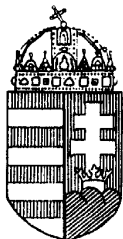


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(22) Bejelentés napja: 1988.04.08.

(33) US

(32) 1987.04.13.

(31) 07/038.254

(21) 1792/88

(41) (42) Közzététel napja: 1990.09.29.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1991.03.28. SZKV 91/03.

(11) Lajstromszám:

202 505 B

(51) Int Cl⁵

C 07 D 257/04

C 07 C 255/54

A 61 K 31/41

A 61 K 31/275

(72) Feltalálók:

Dillard, Robert Delane, Zionsville, Indiana,
McCullough, Doris Elfriede, Carmel, Indiana,
Carr, Francis Patrick, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmaz:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(54) ELJÁRÁS LEUKOTRIÉN-ANTAGONISTA-NITRILEK ÉS TETRAZOLOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására. A képletben

R₁ alkilcsoport,

R₂ alkilcsoport,

R₃, R₅, R₆, R₇ és R₈ hidrogénatom,

Z oxigénatom,

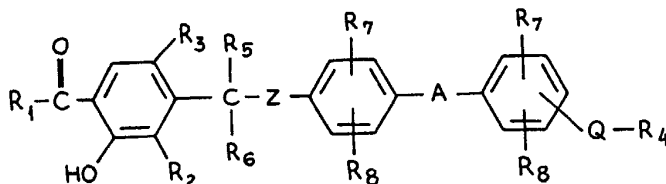
A oxigénatom, karbonilcsoport vagy -CH-OH

csoport,

Q egy kötés,

R₄ 5-tetrazolil- vagy cianocsoport.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek leukotrién-antagonista hatással rendelkeznek, és a gyógyszerészetben alkalmazhatók.



(I)

A leírás terjedelme: 6 oldal, 1 ábra

HU 202 505 B

A találmány tárgya új kémiai szerek előállítására, amelyek leukotrién-antagonista hatásúak és így allergiás megbetegedések, mint például asztma gyógyszerészeti kezelésére alkalmasak.

A tüdő allergiás megbetegedéseivel kapcsolatos kutatások kimutatták, hogy a lipoxygenázok által képzett arachidonsav-származékok a betegség különböző állapotaival szoros kapcsolatban állnak. Néhány ilyen arachidonsav-metabolitot az eikozatetrénsavak csoportjába sorolnak és leukotriéneknek nevezik őket. Ezen vegyületek közül hármát tekintenek a korábban anafilaxis lassan reagáló szubsztanciájának nevezett (SRS-A) anyag fő alkotó komponensének.

A múlt évtized alatt kimutatták, hogy a leukotriének kapcsolatban állnak számos betegséggel. Az elmúlt néhány évben szerzett kísérleti bizonyítékok kimutatták, hogy leukotriének vannak jelen a krónikus bronchitisben szenvedő betegek köpetében (Turnbull és munkatársai, Lancet II, 526 /1977/) cisztás elfajulásban szenvedő betegek köpetében (Cromwell és munkatársai, Lancet II, 164 /1981/), ami feltételezi, hogy a leukotriének résztvesznek ezen betegségek patológiás folyamataiban. Ezen túlmenően Lewis és munkatársai (Int. J. Immunopharmacology, 4, 85 /1982/) olyan anyagot mutattak ki a reumás ízületi nedvben, amely antigén reakciót ad az LTD₄ antitesttel. Ez a leukotrién permeabilitás-faktorok jelenlétét jelezheti, amelyek az LTB₄-gyel együtt megnövelik a gyulladásos folyamatot az érintett beteg ízületekben.

A leukotriének túlzott jelenlétével kapcsolatos betegségek kezelésének számos olyan vegyületet előállítottak, amelyek a leukotrién-receptorok antagonistái (lásd például a 4,661,505 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást).

