

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

198917 B

(22) Bejelentés napja: 1988.01.11.

(21) 91/88

(30) Bejelentés elsőbbsége: (002,074) 1987.01.12. US

(40) Közzététel napja: 1989.02.28.

(45) Megjelent: 1990.03.10.

(51) Int Cl⁴

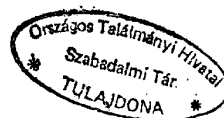
C 07 D 281/02

C 07 D 417/04

C 07 D 417/12

C 07 D 417/14

A 61 K 31/55



(72) Feltaláló:

Wasley, Jan W. F., Chatham, New Jersey, US

(73) Szabadalmaz:

Ciba-Geigy AG, Bazel, CH

(54) Eljárás 2,1-benzotiazepin-2,2-dioxid-5-karbonsav-származékok és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű 2,1-benzotiazepin-2,2-dioxid-5-karbonsav-származékok és sóik előállítására. Ebben a képletben

n értéke nulla, egy vagy kettő;

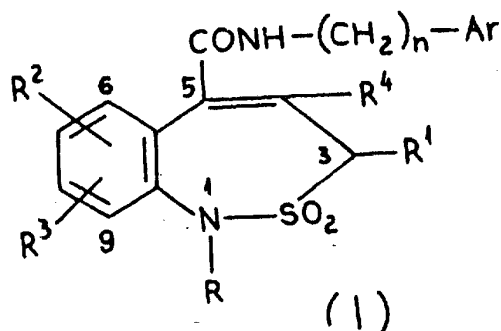
Ar fenilcsoport vagy mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituensek rövidszénláncú alkil- vagy karboxycsoportok, halogénatomok vagy trifluor-metil-csoportok lehetnek, vagy Ar tiazolil- vagy piridilcsoport;

R és R¹ egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, fenil-(rövidszénláncú alkil)-csoport vagy olyan fenil-(rövidszénláncú alkil)-csoport, amely a fenilrészben egy vagy két halogénatommal lehet helyettesítve,

R² és R³ egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy rövidszénláncú alkoxycsoport lehet;

R⁴ hidroxycsoport, pirrolidino-, piperidino-, fenil-(rövidszénláncú alkil)-amino- vagy olyan fenil-(rövidszénláncú alkil)-amino-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal van helyettesítve.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik gyulladásgátló gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként alkalmazhatók.



HU 198917 B

A leírás terjedelme: 12 oldal, 2 ábra

A találmány 2,1-benzotiazepin-2,2-dioxid-5-karbonsav-származékok előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

Ezek a vegyületek a neutrofil granulocitok kemotaktikus inhibitoraiként, a lipoxigenáz-enzimrendszer inhibitoraiként és a porcalapanyag-leépülés inhibitoraiként alkalmazhatók emlőskönnél. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek ilyen tulajdonságai lehetővé teszik ezeknek a vegyületeknek a gyógyászatban való alkalmazását gyulladásos betegségek, így a reumatikus arthritis kezelésére emlőskönnél. Ezen túlmenően ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak asztma, allergiák, csont-ízületi gyulladás és a szív helyi vértelenségének a gyógyítására emlőskönnél.

A találmány kiterjed ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is.

A 2,1-benzotiazepin-2,2-dioxid-5-karbonsav-származékok az (I) általános képletnek felelnek meg. Ebben a képletben

n értéke nulla, egy vagy kettő;

Ar fenilcsoport vagy mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituensek rövidszénláncú alkiltio- vagy karboxicsoportok, halogénatomok vagy trifluor-metil-csoportok lehetnek, vagy Ar tiazolil- vagy piridilcsoport;

R és R¹ egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, fenil-(rövidszénláncú alkil)-csoport vagy olyan fenil-(rövidszénláncú alkil)-csoport, amely a fenilrészben egy vagy két halogénatommal lehet helyettesítve,

R² és R³ egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy rövidszénláncú alkoxicsoport lehet;

R⁴ hidroxicsoport, pirrolidino-, piperidino-, fenil-(rövidszénláncú alkil)-amino- vagy olyan fenil-(rövidszénláncú alkil)-amino-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal van helyettesítve.

A találmány magában foglalja a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóinak az előállítását is.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek tautomerek formájában is létezhetnek, ezek szintén a találmány körébe tartoznak.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek tautomerjei, amelyekben R⁴ hidroxicsoport vagy -NHR⁵ általános képletű csoport, a 4-oxo- vagy 4-imino-tautomereknek, azaz az 5-karbamoil-szubsztituált 1,3,4,5-tetrahidro-4-oxo- (vagy -4-imino)-2,1-benzotiazepin-2,2-dioxidoknak, felelnek meg, amelyek az (Ia) általános képlettel ábrázolhatók, e képletben n, Ar, R, R¹, R² és R³ jelentése a fentiekben megadott és Z oxigénatom (O) vagy -NR⁵ általános képletű csoport, amelyben R⁵ adott esetben halogénatommal helyettesített fenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek képletében tehát Ar fenilcsoport vagy mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport és a szubsztituensek a rövidszénláncú alkiltiocsoportok, halogénatomok, karboxi- vagy trifluor-metil-csoportok közül kerülnek ki, vagy

Ar tiazolil- vagy piridilcsoport előnyösek a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói is és az (I) általános képlet körébe tartozó (Ia) általános képletű tautomerek is (az (I) képletben R⁴ hidroxicsoport vagy -NHR⁵ általános képletű csoport).

Előnyösek azok a vegyületek, amelyekben n értéke nulla.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek vagy a tautomerjeik, amelyekben Ar fenilcsoport vagy mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport és ezek a szubsztituensek a rövidszénláncú alkiltiocsoportok, a halogénatomok, karboxi- vagy trifluor-metil-csoportok közül kerülnek ki, vagy Ar tiazolil- vagy piridilcsoport, n jelentése nulla, R¹ hidroxicsoport, R, R¹, R² és R³ jelentése pedig az előzőekben megadott, valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Legelőnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, vagy ezek tautomerjei, amelyekben

n értéke nulla;

Ar fenilcsoport vagy mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport és ezek a szubsztituensek a rövidszénláncú alkiltiocsoportok, halogénatomok és a trifluor-metil-csoport közül kerülnek ki; vagy Ar tiazolil- vagy piridilcsoport;

R és R¹ egymástól függetlenül, hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, fenil-(rövidszénláncú alkil)-csoport vagy olyan fenil-(rövidszénláncú alkil)-csoport, amely a fenilrészben egy vagy két halogénatommal van helyettesítve,

R² és R³ egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy rövidszénláncú alkoxicsoport;

R⁴ hidroxicsoport, valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható bázisokból le származtatható, gyógyszerészetileg elfogadható sói vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói, ha Ar valamely bázikus heterociklusos csoportot jelent.

Ugyancsak előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei, amelyekben

n értéke nulla, egy vagy kettő,

Ar fenilcsoport vagy mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport és ezek a szubsztituensek a rövidszénláncú alkiltio- vagy karboxicsoportok, halogénatomok és a trifluor-metil-csoport közül kerülnek ki; vagy Ar tiazolil- vagy piridilcsoport;

R és R¹ egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, fenil-(rövidszénláncú alkil)-csoport vagy olyan fenil-(rövidszénláncú alkil)-csoport, amely a fenilrészben egy vagy két halogénatommal van helyettesítve,

R² és R³ egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport, vagy rövidszénláncú alkoxicsoport lehet;

R⁴ hidroxicsoport, pirrolidino-, fenil-(rövidszénláncú alkil)-amino- vagy olyan fenil-(rövidszénláncú alkil)-amino-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal van helyettesítve, valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható olyan sói, amelyek gyógyszerészetileg elfogadha-

tó bázisokból vezethetők le; vagy e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói, ha Ar valamely bázikus heterociklusos csoportot jelent.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek és ezek tautomerjei, amelyekben n értéke nulla;

Ar fenilcsoport vagy olyan fenilcsoport, amely 1-4 szénatomos alkiltiocsoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal monohegyettesített, vagy olyan fenilcsoport, amely halogénatommal diszubsztituált;

R és R¹ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy olyan fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal mono- vagy diszubsztituált;

R² hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport;

R³ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom;

R⁴ hidroxics csoport; valamint e vegyületek olyan gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható bázisokból vezethetők le.

