

P02 03321

74:669/RZ...

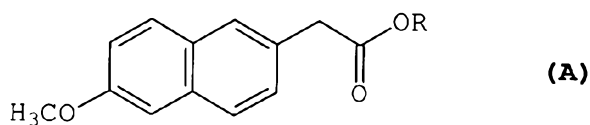
A2

KIVONAT

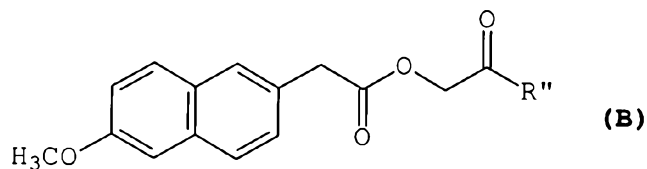
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

(6-Metoxi-2-naftil)-ecetsav prodrug készítmények gyulladás kezelésére

A találmány tárgyát emberben gyulladás kezelésére alkalmazható, hatóanyagként egyik megvalósításban

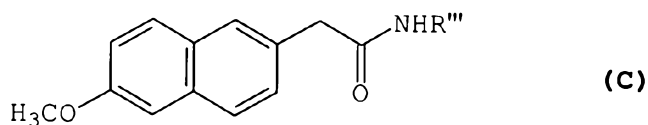


másik megvalósításban



és

másik további megvalósításban



általános képletű vegyületet - ahol R vagy R'' terápiás hatású csoportok - tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

PK

P02 03321

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrassy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

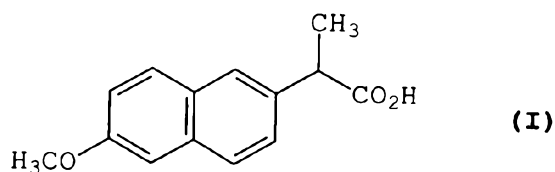
74.669/RAZ

A2

**(6-Metoxi-2-naftil)-ecetsav prodrug készítmények gyulladás kezelésére
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

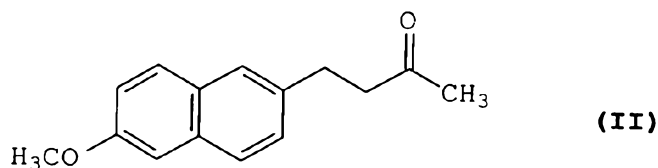
A találmány tárgyát emberben gyulladás kezelésére alkalmazható, hatóanyagként (6-metoxi-2-naftil)-ecetsav (továbbiakban „6MNA”) prodrug vegyületeit tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

A gyulladás és különböző reumás és arthritises panaszok kezelésére többféle ismert naftil származék alkalmas. Például, az

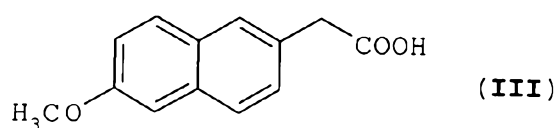


képletű Naproxen, amelyet Fried és munkatársai az USP 4,009,197 számú szabadalmi iratban írnak le. Az (I) képletű vegyület azonban a terápiás dózis feleslegénél csak kicsivel is nagyobb dózissoknál a gyomor-bél traktus súlyos irritációját okozza.

Egy másik naftil származék a



képletű Nabumeton, amelyet Lake és munkatársai az USP 4,061,779 és 4,420,639 számú szabadalmi iratokban írnak le. A Nabumeton a gyulladás közvetítőinek, a prosztaglandinoknak a termelődéséért felelős ciklooxygenáz enzimet gátolja. A Nabumeton prodrug, amely a májban biotranszformációval a



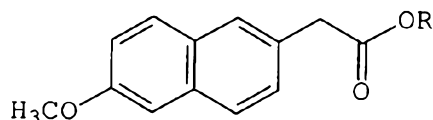
képletű aktív vegyületté, (6-metoxi-2-naftil)-ecetsavvá alakul

át [lásd R. E. Haddock et al.: „A Nabumeton (BRL 14777) metabolizmusa különböző fajoknál, beleértve embert”), *Xenobiotica*, 14 (4), 327-337 (1984)]. A Nabumetont a Smithkline Beecham, Inc. forgalmazza Relafen® néven. Az orálisan beadott Nabumetonnak azonban csak 35%-a alakul át *in vivo* (6-metoxi-2-naftil)-ecetsavvá.

