetben a kapott vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk.
- 50 2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, amely képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját egy vagy több gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sójával reagáltatjuk, és kívánt esetben a kapott vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk.
- 55 2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, amely képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját egy vagy több gyógyászatilag alkalmas inert hordozóanyaggal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.
- 60

195769

Nemzetközi osztályozás:

C 07 C 129/12

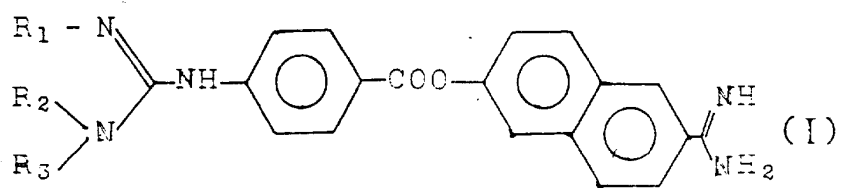
C 07 D 233/02

C 07 D 233/10

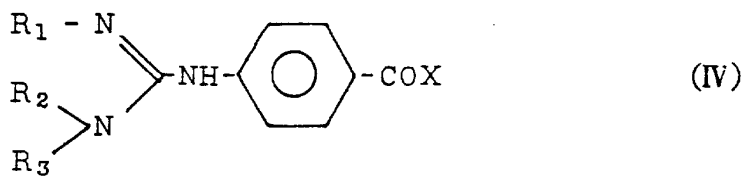
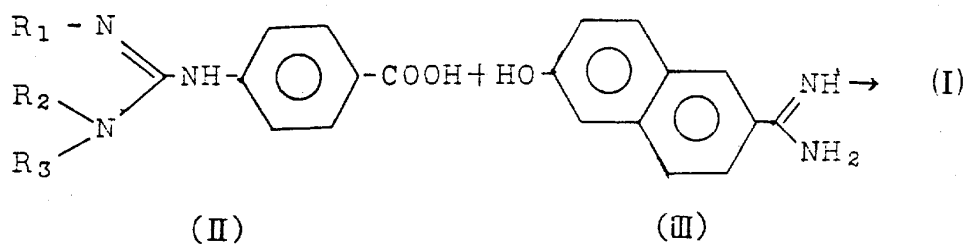
C 07 D 235/08

A 61 K 31/155

A 61 K 31/415



1. Reakcióvázlat



Nemzetközi osztályozás:

C 07 C 129/12

C 07 D 233/02

C 07 D 233/10

C 07 D 235/08

A 61 K 31/155

A 61 K 31/415