Ugyancsak előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek vagy tautomerjeik, amelyekben

n értéke nulla;

Ar 2-piridil- vagy 2-tiazolilcsoport, vagy olyan fenilcsoport, amely halogénatommal van helyettesítve;

R hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy olyan fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal mono- vagy diszubsztituált;

R¹ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy olyan fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal mono- vagy diszubsztituált;

R² hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport;

R³ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom;

R⁴ hidroxics csoport; valamint e vegyületek olyan gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható bázisokból vezethetők le, vagy e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói.

Előnyösek a (II) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei, amelyekben

Ar fenilcsoport vagy olyan fenilcsoport, amely, amely 1-4 szénatomos alkiltiocsoporttal, halogénatommal vagy trifluorometilcsoporttal monoszubsztituált,

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy olyan fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal monoszubsztituált,

R¹ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R² hidrogénatom, halogénatom, vagy trifluor-metil-csoport,

R³ hidrogénatom, valamint e vegyületek olyan gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható bázisokból származtathatók le.

Különösen előnyösek azok a (II) általános képletű vegyületek és tautomerjeik, amelyekben

Ar fenilcsoport vagy olyan fenilcsoport, amely metiltiocsoporttal, klóratommal, fluoratommal vagy trifluor-metil-csoporttal monoszubsztituált,

R metilcsoport, benzilcsoport, amely a fenilrészben halogénatommal van helyettesítve;

R¹, R² és R³ hidrogénatom, valamint e vegyületek olyan gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható bázisokból vezethetők le.

A találmánnyal kapcsolatos és a leírásban alkalmazott általános meghatározások jelentései a következők:

A "rövidszénláncú" megjelölés, amelyet szerves részekkel vagy vegyületekkel összefüggésben alkalmazunk, 1-4 és különösen 1 vagy 2 szénatomos részeket vagy vegyületeket jelöl.

Valamely rövidszénláncú alkilcsoport 1-4 szénatomot tartalmaz és például etil-, propil-, butil- vagy különösen metilcsoport lehet.

Valamely rövidszénláncú alkoxics csoport 1-4 szénatomot tartalmaz és például etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy előnyösen metoxics csoport lehet. Valamely rövidszénláncú alkiltiocsoport 1-4 szénatomos és különösen metiltio- vagy etiltiocsoport.

A halogénatom előnyösen klór- vagy fluoratom, de bróm- és jódatom is lehet.

Gyógyszerészetileg elfogadható sokat gyógyszerészetileg elfogadható bázisokkal alkotunk. Ilyenek az alkálifém-, alkáliföldfém-, réz- vagy cink-hidroxidok, ammónium-hidroxid, mono-, di- vagy tri-rövidszénláncú (alkil- vagy hidroxil-alkil)-aminok, a trihidroxil-(rövidszénláncú alkil)-aminok, monociklusos aminok vagy alkiléndiaminok, és például a nátrium-, kálium-, magnézium-, ammónium-, mono-, di- vagy tri-(metil-, etil- vagy hidroxil-etil)-ammónium-, trimetil-amin-, pirrolidinium-, etilén-diammónium- vagy a morfoliniumsók.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói abban az esetben, ha ezek a vegyületek bázikus csoporttal rendelkeznek, a savaddíciósók, amelyeket ezek a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható szerzetlen vagy szerves savakkal alkotnak. Ilyen savak az erős ásványi savak, például a hidrogénhalogenidek, például a hidrogénklorid vagy a hidrogénbromid, a kénsav, foszforsav vagy a salétomsav; alifás vagy aromás karbonsavak vagy szulfonsavak, például a hangyasav, ecetsav, propionsav, borostyánkősav, glikolsav, tejsav, almasav, borkősav, glukonsav, citromsav, maleinsav, fumársav, piroszőlősav, fenil-ecetsav, benzoészav, 4-amino-benzoészav, antranilsav, 4-hidroxil-benzoészav, szalicilsav, 4-amino-szalicilsav, pamoészav, nikotinsav, metán-szulfonsav, etán-szulfonsav, hidroxil-etán-szulfonsav, benzol-szulfonsav, p-to-

luol-szulfonsav, naftalin-szulfonsav, szulfanilsav, ciklohexil-szulfonsav vagy az aszkorbinsav.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek emlősök számára. Ezek a vegyületek a neutrofil granulociták kemotaktikus inhibitoraiként használhatók, de hatásosak az 5-lipoxigenáz szelektív inhibitoraiként is, továbbá gátolják a porcalapanyag leépülését.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek jól használhatók emlősöknél olyan betegségek kezelésére és gyógyítására, amelyeknél megnövekedett neutrofil aktiválás, megemelkedett lipoxigenáz-hatás vagy előrehaladott porcalapanyagleépülés szerepet játszik. A neutrofil aktiválás például szerepet játszik a reumás arthritis létrejötténél, az 5-lipoxigenáz például különböző allergiás állapotok kialakulásánál és az asztma keletkezésénél, a porcleépülés pedig például a csontízületi gyulladásnál.

Az említett tulajdonságokat in vitro és in vivo kísérletek során előnyösen bebizonyíthatjuk emlősöknél, különösen például egerekkel, tengerimalacokkal, kutyákkal, nyulakkal, továbbá ezek kioperált, elkülönített szervein, szövetpróbáin vagy enzimes készítményeiken, így sejteken és folyadékokon, amelyeket emberi vérből kiválasztottunk. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket in vitro oldatok formájában, például előnyösen vizes oldatokként, és in vivo enterális vagy parenterális, előnyösen orális úton, például szuszpenziók vagy vizes oldatok formájában adhatjuk be, illetve alkalmazhatjuk. Az adagmennyiség tartománya in vitro 10^{-4} és 10^{-9} moláris nagyság között van. Az in vivo adag-tartomány a beadás módjától függően körülbelül 0,01–50 mg/kg, előnyösen körülbelül 0,10–25 mg/kg tartományban van.

A neutrofil granulociták kemotaktikus aktiválásának a gátlását in vitro a következő módon határozhatjuk meg: például mérjük in vitro az f-MLP (formil-metionil-leucil-fenilalanin) kötődésének a gátlását az emberi neutrofil granulocitákhoz.

Emberi neutrofil granulocitákat Ferrante és Thong eljárásának módosított változata szerint (J. Immunol. Methods 24, 389, 1978) izolálunk. A vörös véresejtecskéket, amelyek a neutrofil készítményben visszamaradnak, 0,83%-os ammónium-klorid- és 0,1 mólos trisz-HCl-oldattal 7,5 pH-n elkülönítve elválasztjuk. A neutrofil granulocitákat Hanks-pufferben 0 °C-on 60 perc leforgása alatt 15 nM ^3H -f-MLP-vel és a vizsgálandó vegyülettel inkubáljuk. Alikvot inkubátumot szűrünk, és mérjük az összes kötött ^3H -f-MLP mennyiségét. A felesleges nem-radioaktív f-MLP jelenlétében kapott nem-fajlagos kötést levonjuk és a kötés százalékos gátlását a vizsgálandó vegyület esetében megállapítjuk. Azoknak az oldószereknek a végső koncentrációja, így például dimetil-acetamid vagy etanol koncentrációja, amelyeket alkalmazunk a vizsgálandó vegyület oldásáig, az inkubációs elegyben nem haladhatja meg az 1%-ot.

A neutrofil granulociták kemotaktikus aktiválásának a gátlását in vivo úgy határozzuk meg, hogy mérjük a neutrofil granulociták felhalmozódásának gátlását karrageninnel átitatott poliuretánhabban patkányoknál orális beadás után.

A lipoxigenáz gátlását például úgy határozzuk meg, hogy mérjük a gátlási hányadot 5-HETE-[(5S)-5-hidroxi-6,8,11,14-eikozatetraén-karbonsav] és leukotrién- B_4 (LTB $_4$, 5,12-dihidroxi-6,8,10,14-eikozatetraén-karbonsav) szintézisének A-23187 által stimulált tengerimalac polimorfmagú leukocitákban, különösen radiometrikus vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok szerint, amelyeket Walker és Dawson írt le a J. Pharm. Pharmacol. 31, 778. oldalon, /1979/, valamint Jakschik és Lee ismertetett a Nature 287, 51. oldalán /1980/ 5-HETE- és LTB $_4$ -szerű vegyületek képződésének a mérésére ^{14}C -arachidonsavból.