Ezért a találmány célja, hogy olyan 6MNA prodrugokat biztosítson, amelyek a nabumetonnál könnyebben alakulnak át 6MNA-vá. Úgy véljük, hogy a prodrug szervezetben való hidrolízisének és oldhatóságának javítása elősegítheti ezt az átalakulást. Ezért a találmány további célja, hogy a prodrug hidrolízisének és oldhatóságának javításával 6MNA-vá való jobb átalakulást biztosítson.

Egy másik gond a 6MNA-val és a hasonló prodrugokkal, hogy a karbonsav-rész jelenléte gyomorirritációt és/vagy -fekélyt okozhat. Ezért a találmány további célja, hogy olyan 6MNA prodrugokat biztosítson, amelyeknek a gyomorirritációt okozó hajlama kisebb.

A találmány emberben gyulladás kezelésére alkalmazható készítményeket és ezzel kapcsolatos kezelési módszereket biztosít. A találmány szerinti egyik megvalósításban a hatóanyag egy



általános képletű vegyület - amely képletben

R jelentése $(CH_2)_mO(CH_2)_n$, $(CH_2)_m(OC_2H_4)_pO(CH_2)_n$,
 $(CH_2)_m(CHOH)_r(CHOH)_s$ általános képletű csoport, az (R) és (S) enantiomerek és ezek keveréke formájában vagy -CHCOR' álta-

lános képletű csoport - amely csoportokban

m értéke 2 és 4 közötti egész szám,

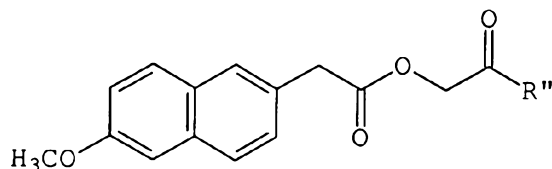
n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám,

r és s értéke 1 és 2 közötti egész szám, és

R' jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

$(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_n$ és $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p$ általános képletű csoportok közül választott.

Egy találmány szerinti másik megvalósításban a hatóanyag egy



általános képletű vegyület - amely képletben

R'' jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n$,

$\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{ONO}_2$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n$,

$(\text{CH}_2)_n(\text{OC}_2\text{H}_4)_m\text{ONO}_2$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_n$,

$\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_m\text{ONO}_2$, $\text{NHO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$, és

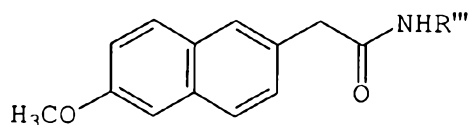
$\text{NH}(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$ általános képletű csoportok közül választott,

amely csoportokban

m értéke 2 és 4 közötti egész szám;

n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám.

A találmány egy további másik megvalósításában a hatóanyag egy



általános képletű vegyület - amely képletben

R''' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,



$O(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m(OC_2H_4)_pO(CH_2)_n$, $(CH_2)_m(OC_2H_4)_p$,
 $(CH_2)_m(OC_2H_4)_nONO_2$, $(CH_2)_m(OC_2H_4)_pO(CH_2)_mOH$, és
 $(CH_2)_mNHO(CH_2)_nCH_3$ általános képletű csoportok közül válasz-
 tott, amely csoportokban

m értéke 2 és 4 közötti egész szám;

n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám.

További alternatív megvalósításokban az R vagy R" általános képletű csoportok terápiás hatású szerkezeti részek. Az ilyen hatóanyagok gyulladás kezelésére szolgáló eljárásban alkalmazhatók.

Az 1. és a 2. ábrák vázlatosan ábrázolják a találmány szerinti 6MNA prodrugok szintézisének reakciólépéseit.