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben

R₁ jelentése 1-4 szénatomszámú alkilcsoport,

R₂ jelentése 1-5 szénatomszámú alkilcsoport,

R₃, R₅, R₆, R₇ és R₈ jelentése hidrogénatom,

Z jelentése oxigénatom,

A jelentése oxigénatom, karbonilcsoport vagy -CH-OH csoport,

Q jelentése egy kötés,

R₄ jelentése 5-tetrazolil-csoport vagy cianocsoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek orális adagolás esetében hatásosan fejtenek ki antagonistá hatást az emlősökben a leukotriének nem kívánt hatása ellen.

A fenti vegyületekkel olyan emlősök kezelhetők, amelyek leukotriének túlzott kibocsátásából eredő betegségben szenvednek vagy erre érzékenyek, amely betegségek lehetnek hirtelen hiperérzékenységi reakciók, mint például az asztma. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható hordozó- és/vagy adalékanyagokkal gyógyszerkészítménnyé dolgozhatók fel.

A találmány szerinti eljárással előállított előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol az általános képletben

(a)

R₁ jelentése metilcsoport;

(b)

R₂ jelentése propilcsoport; és

(c)

R₄ jelentése 5-tetrazolil-csoport.

A találmány szerinti eljárással előállított különösen előnyös vegyület az (Ia) általános képletű anyag és gyógyszerészetileg elfogadható sói, ahol az általános képletben

R'₂ jelentése 1-5 szénatomszámú alkilcsoport, különösen előnyösen propilcsoport; és

A' jelentése oxigénatom, karbonilcsoport vagy hidroximetin-csoport.

A leírásban alkalmazott definíciók értelmezése az alábbi:

Az „1-5 szénatomszámú alkilcsoport” elnevezés alatt 1-5 szénatomot tartalmazó egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportokat, mint például metilcsoportot, etilcsoportot, propilcsoportot, butilcsoportot, izobutilcsoportot, szek-butilcsoportot, terc-butilcsoportot, amilcsoportot, izoamilcsoportot, szek-amilcsoportot, szek-izoamilcsoportot (1,2-dimetil-propil-csoport) vagy terc-amilcsoportot értünk. Az „1-5 szénatomszámú alkilcsoport” elnevezés magában foglalja az „1-3 szénatomszámú alkilcsoport” és Ö1-4 szénatomszámú alkilcsoport” elnevezéseket is.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerészetileg elfogadható sók egy része szerves bázisokból levezetett sók lehetnek, mint például ammóniumsók, alkáli- és alkáli-földfém-hidroxidokkal képzett sók, alkáli- és alkáli-földfém-karbonátokkal képzett sók, alkáli- és alkáli-földfém-hidrogén-karbonátokkal képzett sók és hasonlóak, valamint lehetnek bázikus szerves aminokból levezetett sók, mint például alifás és aromás aminok sói, alifás diamionok sói, hidroxil-alkil-aminok sói és hasonló sók. A találmány szerinti eljárással előállított sók előállításában alkalmazható bázis például az ammónium-hidroxid, a kálium-karbonát, a nátrium-hidrogén-karbonát, a kalcium-hidroxid, a metil-amin, a dietil-amin, az etilén-diamin, a ciklohexil-amin, az etanol-amin és hasonlóak.

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására. A találmány szerint úgy járunk el, hogy egy (V) általános képletű benzil-származékot – ahol R₁, R₂, R₃, R₅ és R₆ a fenti és X hasadócsoporthoz, előnyösen klóratom – egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R₇, R₈, Q és A a fenti, Z_a oxigénatom és D cianocsoport, és kívánt esetben a kapott (IV) általános képletű nitrilt, ahol R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, A és Q jelentése a fentiekben megadott, D' pedig cianocsoport, egy azid-származékkal reagáltatjuk,

és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható sójává alakítunk.