Laukotrinek és 5-HETE képződésének a gátlását továbbá úgy határozzuk meg, hogy mérjük például azok koncentrációját az egész vérben orális beadás után patkányokban.

A gyulladásgátló hatást úgy határozzuk meg, hogy mérjük az ödéma és az egymagos sejtfolys gátlását orális beadás után patkánymodellen, amelynek során először mellhártyagyulladást okozunk oly módon, hogy karragenint fecskendezünk be a mellüregbe például A. P. Almeida és társai által a J. Pharmacol. Exp. Therap. 214, 74. oldalán /1980/ leírt módon.

A porcalapanyag leépülésének a gátlását a szarvasmarhaorrporc-ízületi savóshártya kultúramodell alapján a következő módon határozzuk meg:

Szarvasmarha-orrporcválaszfal proteoglikán-matrixot ^{35}S felvétele útján megjelölünk glikozaminoglikánba. Porcdarabokat éjszaka át olyan szulfátmentes közegben inkubálunk, amely ^{35}S -nátrium-szulfátot tartalmaz. ^{35}S -jelzett porcdarabokat együtt tenyésztünk normál válaszfal-szövettenyésztéssel többhasznú normál válaszfal-szövettenyésztéssel. Négy napos inkubálás után 100 mikrolitert kiveszünk. Porcdarabokat hidrolizálunk és 100 mikroliter porchidrolizátumot szitán kiveszünk. A ^{35}S részarányt, amely felszabaduláskor a közegbe jut, meghatározzuk és kiszámítjuk a porcalapanyag leépülésének a százalékos gátlását.

A porcalapanyag-leépülés gátlását úgy is meghatározhatjuk, hogy mérjük a proteoglikán felszabadulásának a csökkenését a szarvasmarhaorrporc savós nyálkahártyás katabolin által okozott leépülésnél.

A találmány szerinti eljárással előállított 2.b. példa szerinti vegyület nátriumsóként körülbelül 1×10^{-6} mól koncentrációban hatásos f-MLP emberi neutrofil granulocitákhoz történő kötődésének a gátlásánál. A vegyület hatásosan csökkenti továbbá neutrofil granulocitáknak a felhalmozódását karragénal átitatott habban patkányoknál 25 mg/kg p.o. beadás esetén, hatásosan akadályozza továbbá a leukotrién és 5-HETE képződését az egész patkányvérben 50 mg/kg p.o. beadásánál, jelentősen gátolja az ödémakialakulást és az egymagos sejtfolysát mellhártyagyulladás-modellen 10 mg/kg p.o. adagolás esetén

patkányoknál, és körülbelül 1×10^{-5} mól koncentrációnál akadályozza a proteoglikán felszabadulását katabolin vagy savós nyálkahártya által kiváltott porcleépülésnél.

A hagyományos gyulladáscsökkentő hatóanyagokkal szemben a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek nem hatásosak rendszerint azoknál a vizsgálatoknál, amelyeket szokásosan alkalmazunk ilyen anyagok vizsgálatánál, így a karragén lábödéma-teszténél, a fenil-kinon-hasúregvizsgálatnál és a szokásos kiegészítő arthritis-teszténél.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek különösen hasznosnak bizonyultak gyulladásgátló és ízületi gyulladás gyógyítására alkalmas gyógyszerkészítmények hatóanyagai-ként, így gyulladásos betegségek, például a reumás arthritis és a csont-ízületi gyulladás kezelésére és gyógyítására emlőskönnél és az embernél.

Az (I) általános képletnek megfelelő 2,1-benzotiazepin-2,2-dioxid-5-karbonsav-származékokat úgy állíthatjuk elő, hogy

a) valamely (III) általános képletű ketont, amelyben R , R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fentiekkel egyezik, vagy egy (IIIa) általános képletű enamin-származékot, amelyben R , R^1 , R^2 , R^3 és n jelentése az előzőekben megadott, míg R^5 és R^6 azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódik pirrolidin- vagy piperidin-gyűrűt alkot, egy (IV) általános képletű vegyülettel, amelyben Ar és n jelentése a fenti, kondenzálunk, vagy

b) valamely (V) általános képletű karbonsav reakcióképes funkciós származékát, e képletben R , R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti, egy (VI) általános képletű aminnal, amelyben Ar és n jelentése a fenti, kondenzáljuk.

Kívánt esetben az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^4 hidroxicsopót, valamely (VII) általános képletű, enamint, amelyben R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , n és Ar jelentése az előzőekben megadott hidrolizálunk, és bármely előző lépésben kapott (I) általános képletnek megfelelő vegyületet, kívánt esetben sóvá vagy egy sőt más sóvá alakítunk vagy szabad vegyületet valamely kapott sóból felszabadítunk.

A kiindulási anyagokban és a közbelső termékekben, amelyeket a találmány szerinti eljárással az (I) általános képletnek megfelelő vegyületekké alakítunk, lévő funkciós csoportokat, így az amino- vagy hidroxicsopót, kívánt esetben hagyományos védőcsoportokkal védhetünk, amelyek a preparatív szerves kémiában szokásosan alkalmazásra kerülnek. A védett hidrox- és aminocsoportok olyanok lehetnek, hogy enyhe reakciókörülmények között szabad hidrox- és aminocsoportokká alakíthatók anélkül, hogy a molekulaváz elbomlana vagy nem kívánt mellékreakciók játszódna le.

Ismert védőcsoportok, amelyek ezeket a feltételeket teljesítik, valamint ezek bevitele és lehasítása például a J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1984 irodalmi helyeken vannak leírva.

A találmány szerinti eljárásváltozatoknál alkalmazott reakcióképes funkciós karbonsav-származékok például az anhidridek, különösen a vegyes anhidridek, a savhalogenidek, savazidok, ezek rövidszénláncú alkilészterei és aktivált észterei. Vegyes anhidridek előnyösen a pivalinsav-anhidridek vagy a szénsav rövidszénláncú alkil- (így etil- vagy izobutil)-hemieszterei. A savhalogenidek például a kloridok vagy a bromidok. Aktivált észterek például a szukcinimido-, ftálimido- vagy a 4-nitro-fenilészterek. Rövidszénláncú alkilészterek például a metil- vagy etilészter.

Valamely szabad karbonsavnak egy (VI) általános képletű aminnal való előzőekben leírt eljárásváltozatok szerinti kondenzálását valamely kondenzáló szer, például dietil-foszforscianidát, 1,1'-karbonil-diimidazol vagy diciklohexil-karbo-diimid, jelenlétében közömbös, poláros oldószerben, így dimetil-formamidban vagy diklór-metánban vitelezzük ki.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyagainak előállítása során alkalmazott alkohol reakcióképes észterszármazéka az alkoholnak valamely erős savval alkotott észtere, így hidrogénhalogeniddel, különösen hidrogénkloriddal, hidrogénbromiddal vagy hidrogénjoddal képezett észtere, vagy kénsavval alkotott észtere, vagy valamely erős szerves savval képezett észtere, különösen erős szulfonsavval, így alifás vagy aromás szulfonsavval, például metánszulfonsavval, 4-metil-fenilszulfonsavval vagy 4-brom-fenil-szulfonsavval alkotott észtere lehet. Egy ilyen reakcióképes észterezett származék például klór-, bróm- vagy jódszármazék, vagy alifásan vagy aromásan helyettesített szulfoniloxi-származék, például a metán-szulfoniloxi- vagy a 4-metil-fenil-szulfoniloxi-(toziloxi)-származék.

Valamely (IV) általános képletnek megfelelő izocianát kondenzálását egy (III) általános képletű ketonnal az a) eljárásváltozat szerint például valamely szervetlen vagy szerves bázis jelenlétében végezhetjük, így nátrium-hidrid vagy trietil-amin felhasználásával, poláros oldószerben, így éterben, például dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban, és/vagy valamely amidban vagy szulfoxidban, például dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban, előnyösen 25 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten vitelezzhetjük ki.

Valamely (IV) általános képletű izocianát egy (IIIa) általános képletű enaminnal való a) eljárásváltozat szerinti kondenzálását valamely közömbös oldószerben, előnyösen toluolban, vitelezzhetjük ki előnyösen szobahőmérsékleten vagy ennek közelében.