A találmányt a továbbiakban részletesebben leírjuk kísérő ábrákkal szemléltetve, amelyeken a találmány előnyös megvalósításait mutatjuk be. A találmány azonban különböző formákban megvalósítható, és nem szabad úgy értelmezni, hogy csak az itt közzétett megvalósításokra korlátozódik. Az itt közölt megvalósítások inkább azt a célt szolgálják, hogy a találmány alapos és teljes bemutatását biztosítsák, és a szakemberek számára a találmány tartalmi körét teljesen bemutassák.

A találmány leírásában használt terminológia csak az adott megvalósítás leírását szolgálja, és nem tekinthető a találmány korlátozásának. Ahogy a találmány és a csatolt igénypontok leírásában alkalmazzuk, az „egy”, „a” és „az” névelők magukba foglalják a többes számot is, hacsak a szövegkörnyezetben világosan nem utalunk másképp.

Minden itt alkalmazott műszaki és tudományos kifejezés jelen-

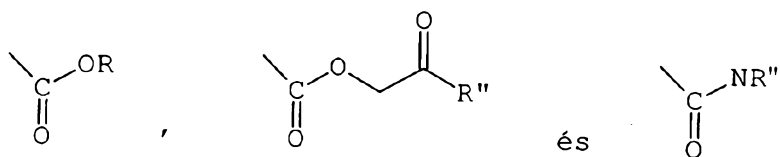


tése, hacsak nincs külön másképp definiálva, az ezen találmány szakterületén járatosak számára szokványos jelentéssel bír. Az itt említett összes közleményt, szabadalmi bejelentést, szabadalmat és más utalásokat teljes egészükben hivatkozásként tekintjük.

A „gyógyászatiilag hatásos mennyiség” a gyulladás megelőzésére, gyengítésére vagy hevésségének csökkentésére szükséges mennyiség, és ugyancsak magába foglalja a normális fiziológiai működés fokozásához szükséges mennyiséget.

Az itt használt értelemben, a formázásban „gyógyszerészetileg alkalmazható” alkotóelem a találmány szerint az az összetevő, amely (1) kompatibilis a formálás többi alkotóelemével, azaz a 6MNA prodrugokkal kombinálható anélkül, hogy a 6MNA prodrugok elveszítenék biológiai aktivitásukat; és (2) alkalmas állati (például emberi) alkalmazásra anélkül, hogy káros mellékhatásokat, például toxicitást, irritációt, és allergiás reakciót váltana ki. A mellékhatások „túlzottak”, abban az esetben, ha a kockázatuk nagyobb, mint a gyógyszerkészítmény által biztosított jótékony hatás.

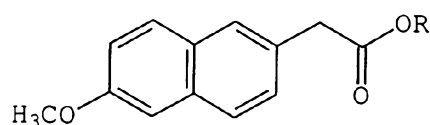
Ahogy fentebb említettük, a találmány a 6MNA prodrugok gyógyászatiilag hatásos mennyiségét biztosítja. Úgy gondoljuk, hogy a különböző 6MNA származékok előnyösebb tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a meglevő készítmények. Például, úgy véljük, hogy a



általános képletű szerkezeti részek tökéletesebb hidrolízist (és

ezáltal jobb hozamot) biztosítanak, mivel az R, R'' és R''' csoportok elősegítik a jobb oldhatóságot, és a fekélllyel szembeni fokozott ellenállást.

Kifejezetten az egyik megvalósításban a hatóanyag egy



általános képletű vegyület - amely képletben

R jelentése $(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_m(\text{CHOH})_r(\text{CHOH})_s$ általános képletű csoport az (R) és (S) enantiomerek vagy ezek keveréke formájában; vagy $-\text{CHCOR}'$ általános képletű csoportok közül választott, amely csoportokban

m értéke 2 és 4 közötti egész szám;

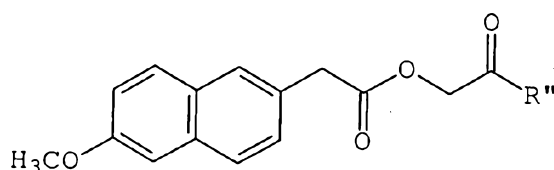
n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám; és

r és s értéke 1 és 2 közötti egész szám; és

R' jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, $(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_n$, és $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p$ csoportok közül választott.