Az oldat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R₄ jelentése 5-tetrazolil-csoport, a ciano közbelső termék megfelelő alkálifém-aziddal, mint például nátrium-aziddal, valamint ammónium-kloriddal és (kívánt esetben) lítium-kloriddal történő reakciójával állítjuk elő, amelyet inert magas forráspontú oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban végzünk, előnyösen 60 °C és a reak-

cióelegy visszafolytatás melletti forráshőmérséklete közötti hőmérsékleten. Más foganatosítási mód szerint tributil-ónazidot vagy tetrametil-guanidium-azidot alkalmazunk az alkálifém-azid, ammónium-klorid és lítium-klorid elegye helyett. A tetrazolil-csoportot a cianocsoport helyére a legutolsó reakciólépésben vezetjük be.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon részletesen bemutatjuk. A vegyületek szerkezetét infravörös spektrumuk vagy magmágneses rezonancia-spektrumuk alapján azonosítottuk és ezeket az analízis adatokat IR és/vagy NMR rövidítésekkel adjuk meg.

1. példa

1-{{2-Hidroxi-3-propil-4-[4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-benzoi]]-fenoxi-metil]-fenil}}-etanon

A. 3-Ciano-benzoi-klorid előállítás

50 g 3-ciano-benzoesav és 100 ml tionilklorid elegyét 500 ml diklórmétánban éjjelen át keverjük. Az oldószert és a felesleg tionilkloridot vákuumban ledesztilláljuk és 55,3 g nyers közbenső terméket kapunk, amelyet tisztítás nélkül alkalmazunk a következő reakciólépésben.

Elemanalízis a C_8H_4ClNO képlet alapján:

számított: $C\ 58,03; H\ 2,44; N\ 8,46;$

mért: $C\ 58,24; H\ 2,61; N\ 8,26.$

B. 4-(3-Ciano-benzoi)-anizol előállítása

Nitrogénatmoszférában 16,5 g 3-ciano-benzoi-kloridot adunk 80 ml diklór-metánhoz. A hőmérsékletet körülbelül $0\ ^\circ C$ -ra állítjuk be külső jeges fürdő segítségével, majd ugyanezen a hőmérsékleten tartjuk, miközben kis részletekben 20 g alumíniumkloridot adunk az elegyhez. A keverékhez ezután 10,8 g anizol 20 ml diklórmétánban készült oldatát adjuk, majd a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és éjjelen át ezen a hőmérsékleten keverjük. Az elegyet jeges víz/sósav elegybe öntjük és etilacetáttal extraháljuk. A rétegeket elválasztjuk és a szerves fázist vízzel mossuk, megszáritjuk és a szerves oldatot megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot toluol/hexán oldószerelegyből átkristályosítjuk, amelyhez kis mennyiségű etilacetátot adunk.

7,7 g kívánt terméket kapunk, o.p.: $85-88\ ^\circ C$.

Elemanalízis a $C_{15}H_{11}NO_2$ képlet alapján:

számított: $C\ 75,94; H\ 4,67; N\ 5,90;$

mért: $C\ 74,88; H\ 4,83; N\ 5,99.$

C. 4-(3-Ciano-benzoi)-fenol előállítása

7,0 g 4-(3-ciano-benzoi)-anizol és 75 ml diklór-metán oldatához 11,8 g alumíniumkloridot adunk. A reakcióelegyet éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 24 óráig visszafolytatás mellett forraljuk. A lehűtött reakcióelegyet jeges víz és sósav elegybe öntjük, majd a keveréket etilacetáttal extraháljuk. A rétegeket elválasztjuk és a szerves fázist vízzel mossuk. A szerves oldatot megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot toluol/hexán elegyből átkristályosítjuk, amely elegyhez kis mennyiségű etilacetátot is adunk. 5,3 g kívánt közbenső terméket kapunk.

O.p.: $153-157\ ^\circ C$.