A találmány szerinti eljárás a) változatának előnyös kiviteli módjánál olyan (I) általános képletnek megfelelő vegyületeket, amelyekben R^4 hidroxicsopót, először egy (III) általános képletű ketont (IIIa) általános képletű enaminná alakítunk, amelynek a kivitelezéséhez ismert módszert alkalmazunk, például valamely szekunder aminnal, előnyösen ciklusos pirrolidinnel kezeljük, vízzel nem elegyedő, közömbös oldószerben, így toluolban, közömbös légkörben, adott esetben

valamely katalizátor, így p-toluol-szulfonsav alkalmazása mellett, előnyösen az oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten úgy, hogy a reakcióelegyből felszabaduló vizet el tudjuk külnöteni. A keletkező enamint ezután, előnyösen in situ, valamely (IV) általános képletű izocinnáttal, előnyösen szobahőmérsékleten kondenzáljuk, így egy (VIIa) általános képletnek megfelelő enaminszármazékot kapunk, amelyben R, R¹, R², R³, n és Ar jelentése az előzőekben megadottakkal egyezik, amelyet ezután kívánt esetben olyan (I) általános képletnek megfelelő vegyületre hidrolizálunk, amelyben R⁴ hidroxicsoprotot jelent, mimellett a hidrolízist savas kezeléssel, így vizes savval, például sósavval végezzük.

A (III) általános képletű kiindulási vegyületeket előnyösen a következő módon állítjuk elő:

Ha R nem hidrogénatomot jelent, úgy először valamely orto-helyzetben egy R¹-CH₂-SO₂NH-csoporttal helyettesített fenilecetsav rövidszénláncú alkilészterét egy ROH alkohol reakcióképes észterezéssel származékával, például egy halogénszármazékkal, szabványos alkilezési körülmények között, például dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuranban, valamely bázis, így kálium-karbonát, jelenlétében megalkilezzük. Ily módon egy (VIII) általános képletnek megfelelő karbonsav rövidszénláncú alkilészterét kapjuk, amelyben R és R¹ - R³ jelentése az előzőekben megadott.

Ezt a (VIII) általános képletnek megfelelő karbonsav-rövidszénláncú-alkilésztert (vagy a sav más reakcióképes származékát) azután valamely erős bázis jelenlétében ciklizáljuk, például nátrium-hidrid felhasználásával vízmentes, közömbös, poláros oldószerben, így tetrahidrofuranban, és így a kívánt (III) általános képletű megfelelően helyettesített biciklusos ketont kapjuk.

A b) eljárásváltozat szerinti kondenzálást előnyösen úgy vitelezhetjük ki, hogy elsősorban valamely rövidszénláncú alkilésztert alkalmazunk (V) általános képletű karbonsav reakcióképes funkciós származékként. Az amidképzést a technika hátlásából ismert szabványos eljárások szerint hajtjuk végre, így például az észtert valamely (VI) általános képletű aminnal visszafolyatási hőmérsékleten oldószerben, így toluolban vagy xilolban kondenzáljuk és a felszabaduló rövidszénláncú alkoholt azeotrópos elegyként eltávolítjuk.

Valamely (V) általános képletű vegyület észteréből kiindulva és a körülményektől, valamint a (VI) általános képletű amin mennyiségétől, amelyet alkalmazunk, függően vagy olyan (I) általános képletnek megfelelő vegyületet kapunk, amelyben R⁴ hidroxicsoprot, vagy olyan (I) általános képletű vegyülethez jutunk, amelyben R⁴ jelentése -NH(CH₂)_n-Ar általános képletű csoport, amelyben n és Ar az előzőekben megadott jelentésű, vagy ezeknek a vegyületeknek az elegyét állítjuk ilyen módon elő.

Az (V) általános képletű vegyület rövidszénláncú alkilészterét, így etilészterét, előnyösen úgy állítjuk elő, hogy először például ortoamino-

fenil-ecetsavetilésztert szabványos körülmények között valamely (IX) általános képletű vegyülettel kondenzálunk, e képletben R¹ jelentése az előzőekben megadott, és így (X) általános képletű vegyülethez jutunk, amelyben R¹, R² és R³ jelentése a fentiekkel egyezik. Ezt a vegyületet ezután egy olyan alkohol reakcióképes észterezéssel származékával kezeljük, amely az R csoportnak felel meg (ha R nem hidrogénatom), például kálium-karbonát jelenlétében és ezt követően erős bázis, így nátrium-metanolát, segítségével vízmentes közegben ciklizáljuk. Így módon az olyan az olyan (V) általános képletű vegyület etilészterét kapjuk, amelyben R⁴ hidroxicsoprotot jelent.

Azokat a megfelelő kiindulási vegyületeket, amelyekben R⁴ jelentése -NR⁵R⁶ általános képletű csoport, megfelelő aminnal való kondenzálás útján kapjuk az enaminképzés körülményei között és valamely keletkező elegyből történő leválasztással.

Az utólagos hidrolízist előnyösen vizes savval, így sósavval való kezeléssel hajtjuk végre. A (VII) általános képletű vegyületeket például úgy állítjuk elő, ahogy a (VIIa) általános képletű vegyületek a) eljárásváltozattal történő előállításánál leírtuk, vagy ahogy a b) eljárásváltozatnál, illetve a példákban ismertettük.

További kiindulási anyagok, például a (IV) és (VI) általános képletű vegyületek, ismertek vagy ismert módszerekkel előállíthatók.

A találmány szerinti eljárások kitermelése 30-85%.

A reakciókat hígítószerrel nélkül, vagy azokkal végezhetjük, lényege, hogy a reakcióval szemben közömbösök legyenek és képesek legyenek oldani a reaktánsokat, továbbá katalizátorok, kondenzáló vagy semlegesítő szerek is használhatók és/vagy közömbös légkörben, alacsony hőmérsékleten, szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten, légköri vagy légkörinél nagyobb nyomáson is dolgozhatunk.

A találmány kiterjed továbbá mindazon eljárásváltozatokra, amelyeknél valamely kiindulási anyagot a reakciókörülmények között képezünk vagy valamely kiindulási anyagot sóformában vagy reakcióképes származékként alkalmazunk. Az említett reakciónál előnyösen olyan kiindulási anyagokat alkalmazunk, amelyek az előzőekben előnyösként leírt vegyületekhez vezetnek.

Savanyú, találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket gyógyszerészetiileg elfogadható bázisokkal sókká alakíthatunk, például alkálifém-hidroxidokkal, előnyösen éteres vagy alkoholos oldószerekben, így valamely rövidszénláncú alkoholban. Az utóbbiak oldataiból a sókat valamely éterrel, például dietil-éterrel, kicsapjuk. Bázikus, találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket savaddíciós sókká alakíthatunk, például valamely alkalmas savval történő kezeléssel, például alkoholos oldatban. Megfelelő sókat szabad vegyületekké alakíthatunk át bázisokkal vagy savakkal való kezelés útján. Ezeket vagy más sókat a kapott vegyületek tisztítására is alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeket és sóikat hidrátjaik formájában is kaphatjuk, vagy ezek más — a kristályosításhoz használt — oldószereket is magukban foglalhatnak.

Abban az esetben, ha az előzőekben megnevezett vegyületek vagy közbelső termékek egyikének az elegyeit kapjuk, akkor ezeket önmagában ismert módon az egyes vegyületekre szétválasztjuk, például frakcionált desztillációval, kristályosítással vagy kromatográfiás úton.

A kapott racém végtermékeket vagy a megfelelő közbelső termékeket optikai antipódokra szétválaszthatjuk, például diasztereomer sók szétválasztásával, amelyek optikailag aktív savakkal vagy bázisokkal képződnek.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek gyógyszerkészítmények hatóanyagaiént alkalmazhatók, különösen olyan gyógyszerkészítmények hatóanyagaiént, amelyek gyulladásos betegségek, például reumatikus arthritis vagy csont-ízületi gyulladás kezelésére és gyógyítására emlősöknél.