Különösen előnyös megvalósításokban az R csoport jelentése 2-metoxi-etil-, 2-(2-metoxi-etoxi)-etil-, 2,4-dioxo-pentil-, 1-(2-metoxi-etoxi)-2,4-dioxo-pentil- és 2,4-dioxo-5-metoxi-pentil-csoport.

Egy másik megvalósításban a hatóanyag egy



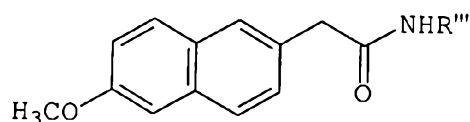
általános képletű vegyület - amely képletben

R'' jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n$,
 $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{ONO}_2$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n$,
 $(\text{CH}_2)_n(\text{OC}_2\text{H}_4)_m\text{ONO}_2$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_n$,
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_m\text{ONO}_2$, $\text{NHO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$ és
 $\text{NH}(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$ általános képletű csoportok közül választott,
 amely csoportokban

m értéke 2 és 4 közötti egész szám;

n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám.

Egy másik további megvalósításban a hatóanyag egy



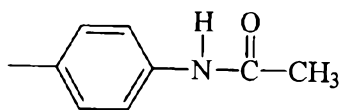
általános képletű vegyület - amely képletben

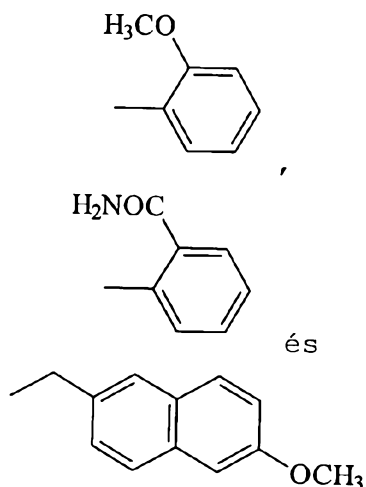
R''' jelentése hidrogénatom; 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p$,
 $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{ONO}_2$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ és $(\text{CH}_2)_n\text{NHO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$
 általános képletű csoportok közül választott, amely csoport-
 tokban

m értéke 2 és 4 közötti egész szám;

n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám.

A fenti vegyületekben R és R'' jelentése ugyanaz lehet, mint a
 korábbiakban megadott, vagy a





képletű terápiás szerkezeti részek egyike.

A találmány szerinti 6MNA prodrugok adott esetben gyulladás vagy más gyulladással kapcsolatos tünet, például fájdalom kezelésére alkalmas más vegyületekkel együtt is beadhatók. A más vegyületek adott esetben egyidejűleg is beadhatók. Az itt használt értelemben, az „egyidejűleg” szó azt jelenti, hogy időben megfelelően közel a kombinált hatás kiváltásához (azaz, az egyidejűleg lehet egyszerre, vagy két vagy több esemény előfordulhat a másik beadása előtti vagy utáni rövid időtartam alatt).

Az itt használt értelemben, a két vagy több vegyület beadása „kombinálva” azt jelenti, hogy a két vegyületet időben egymáshoz elég közel adjuk be ahhoz, hogy az egyik jelenléte megváltoztassa a másik biológiai hatását. A két vegyület beadható egyszerre (azaz egyidejűleg) vagy egymást követően. Az egyszerre történő beadás megvalósítható a vegyületek összekeverésével a beadást megelőzően, vagy a vegyületek beadásával ugyanabban az időpontban, de különböző anatómiai helyen vagy a beadás különböző formáit alkalmazva.

Az „egyidejű beadás”, „beadás kombinálva”, „egyszerre történő

beadás" vagy „beadás egyszerre” kifejezések az itt használt értelemben, felcserélhetően azt jelentik, hogy a vegyületeket ugyanabban az időpontban vagy közvetlenül egymás után adjuk be. Az utóbbi esetben a két vegyületet időben kielégítően közel adjuk be egymáshoz, hogy az észlelt eredmények megkülönböztethetetlenek legyenek az ugyanabban az időpontban beadott vegyületekkel elért eredményektől.