Elemanalízis a $C_{14}H_9NO_2$ képlet alapján:

számított: $C\ 75,33; H\ 4,06; N\ 6,27;$

mért: $C\ 75,10; H\ 4,07; N\ 6,22.$

D. 1-{2-hidroxi-3-propil-4-[4-/3-ciano-benzo-

il/-fenoxi-metil]-fenil}-etanon előállítása

Nitrogénatmoszférában 1,96 g kálium-t-butoxidot keverés közben oldunk szobahőmérsékleten 50 ml etanolban, majd 5 g 1.C. példában előállított közbenső terméket és ezután 3,39 g 4-acetil-3-hidroxi-2-propil-benzilkloridot és 2,25 g nátriumjodidot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 4 napig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 200 ml vizet adunk hozzá és sósavval megsavanyítjuk. Az elegyet 2 óráig keverjük, majd a kivált csapadékot leszűrjük. A szilárd anyagot etilacetátban oldjuk az oldatot megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kismennyiségű etilacetátot tartalmazó toluolban oldjuk, majd hexánt adunk hozzá. A kivált csapadékot leszűrjük és nagynyomású folyadékkromatográfiás módszer segítségével szilikagélén, 9:1 toluol/etilacetát eluens alkalmazásával tisztítjuk. 3,6 g kívánt terméket kapunk.

O.p.: $146-148\ ^\circ C$.

Elemanalízis a $C_{20}H_{23}NO_4$ képlet alapján:

számított: $C\ 75,72; H\ 5,61; N\ 3,38;$

mért: $C\ 76,34; H\ 5,79; N\ 3,46.$

E. 1-{{2-hidroxi-3-propil-4-[4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-benzoi]]-fenoxi-metil]-fenil}}-etanon előállítása

3,5 g 1.D. példában előállított nitril és 13,28 g tributil-ónazid elegyét diglimben 3 napig visszafolytatás mellett forraljuk. A lehűtött reakcióelegyet ezután savas jeges vízbe öntjük és egy óráig keverjük. A kapott elegyet etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot nagynyomású folyadékkromatográfiás módszer segítségével szilikagélén 0,5% ecetsav tartalmú, 9:1 diklórmétán/metanol eluens alkalmazásával tisztítjuk és 2,5 g címbelet vegyületet kapunk.

O.p.: $208-214\ ^\circ C$.

A terméket etilacetát/hexán oldószerelegyből átkristályosítjuk és az alábbi elemanalíziseredményt kapjuk.

Elemanalízis a $C_{26}H_{24}N_4O_4$ képlet alapján:

számított: $C\ 68,41; H\ 5,30; N\ 12,27;$

mért: $C\ 68,16; H\ 5,48; N\ 12,13.$

2-5. példák

Az 1.E. példa eljárása szerint a megfelelő nitril kiindulási anyagokból az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

2. 1-{{2-hidroxi-3-propil-4-[4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-benzoi]]-fenoxi-metil]-fenil}}-etanon

54% termelés, o.p.: $185-188\ ^\circ C$.

Elemanalízis a $C_{26}H_{24}N_4O_4$ képlet alapján:

számított: $C\ 68,41; H\ 5,30; N\ 12,27;$

mért: $C\ 66,38; H\ 5,56; N\ 11,70.$

3. 1-{{2-Hidroxi-4-[4-[α -hidroxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-benzoi]]-fenoxi-metil]-3-propil-fenil}}-etanon

75% termelés, o.p.: $152-155\ ^\circ C$.

Elemanalízis a $C_{26}H_{26}N_4O_4$ képlet alapján:

számított: $C\ 68,11; H\ 5,72; N\ 12,22;$

mért: $C\ 68,24; H\ 6,00; N\ 11,92.$

4. 1-{{2-hidroxi-3-propil-4-[4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-fenoxi-metil]-fenil}}-etanon

81% termelés, o.p.: $177-180\ ^\circ C$.

Elemanalízis a $C_{25}H_{24}N_4O_4$ képlet alapján:

számított: C 67,55; H 5,44; N 12,60;
mért: C 67,67; H 5,72; N 12,38.

5.1-{{2-hidroxi-3-propil-4-[4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-fenoxi-metil]-fenil}}-etanon

19% termelés, o.p.: 60-70 °C (üveges anyag).

Elemenálízis a C₂₅H₂₄N₄O₄ képlet alapján:

számított: C 67,55; H 5,44; N 12,60;
mért: C 66,35; H 5,72; N 11,94.