Az előállított gyógyszerkészítményeket enterálisan, így orálisan vagy rektálisan, bőrön át és parenterálisan adhatjuk be emlősöknek, ide számítva az embereket is, a gyulladásos és ízületi betegségek, így a csontízületi gyulladás és a reumás arthritis kezelésére és gyógyítására, és a találmány szerinti eljárással előállítható farmakológailag hatásos vegyületet egy vagy több gyógyszerészetiileg elfogadható vivőanyaggal gyógyszerkészítményekké alakítjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket farmakológailag hatásos mennyiségben tartalmazó gyógyszerkészítmények előállításánál a hatóanyagokat olyan töltő- vagy vivőanyagokkal keverjük, amelyek enterális vagy parenterális beadásra alkalmasak. Előnyös gyógyszerformák a tabletták és a zselatinkapszulák, amelyek a hatóanyagot a hígítószerekkel, így laktózzal, dextrózzal, szukrózzal, mannittal, sorbittal, cellulózzal és/vagy glicinnel, csúsztatószerekkel, így szilícium-dioxiddal, talkummal, sztearinsavval, ennek magnézium- vagy kalciumsójával és/vagy polietilén-glikollal együtt tartalmazzák. Tablettáknál kötőanyagokat, így magnézium-alumínium-szilikátot, keményítőpasztát, zselatint, tragantot, metil-cellulózt, nátrium-karboxi-metil-cellulózt és/vagy polivinil-pirrolidont is használunk. Ezek a készítmények tartalmazhatnak szétesést vagy szétbomlást elősegítő anyagokat, így keményítőt, agart, alginátot vagy nátriumalgínátot, vagy habzókeverékeket és/vagy abszorbenseket, színező anyagokat, ízesítő anyagokat és edesítő szereket. A befecskendezhető készítmények előnyösen vizes, izotóniás oldatok vagy szuszpenziók. A kúpokat előnyösen zsíremulziókból vagy -szuszpenziókból állíthatjuk elő. A készítményeket sterilizálhatjuk és/vagy segédanyagokat keverhetünk ezekbe a készítményekbe. Ilyen segédanyagok a tartósítók, stabilizálók, nedvesítő vagy emulgeáló szerek, az oldódást elősegítő anyagok, az ozmózis nyomás szabályozására szolgáló sók és/vagy pufferok. A gyógyszerkészítmények más gyógyászati értékes

anyagokat is tartalmazhatnak. A készítmények hagyományos keverő, granuláló és bevonó módszerekkel előállíthatók és 0,1–75%, előnyösen körülbelül 1–50% hatóanyagot tartalmazhatnak.

Transzdermális alkalmazásra megfelelő készítmények az (I) általános képletnek megfelelő hatóanyagok mellett vivőanyagokat tartalmaznak. Alkalmas vivőanyagok olyan gyógyszerészetiileg elfogadható segédanyagok, amelyek elősegítik a bőrön való átjutást. A transzdermális terápiás rendszerek előnyös ormái a tapaszok, amelyek egy védőréteggel, hatóanyagot tartalmazó réteggel, adott esetben vivőanyagokkal és olyan gyógyszerleadást szabályozó réteggel rendelkeznek, amely szabályozza hosszabb időn át a gyógyszerkibocsátás sebességét. A rendszer még tartalmazhat adott esetben ragasztórészt is.

A találmány szerinti készítményekkel lehetséges a neutrofil granulociták kemotaktikus aktiválásának a gátlása vagy a porcalapanyag leépülésének az akadályozása emlősöknél, és olyan betegségek gyógyítása, amelyeket ezek okoznak. A módszer abban áll, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény hatásos mennyiségét, amely a hatóanyagot egy vagy több vivőanyaggal kombinációban tartalmazza, adjuk be a rászoruló betegeknek. Eszerint lehetséges gyulladásos vagy ízületi betegségek gyógyítása emlősöknél, így a reumás arthritisben szenvedők kezelése, amely abban áll, hogy az (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény hatásos mennyiségét adjuk be a betegeknek.

A beadandó hatóanyag mennyisége függ a melegvérű fajtától, a testsúlytól, a kortól és az egyes betegek állapotától, valamint a beadás módjától.

Az egységadag egy körülbelül 50–70 kg súlyú emlősnek körülbelül 5–100 mg hatóanyag-tartományban van. A következő példák a találmány közelebbi bemutatására szolgálnak anélkül, hogy annak oltalmi körét korlátoznánk. A hőmérsékletértékeket Celsius-fokokban adjuk meg. Abban az esetben, ha másként nem adjuk meg, a be- és lepárlásokat csökkentett nyomáson, előnyösen körülbelül 2–13 kPa nyomástartományban végezzük. A végtermékek, a közbelső termékek és a kiindulási anyagok szerkezetét például analitikai módszerekkel és spektroszkopikus jellemzőkkel valószínűsíthetjük. (például MS, IR, NMR).

1. példa

1,97 kg 1-(4-klór-fenil-metil)-1,5-dihidro-2,1-benzotiazepin-4(3H)-on-2,2-dioxid és 421 g pirrolidin 9,9 liter toluollal készített elegyét nitrogéngáz-légkörben 3 óra hosszat keverjük és visszafolyatás közben melegítjük, a képződött vizet pedig Dean-Stark-csapdában összegyűjtjük. Az oldatot ezután jeges fürdőben 5 °C-ra hűtjük, 995 g 4-klór-fenil-izocianátot keverés közben egyszerre hozzáadunk és az egészet 16 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet jeges fürdőben 5 °C-ra hűtjük, szűrjük és 1,0 liter toluollal mossuk, majd a szűrőpogácsát éjszakán át levegőn szárítjuk. Ilymódon az N-(4-

-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-(1-pirrolidinil)-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxidot kapjuk.

Op.: 190 – 194 °C.

A termék olyan (I) általános képletnek megfelelő vegyület, amelyben R^1 , R^2 és R^3 hidrogénatom, R jelentése 4-klór-fenil-metil-csoport, n értéke nulla, Ar jelentése 4-klór-fenil-csoport és R^4 jelentése 1-pirrolidinil-csoport.

A kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

2,00 g 2-nitro-fenil-ecetsav 4 liter metanollal készített oldatához szobahőmérsékleten egyszerűen hozzáadunk 71,0 ml tömény kénsavat. Az oldatot keverjük és 6 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük és utána éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldatot ezt követően jeges fürdőben 7 °C-ra hűtjük, 150 ml tömény ammónium-hidroxid-oldat hozzáadásával a pH-t 8-ra állítjuk, mimellett a hőmérsékletet 10 °C alatt tartjuk. Az oldatot vákuumban 2 literre betöményítjük és utána 2,5 liter diklór-metánnal elegyítjük. Az egyesített oldatot 2x500 ml vízzel, valamint 500 ml telített konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. Ílymódon nyerstermékot kapunk, amelyet desztillálunk és így a 2-nitro-fenil-ecetsav-metilészterhez jutunk.

Fp. 116 – 131 °C (26 Pa).

6,04 kg 2-nitro-fenil-ecetsav-metilészter 100 liter toluollal készített oldatához hozzáadunk 2,00 kg vízmentes magnézium-szulfátot és utána 125 g 5%-os palládiumot szénre felvéve. Az elegyet keverjük és hidrogénezünk, miközben a hőmérsékletet 40 °C-on tartjuk és ezalatt a keverési sebességet és a hidrogéngáz hozzáadását szabályozzuk. A hozzáadás befejezése után az elegyet szűrjük, a szűrletet, amely 2-amino-fenil-ecetsav-metilésztert tartalmaz, – 20 °C-ra hűtjük, és keverés közben egyszerűen hozzáadunk 3,75 kg trietil-amint. Ezután a szűrlethez hozzáadjuk lassú ütemben 3,91 kg metán-szulfonilklorid 4,5 liter toluollal készített oldatát, miközben a hőmérsékletet – 2 °C és 5 °C között tartjuk. Az elegyet 1 óra hosszat keverjük – 2 °C-on, utána szűrjük és 10 liter toluollal mossuk. A szűrőpogácsát 90 percig 90 liter vízzel kezeljük, szűrjük, 45 liter vízzel és 8 liter metanollal mossuk, majd a szilárd anyagot 50 °C-on éjszakán át vákuumban szárítjuk. Ílymódon a 2-(metil-szulfonilamino)-fenil-ecetsav-metil-észtert kapjuk.