A találmány tárgya továbbá eljárás túlzott leukotrién-kibocsátással összefüggő betegségben szenvedő emlősök kezelésére azzal jellemezve, hogy a betegeknek a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sója hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek potenciálisan alkalmasak bármely, például klinikai, betegségállapot kezelésére, amely a C₄, D₄ vagy E₄ leukotriének túlzott kibocsátásával jellemezhető. Ezek közé a betegségek közé tartozik a hirtelen túlérzékenység, mint például az asztma. A találmány szerinti vegyületek alkalmasak bizonyos betegségtünetek enyhítésére, például a krónikus hörghurut és a cisztás fibriosis tüneteinek enyhítésére, valamint a reumás ízületi gyulladás kezelésére annak révén, hogy leukotrién-antagonista hatásúak. A találmány szerinti vegyületek ugyancsak alkalmasak a leukotriének szív-érrendszeri hatásának inhibálására és így alkalmasak például a sokk és az ischaemiás szívbetegség kezelésére.

A leukotriének „túlzott kibocsátása” elnevezés alatt a leukotriének olyan mennyiségét értjük, amely képes kiváltani az ilyen mennyiséggel kapcsolatos betegségeket. A túlzottnak minősített leukotrién-mennyiség több tényező, például a leukotrién(ek) minőségének, az adott betegség kialakulásához szükséges leukotrién-mennyiségnek és a beteg emlős fajtájának függvénye. Mint a szakember előtt ismert, a leukotriének túlzott kibocsátása következtében a beteg vagy erre érzékeny emlős (I) általános képletű vegyülettel való kezelésének sike-

rességét a betegség szimptomáinak visszaszorítási vagy megelőzési mértékével mérhetjük.

A leukotrién-antagonista hatást az alábbi teszt-vizsgálattal mutattuk ki:

- 5 200–450 g súlyú, hím Hartley tengerimalacokat lefejezéssel megölünk. A csípőből végső szakaszát eltávolítjuk, az üreget megtisztítjuk és a szövetet 2,5 cm hosszú részekre daraboljuk. A bélszövetet 10 ml szövetfürdőbe helyezzük, amely az alábbi összetételű Krebs-hidrogénkarbonátot tartalmazza: a koncentrációk mmól/l értékben adottak; KCl, 4,6; CaCl₂·2H₂O, 1,2; KH₂PO₄, 1,2; MgSO₄·7H₂O, 1,2; NaCl, 118,2; NaHCO₃, 24,8; és dextróz, 10,0. A fürdőfolyadék hőmérsékletét 37 °C-on tartjuk és 95% oxigén -5% széndioxid-eleggyel levegőztetjük. Ezután 1×10⁻⁶ mól atropint tartalmazó puffert adunk hozzá, hogy a bél spontán aktivitását csökkentsük. Izometrikus méréseket végzünk Grass FTO3C erő-elmozdulás átalakítóval és Grass poligráfon regisztráljuk az erő grammjaihoz tartozó változást. A szövetekre 0,5 g passzív erőt alkalmazunk. Megfelelő kiegyenlítési időtartam után, egyetlen szubmaximális kontroll-választ nyerünk tiszta LTD₄ alkalmazásra. A kísérleti bélszövetet 5 percig a vizsgált hatóanyaggal kezeljük, majd az LTD₄-kontroll-koncentrációnak megfelelő mennyiségét adagoljuk a szövetfürdőbe. A hatóanyag jelenlétében mért bélszövet-választ mérjük az LTD₄-ra és összehasonlítjuk a hatóanyag jelenléte nélkül mért értékkel. Különböző mértékű LTD₄-antagonizmust mérünk az egyes vizsgált vegyületek 2–4 eltérő koncentrációban történő alkalmazása esetében egyetlen bélszöveten. Az 50% LTD₄ válasz-inhibítást (-10 g IC₅₀) előidéző antagonisták koncentrációt interpolálással kapjuk ezekből a mérési adatokból lineáris regresszió-számítás alkalmazásával.
- 30
- 35

Az (I) általános képletű vegyületek vizsgálati eredményét a két módszerben az I. táblázatban foglaljuk össze.