Op.: 73 – 75 °C.

2,00 kg 2-(metil-szulfonilamino)-fenil-ecetsav-metilészter 10 liter dimetil-formamiddal készített oldatához, nitrogéngáz-légkörben egyszerűen hozzáadunk 1,37 kg 4-klór-benzil-kloridot és utána 1,18 kg vízmentes kalcium-karbonátot. Az elegyet 75 °C-on melegítjük és 4 óra hosszat keverjük, utána éjszakán át szobahőmérsékletre engedjük lehűlni, majd 50 liter vízbe öntjük. A kapott csapadékot 4 liter diklór-metánban feloldjuk a diklór-metános oldatot 500 ml telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük és így szilárd anyag-

hoz jutunk, amelyet éjszakán át levegőn szárítunk és szobahőmérsékleten vákuumban (40 Pa) továbbsszárítunk. Ilyen módon a 2-[N-(4-klór-fenil-metil)-metil-szulfonilamino]-fenil-ecetsav-metilésztert kapjuk.

Op.: 73 – 75 °C.

1,00 kg 2-[N-(4-klór-fenil-metil)-metil-szulfonilamino]-fenil-ecetsav-metilészter 8 liter száraz tetrahidrofuránnal készített oldatához nitrogéngáz-légkörben egyszerűen hozzáadunk 120 g 60%-os olajos nátrium-hidridet. Az elegyet keverjük és visszafolyatás közben melegítjük körülbelül 50 percig. Ezután további 40 percig történő melegítést követően hidrogéngázfejlődés indul meg, amely körülbelül 5 – 10 percig tart. Ekkor tökéletes oldat keletkezik, amelyet további 15 percig visszafolyatás közben melegítünk, majd az oldatot jeges fürdőben 5 °C-ra lehűtjük és 172 ml jégcetet adunk hozzá 15 perc leforgása alatt (közben a hőmérsékletet 10 °C alatt tartjuk) annak érdekében, hogy a pH-t 6-ra állítsuk be. Az oldószert vákuumban 40 – 50 °C-on lehajtjuk és a maradékot megosztjuk 4 liter diklór-metán és 1 liter víz között. A fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist 1 liter vízzel és 1 liter telített konyhasó-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldatot szűrjük és a szűrletet vákuumban 1,2 literre betöményítjük és jeges fürdőben hűtjük. A szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük és a szűrőpogácsát 300 ml vízmentes éterrel mossuk, utána pedig éjszakán át levegőn szárítjuk. Ílymódon 1-(4-klór-fenil-metil)-1,5-dihidro-2,1-benzotiazepin-4(3H)-on-2,2-dioxidot kapunk.

Op. 147 – 148 °C.

2. példa

a) 1,50 kg N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-(1-pirrolidinil)-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid 15,0 liter diklór-metánnal készített oldatát 1,43 liter 6 normál sósavval elegyítjük, a kétfázisú elegyet keverjük és éjszakán át visszafolyatás közben melegítjük. A fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist 4,0 liter vízzel és 2,0 liter telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban 3,5 literre betöményítjük és ehhez ugyanolyan mennyiségű étert adunk hozzá. Az elegyet 15 percig keverjük, szűrjük és a szűrőpogácsát 500 ml vízmentes éterrel mossuk, a terméket pedig éjszakán át 105 – 110 °C-on 40 Pa nyomáson szárítjuk. Ílymódon N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxidot kapunk, amely 182 – 183 °C-on olvad, hidrát alakjában, amely 1/2 mólegyenértéknyi vizet tartalmaz és olyan (II) általános képletnek felel meg, amelyben R^1 , R^2 és R^3 hidrogénatom, R jelentése 4-klór-fenil-metil-csoport és Ar jelentése 4-klór-fenil-csoport.

b) 814,0 g N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dihidroxid 3,0 liter abszolút etanollal készített szuszpenzióját nitrogéngáz-

légkörben szobahőmérsékleten keverjük és közben 65,4 g nátrium-hidroxid 163 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá vékony áramban 20 perc leforgása alatt. Az elegyet ezután 1,5 óra hosszat keverjük és a jelenlévő kismennyiségű oldhatatlan anyagot Filter-Cel-Filter szűrőn való szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson 40–50 °C-on szárazra pároljuk és a maradékot szobahőmérsékleten 300–400 Pa nyomáson éjszakán át továbbszárítjuk. A keletkező fehér-színű habot malomban megőröljük és az őrlött anyagot 1,0 mm lyukbőségű szitán átengedjük. A finom poralakú terméket szobahőmérsékleten 6 napig szárítjuk. Ílymódon N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid-nátriumsót kapunk, amely 209–210 °C-on bomlás közben olvad, hidrát alakjában, amely 1,5 mólegyenértéki vizet tartalmaz.

Hasonló módon állítjuk elő a cinksót, amely 250 °C felett olvad, a rézsót, amelynek az olvadáspontja 250 °C felett van és a magnéziumsót, amely 394–395 °C-on bomlás közben olvad.

3. példa

3 g 1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karbonsav-2,2-dioxid-etilészter, 1,04 g 4-klór-anilin és 100 ml toluol elegyét 18 óra hosszat keverjük és visszafolyatás közben melegítjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük az elegyet, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot 200 ml éterben oldjuk, az oldatot aktívszénnel kezeljük, szűrjük és hexánnal hígítjuk. Ennek hatására N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid kristályosodik ki, amelyet szűréssel összegyűjtünk. A kapott termék 182–193 °C-on olvad.

A kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

82,7 g 2-amino-fenil-ecetsav-metilészter (1. példa) 1,2 liter toluóllal készített oldatához hozzáadunk 42 ml piridint és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 30 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 93,2 g etoxi-karbonil-metil-szulfonil-klorid 150 ml toluóllal készített oldatát és a hozzáadás alatt jeges fürdő segítségével a hőmérsékletet 10 °C alatt tartjuk. Az elegyet további egy óra hosszat keverjük 0 °C-on és utána 50 ml jeges vízbe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük és 150 ml hideg, hígított sósavval, majd 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A toluolos kivonatot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson lehajtjuk. Ílymódon a 2-(etoxi-karbonil-metilszulfonil-amino)-fenil-ecetsav-metilésztert kapjuk olaj alakjában, amelyet a következő lépésben minden további tisztítás nélkül használunk fel.

54,6 g 2-(etoxi-karbonil-metilszulfonil-amino)-fenil-ecetsav-metilészter 300 ml dimetil-formamiddal készített oldatához nitrogéngáz-légkörben hozzáadunk előbb 28 g 4-klór-benzil-kloridot és utána 35 g vízmentes kálium-karbo-

nátot. Az elegyet 75 °C-ra melegítjük és 1 óra hosszat keverjük, utána szobahőmérsékletre engedjük lehűlni, majd 1 liter vízbe öntjük. Az elegyet 2x300 ml éterrel extraháljuk, az egyesített éteres kivonatokat 250 ml telített konyhasóoldattal mossuk, elválasztjuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a 2-[N-(4-klór-fenil-metil)-etoxi-karbonil-metilszulfonil-amino]-fenil-ecetsav-metilésztert 4:1 arányú éter/hexán-elegyből kikristályosítjuk.

Op. 86–88 °C.