40

I. táblázat

Az LTD₄ inhibítási százalék a bélszövet összehúzóási kísérletben

Vegyület példa szám	Vegyület-koncentráció					
	3×10 ⁻⁷ M	1×10 ⁻⁷ M	3×10 ⁻⁸ M	1×10 ⁻⁸ M	3×10 ⁻⁹ M	1×10 ⁻⁹ M -10 g IC ₅₀
1	98%		80%		53%	21% 8,58
2				72%	32%	8,29
3		81%	75%	40%		7,89
4	80%	53%	25%			7,08

A találmány tárgya továbbá eljárás gyógyszerészeti formált alak előállítására, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sóikat gyógyszerészetiileg elfogadható hígító és/vagy adalékanyagokkal gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

A találmány szerinti vegyületek vagy formált alakok orális és rektális úton, helyileg, parenterálisan, például injekció- vagy folyamatos, illetve megszakított intravénás infúziós útján adagolhatók. A formált alak lehet például tabletta, pirula, nyelvalatti tabletta, zacskó, ostya, elixír, szuszpenzió, aeroszol,

- 55 kenet, amely például 1–10 súly% aktív hatóanyagot tartalmazhat megfelelő alapanyagban, lágy és kemény zselatin kapszula, kúp, injektálható oldat és szuszpenzió fiziológiásan elfogadható közegben és sterilen csomagolt por, amely megfelelő hordozóra adszorbeált és injekció készítésére alkalmas. Az adagolás céljára előnyösen egységdózis formált alakot készítünk, amely esetben minden egységdózis körülbelül 5–500 mg (parenterális vagy inhalációs adagolás esetében körülbelül 5–50 mg, orális vagy rektális alkalmazás esetében körülbelül 25–500 mg) (I) általános képletű hatóanyagot tartal-
- 60
- 65

maz. Az adagolt dózis körülbelül 0,5–300 mg/kg/nap, előnyösen 0,5–20 mg/kg/nap, amely azonban természetesen változhat az adott alkalmazott (I) általános képletű vegyület minőségétől, a kezelt betegségtől, az adagolás útjától függően és ezt az orvos határozza meg. A megadott dózishatárok nem tekinthetők a találmány szerinti eljárás limitáló határértékeinek.

A találmány szerinti formált alakok legalább egy (I) általános képletű találmány szerinti hatóanyagot tartalmaznak, amelyet hordozóanyaggal hígítunk, vagy hordozóanyagba foglalunk, kapszula, zacskó, ostya, papír vagy más tartó alkalmazásával vagy eldobható tartóban forgalmazunk, amely lehet például ampulla. A hordozó vagy hígítóanyag lehet szilárd, félszilárd vagy folyadék, amely az aktív hatóanyag számára hordozóanyagként, hígítóanyagként vagy közegként szolgál.

A találmány szerinti gyógyszerészeti formált alakokban alkalmazható hígító vagy hordozóanyagok például a következők lehetnek: a laktóz, a dextróz, a szukróz, a szorbit, a mannit, a propilénglikol, a folyékony paraffin, a fehér lágy paraffin, a kaolin, a szilíciumdioxid-füst, a mikrokristályos cellulóz, a kalciumszilikát, a szilíciumdioxid, a polivinil-pirrolidon, a cetosztearil-alkohol, a keményítő, a módosított keményítők, a kakaóvaj, a gumiakácia, a kalciumfoszfát, az etoxilezett észterek, a teobromin-olaj, az arachidonolaj, az alginátok, a tragant, a zselatin, a szirupok, a metil-cellulóz, a polioxietilén-szorbitan-monolaureát, az etil-laktát, a metil- és propil-hidroxi-benzoát, a szorbitán-trioleát, a szorbitán-szekszivioleát és az oleil-alkohol, valamint lehetnek propellant anyagok, mint például a triklór-monofluor-metán, a diklór-difluor-metán és a diklór-tetrafluor-etán. A tablettá formált alak esetében kenőanyagot is alkalmazhatunk a porított alkotóelemek ragadásának, illetve a tablettázógép fejéhez való tapadásának megakadályozására. Erre a célra alkalmazható adalékanyagok például az alumínium-, magnézium- vagy kalcium-sztearátok, a talkum vagy az ásványi olaj.