Ugyanezt a közbenső terméket még a következő alternatív módon is előállíthatjuk:

a) 31,5 g 2-amino-fenil-ecetsav-metilészter és 26,8 g 4-klór-benzaldehid elegyét nagyvákuumban 50 °C-on melegítjük a víz eltávolítása érdekében. Ílymódon 2-(4-klór-fenil-metilén-imino)-fenil-ecetsav-metilésztert kapunk olaj alakjában, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel.

b) 52,5 g 2-(4-klór-fenil-metilén-imino)-fenil-ecetsav-metilészter és 350 ml etil-acetát hűtött elegyéhez hozzáadunk 180 ml hideg metanol, utána 9,2 g nátrium-cianobórhidridet és 25 ml etanolos hidrogénklorid-oldatot. Az elegyet további 4 óra hosszat 0 °C-on keverjük és utána szobahőmérsékletre engedjük felmelegedni. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot 500 ml jeges vízhez adjuk. Az elegyet ezután hígított nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és 3x350 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres kivonatokat elkülönítjük, 2x250 ml telített konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson lehajtjuk. Ílymódon 2-(4-klór-fenil-metil-amino)-fenil-ecetsav-metilésztert kapunk olaj alakjában, amelyet a következő lépésben tisztítás nélkül alkalmazunk.

c) 48 g 2-(4-klór-fenil-metil-amino)-fenil-ecetsav-metilészter 1,2 liter toluóllal készített oldatához, amely 26 ml trietil-amint tartalmaz, cseppenként hozzáadjuk 31 g etoxi-karbonil-metilszulfonil-klorid 50 ml toluóllal készített oldatát 15 perc alatt, miközben az elegy hőmérsékletét 10 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyet ezután éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 2 liter jeges vízbe öntjük és a szerves réteget elkülönítjük. A toluolos kivonatot 3x750 ml telített konyhasóoldattal mossuk, elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson lehajtjuk, ílymódon 40 g 2-[N-(4-klór-fenil-metil)-etoxi-karbonil-metilszulfonil-amino]-fenil-ecetsav-metilésztert kapunk, amelyet 4:1 arányú éter/hexán-elegyből kikristályosítunk.

Op. 86–88 °C.

Nátrium-etanolát-oldatot állítunk elő olymódon, hogy 550 ml vízmentes etanolba 4 g mennyiségű nátriumdarabkákat viszünk be. Az oldathoz hozzáadunk 24 g 2-[N-(4-klór-fenil-metil)-etoxi-karbonil-metilszulfonil-amino]-fenil-ecetsav-metilésztert és az egészet 18 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük, majd szobahőmér-

sékletre hűtjük. Az etanolt csökkentett nyomáson lehajtjuk és a maradékot 750 ml jeges vízbe visszük, 5 normál sósavoldattal megsavanyítjuk és az elegyet 3x500 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres kivonatokat 2x350 ml telített konyhasó-oldattal mossuk, elkülönítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószeri csökkentett nyomáson lehajtjuk. Flymódon 1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karbonsav-2,2-dioxid-etilésztert kapunk, amelyet etanoltól kikristályosíthatunk. Op. 147 – 149 °C.

4. példa

A következő vegyületeket az előző példákban leírt módszerekhez hasonló módon állíthatjuk elő, ha a megfelelő kiindulási anyagokat használjuk:

a) N-(2-piridil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 235 °C;

b) N-fenil-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 181 – 183 °C;

c) N-(4-metiltio-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 183 – 185 °C;

d) N-(3-trifluormetil-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 156 – 156 °C;

e) N-(2-tiazolil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 175 – 177 °C;

f) N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-8-trifluormetil-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 74 – 75 °C;

g) N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 248 – 250 °C;

h) N-(4-metiltio-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-8-trifluormetil-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 193 – 195 °C;

i) N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-3-metil-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 190 – 192 °C;

j) N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-3-(fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 186 – 188 °C;

k) N-(4-klór-fenil)-1-(2-fenil-etil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 179 – 181 °C;

l) N-(4-klór-fenil)-1-(3,4-diklór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 157 – 159 °C;

m) N-(4-klór-fenil)-1-(fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 182 – 184 °C;

n) N-(4-klór-fenil)-1-(4-bróm-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid;

o) N-(2-karboxi-4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 208 – 210 °C;

p) N-(2-tiazolil)-1-metil-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 235 – 237 °C;

q) N-(3,4-diklór-fenil-metil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 164 – 166 °C;

r) N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-3-(4-bróm-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid, op. 197 – 199 °C.

5. példa

1,7 g 1-(3,4-diklór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karbonsav-2,2-dioxid-etilészter, 0,6 g 4-klór-fenetilamin és 100 ml toluol elegyét 2 napig visszafolyatás közben melegítjük és utána szárazra pároljuk. A maradékot éter/hexán-elegyből (aktívszén) kikristályosítjuk. Flymódon N-(4-klór-fenil)-1-(3,4-diklór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-(4-klór-fenetilamino)-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxidot kapunk. Op. 119 – 121 °C.

6. példa

1000 darab, egyenként 10 – 10 mg hatóanyagot tartalmazó kapszula előállítás

Alkotóanyagok

N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid	10,00 g
laktóz	207,00 g
keményítő	80,00 g
magnézium-sztearát	3,00 g

A poralakú anyagot átengedjük egy 0,6 mm lyukbőségű szitán. Ezt követően egy keverőben a hatóanyagot összekeverjük a magnézium-sztearáttal, utána a laktózzal és a keményítővel. A keverést addig folytatjuk, ameddig homogén elegyet nem kapunk. Az így előkészített elegyből 300 – 300 mg mennyiségeket 2-es számú keményszelatin kapszulákba töltünk.

Hasonló módon készíthetünk olyan kapszulákat, amelyek 1 – 50 mg előzőleg megadott hatóanyagot tartalmaznak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható bázisokból levezethető, gyógyszerészetileg elfogadható sóinak vagy ha Ar valamely bázikus heterociklusos csoportot jelent, e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóinak az előállítására, amelynek a képletében

n értéke nulla, egy vagy kettő;

Ar fenilcsoport vagy mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituensek rövidszénlancú alkiltio- vagy karboxicsoportok, halogénatomok vagy trifluor-metil-csoportok lehetnek, vagy Ar tiazolil- vagy piridilcsoport;

R és R¹ egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénlancú alkilcsoport, fenil-(rövidszénlancú alkil)-csoport vagy olyan fenil-(rövidszénlancú

cú alkil)-csoport, amely a fenilrészben egy vagy két halogénatommal lehet helyettesítve,

R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy rövidszénláncú alkoxics csoport lehet;

R^4 hidroxics csoport, pirrolidino-, piperidino-, fenil-(rövidszénláncú alkil)-amino- vagy olyan fenil-(rövidszénláncú alkil)-amino-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal van helyettesítve,

azzal jellemezve, hogy

a) valamely (III) általános képletű ketont, amelyben R , R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti, vagy egy (IIIa) általános képletű enamin-származékot, amelyben R , R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti, míg R^5 és R^6 azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódik, pirrolidin- vagy piperidin-gyűrűt alkot, egy (IV) általános képletű vegyülettel, amelyben Ar és n jelentése a fenti, kondenzálunk, vagy

b) valamely (V) általános képletű karbonsav reakcióképes funkciós származékát, a képletben R , R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti, egy (VI) általános képletű aminnal, amelyben Ar és n jelentése a fenti, kondenzáljuk,

és kívánt esetben olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^4 hidroxics csoport, valamely fenti a) vagy b) eljárással kapott (I) általános képletű enamint, amelyben R^4 jelentése $-NR^5R^6$ csoport és R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , n és Ar jelentése a fenti hidrolizálunk és/vagy kívánt esetben a kapott vegyületet sóvá vagy egy sőt más sóvá alakítunk, vagy a szabad vegyületet a kapott sóból felszabadítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek a képletében n értéke nulla, Ar , R , és R^1-R^6 az 1. igénypontban megadott jelentésű, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és ezek tautomerjei, valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható bázisokból levezethető, gyógyszerészetileg elfogadható sóinak az előállítására, amelyekben

Ar fenilcsoport vagy olyan fenilcsoport, amely 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal van egy-egy esetben helyettesítve, vagy olyan fenilcsoport, amely halogénatommal diszubsztituált;

R 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy olyan fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal mono- vagy diszubsztituált;

R^1 hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy olyan fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal monosubsztituált;

R^2 hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy trifluor-metil-csoport;

R^3 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport és

R^4 hidroxics csoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat használunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy tautomerjeik, valamint ezeknek a vegyületeknek gyógyszerészetileg elfogadható bázisokból levezethető, gyógyszerészetileg elfogadható sóinak, vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóinak az előállítására, amelyekben

n értéke nulla;

Ar jelentése 2-piridil- vagy 2-tiazolil-csoport;

R 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy olyan fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal mono- vagy diszubsztituált;

R^1 hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy olyan fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal monosubsztituált;

R^2 hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, vagy trifluor-metil-csoport;

R^3 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport és

R^4 hidroxics csoport;

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (II) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei, valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható bázisokból levezethető, gyógyszerészetileg elfogadható sóinak az előállítására, amelyekben

Ar fenilcsoport vagy olyan fenilcsoport, amely 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal monosubsztituált;

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy olyan fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenilrészben halogénatommal monosubsztituált;

R^1 hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R^2 hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport és R^3 hidrogénatom,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat használunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás (II) általános képletű vegyületek és tautomerjeik, valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható bázisokból levezethető, gyógyszerészetileg elfogadható sóinak az előállítására, amelyekben

Ar fenilcsoport vagy olyan fenilcsoport, amely metilcsoporttal, klóratommal, fluoratommal vagy trifluor-metil-csoporttal monosubsztituált;

R metilcsoport, benzilcsoport vagy olyan benzilcsoport, amely a fenilrészben egy vagy két halogénatommal van helyettesítve és

R^1 , R^2 és R^3 hidrogénatom,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat használunk.