A találmány szerinti eljárással előállított előnyös formált alakok a kapszulák, tabletták, kúpok, injekálható oldatok, krémek és kenetek. Különösen előnyös formált alakok az inhalációs alkalmazású formák, mint például az aeroszolok, valamint az orális adagolású formák.

Az alábbi formálási példákon részletesen bemutatjuk a találmány szerinti eljárást.

6. példa

Kemény zselatin kapszula formált alakot állítunk elő az alábbi alkotórészek alkalmazásával:

	Mennyiség (mg/kapszula)
1-{{2-hidroxi-3-propil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil]-fenoxi-metil}-fenil}}-etanon-hidroklorid	250
keményítő	200
magnézium-sztearát	10

Az alkotó elemeket összekeverjük és a keveréket 460 mg-os adagokban kemény zselatin kapszulákba töltjük.

7. példa

Az alábbi alkotóelemek alkalmazásával tablettá formált alakot állítunk elő.

	Mennyiség (mg/tabletta)
1-{{2-hidroxi-4-4-[α-hidroxi-3-(1H-tetrazol-5-il-benzil)-fenoxi]-metil}-3-propil-fenil}}-etanon-szulfát	250
mikrokristályos cellulóz	400
szilíciumdioxid-füst	10
magnézium-sztearát	5

Az alkotó elemeket elkeverjük és 665 mg súlyú tablettákká préseljük.

8. példa

60 mg aktív hatóanyagot tartalmazó tablettá formált alakot állítunk elő az alábbiakban megfelelően.

20	1-{{2-Hidroxi-3-propil-4-{4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-fenoxi-metil}-fenil}}-etanon	60 mg
	keményítő	45 mg
	mikrokristályos cellulóz	35 mg
25	polivinil-pirrolidon (10%-os vizes oldatként)	4 mg
	nátrium-karboximetil-keményítő	4,5 mg
	magnézium-sztearát	0,5 mg
	talkum	1 mg
30	Összesen	150 mg

Az aktív hatóanyagot, a keményítőt és a cellulózt No.45 mesh U.S. szitán bocsátjuk keresztül és alaposan elkeverjük. A polivinil-pirrolidon-oldatot elkeverjük a kapott poreleggyel, majd No.14 mesh U.S. szitán bocsátjuk keresztül. A kapott granulátumot 50–60 °C-on szárítjuk, majd No.18 mesh U.S. szitán szitáljuk. A nátrium-karboximetil-keményítőt, a magnéziumsztearátot és a talkumot előzetesen No.60 mesh U.S. szitán szitáljuk, majd a granulátumhoz adjuk és alaposan elkeverjük. A keveréket 150 mg súlyú tablettákká préseljük.

55 SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben

- 50 R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
R₂ jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport,
R₃, R₅, R₆, R₇ és R₈ jelentése hidrogénatom,
Z jelentése oxigénatom,
A jelentése oxigénatom, karbonilcsoport vagy -CH-OH csoport,
Q jelentése egy kötés,
R₄ jelentése 5-tetrazolil-csoport vagy cianocsoport,
60 azzal jellemezve, hogy egy (V) általános képletű benzil-származékot – ahol R₁, R₂, R₃, R₅ és R₆ a fenti – X lehasadó csoport, előnyösen halogén egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R₇, R₈, Q és A a fenti, Z_a oxigénatom és D cianocsoport,
65 és kívánt esetben egy kapott (IV) általános képle-

tű nitrilt, ahol R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, A és Q jelentése a fenti, D' pedig cianocsoport, egy azid-származékkal reagáltatunk,

és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható sójává alakítunk.

5

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-{{2-hidroxi-3-propil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-benzoi]-fenoxi-metil}}-etanon vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