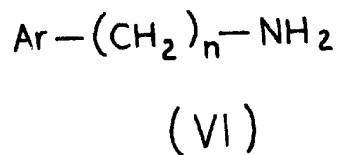
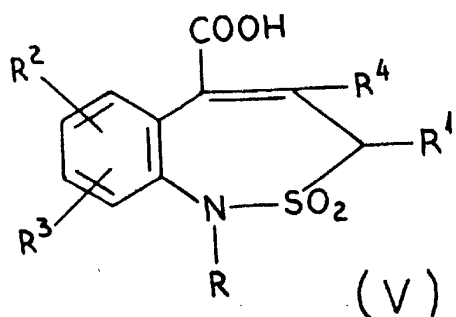
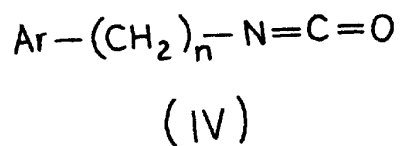
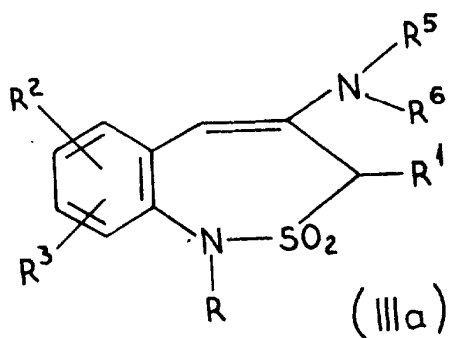
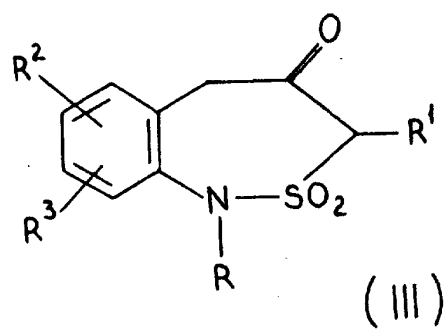
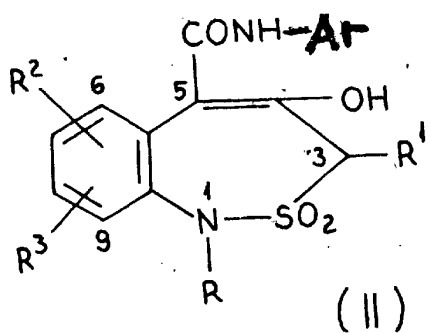
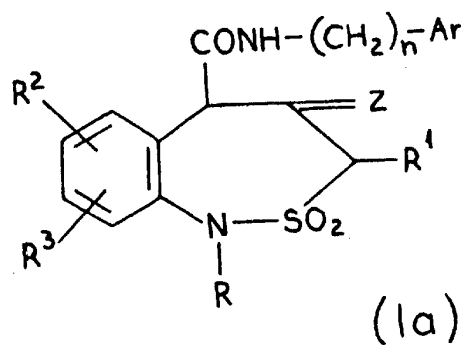
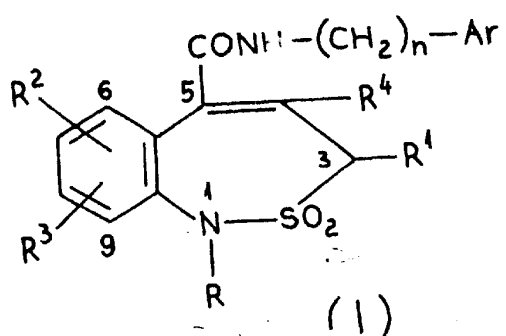
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidrox-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóinak az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

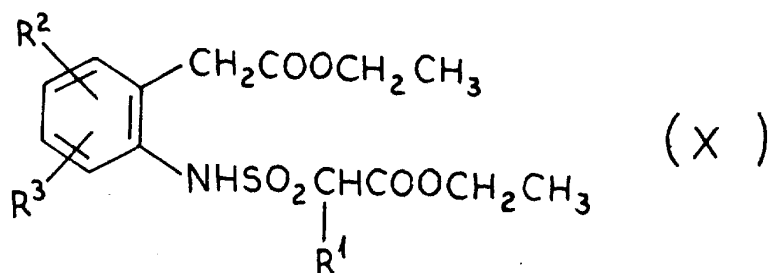
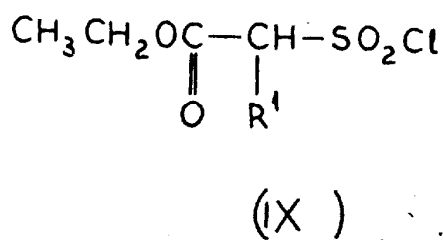
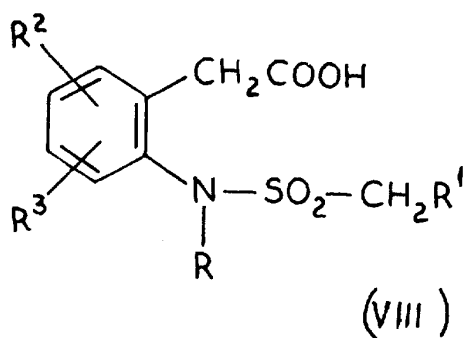
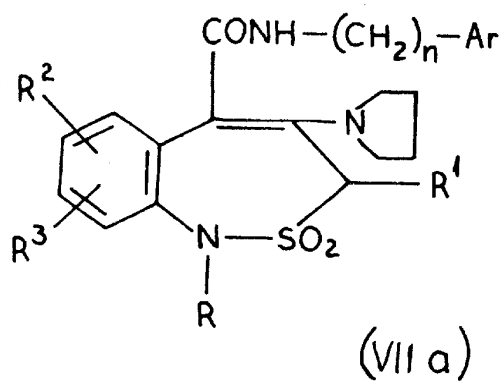
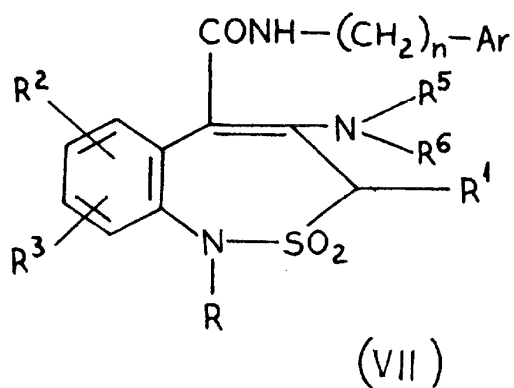
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-(4-klór-fenil)-1-(4-klór-fenil-metil)-3-(fenil-metil)-1,3-dihidro-4-hidrox-2,1-benzotiazepin-5-karboxamid-2,2-dioxid vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóinak az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

9. Eljárás gyulladásgátló hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–8. igénypontok szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban

megadott, vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sóját a gyógyszerkészítményeknél szokásosan alkalmazott vivőanyagokkal, kötőanyagokkal, csúsztatószerrel, szesítő anyagokkal és hasonlókkal, adott esetben más hasonló hatású, az (I) általános képletű vegyületekkel szinergetikus hatást nem mutató készítményekkel kombináljuk és tablettákká, pirulákká, kapszulákká, kúpokká, injekciós oldatokká és hasonló készítményekké formáljuk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a 2–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben a szubsztituensek jelentése a 2–8. igénypontokban megadott, vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sóját alkalmazzuk a gyógyszerkészítmények előállításánál.





Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 A kiadásért felel: Hímer Zoltán osztályvezető

UNITAS-KÓDEX