A találmány elsősorban emberek kezelésére vonatkozik, de a találmány állati alanyokon is alkalmazható, főleg emlősökön, például egereken, patkányokon, kutyaon, macskákon, lábas jószágokon és lovakon állatorvosi célokra, és gyógyszeresztelési és gyógyszerfejlesztési célokra.

Az itt közzétett 6MNA prodrugok, mint fentebb említettük, gyógyszerészetileg elfogadható sóik formájában állíthatók elő. A gyógyszerészetileg elfogadható sók az eredeti vegyület kívánt biológiai hatását megtartó és nemkívánatos toxikológiai hatásokat nem kifejtő sók. Az ilyen sók példái közé tartoznak (a) szervetlen savakkal, például sósavval, hidrogén-bromiddal, kén-savval, foszforsavval, salétromsavval és hasonlókkal képzett savaddíciós-sók; és szerves savakkal, például ecetsavval, oxálsavval, borkősavval, borostyánkősavval, almasavval, aszkorbin-savval, benzoesavval, metánszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval, naftalindiszulfonsavval, poligalakturonsavval és hasonlókkal képzett sók; (b) elemi anionokkal, például klorid-, bromid- és jodid-ionokkal képzett sók; és (c) bázisokból származtatott sók, például az ammónium-sók, alkálifém-sók, mint a nátrium- és kálium-só, alkáliföldfém-sók, mint a kalcium- és magnézium-só, és

szerves bázisokkal, például diciklohexil-aminnal és N-metil-D-glükaminnal képzett sók.

A fentebb leírt 6MNA prodrugok beadáshoz az ismert technikák szerint formázhatók egy gyógyszerhordozóban [lásd például, Remington: The Science And Practice of Pharmacy, 9. kiadás (1995)]. A találmány szerinti gyógyszer készítmények előállításakor a prodrugot (beleértve a továbbiakban a fiziológiásan elfogadható sókat is) tipikusan, többek között, egy elfogadható hordozóval keverjük össze. Természetesen a hordozónak olyan az értelemben kell elfogadhatónak lennie, hogy kompatibilis a formulációban levő bármely másik összetevővel, és nem ártalmas a páciensekre. A hordozó lehet szilárd vagy folyékony, vagy mindkettő, és előnyösen a vegyülettel egység-dózis formában formázuk, például tablettaként, amely a 6MNA prodrugot tömegére számítva 0,01 vagy 0,5%-tól 95 vagy 99%-ig tartalmazhatja. A találmány szerinti formában egy vagy több 6MNA prodrug bedolgozható bármelyik jól ismert gyógyszerészeti technikával, ami alapjában véve az összetevők összekeveréséből áll, adott esetben magába foglalva egy vagy több kiegészítő alkotórészt.

A találmány szerinti formuláció magába foglalja az orális, rektális, helyi, bukkális (például nyelv alatt), vaginális, parenterális (például szubkután, intramuszkuláris, intradermális vagy intravénás), helyi (azaz mind a bőr és mind a nyálkahártya felületek, beleértve a légúti felületeket) és transzdermális beadásra alkalmas formákat, habár a legmegfelelőbb út minden adott esetben a kezelt eset természetétől és súlyosságától, és az alkalmazott konkrét 6MNA prodrug természetétől függ.

Az orális beadásra alkalmas formák elkészíthetők különálló adagolási egységekben, mint kapszulák, ostyák, szögletes tabletták vagy tabletták, amelyek mindegyike a 6MNA prodrug meghatározott mennyiségét tartalmazza; porként vagy granulátumokként; oldatként vagy szuszpenzióként vizes vagy nem vizes folyadékban; vagy olaj a vízben vagy víz az olajban emulzióként. Az ilyen formák a gyógyszerészet bármelyik alkalmas módszerével elkészíthetők, amely magába foglalja a 6MNA prodrug és az alkalmas hordozó (amely tartalmazhat egy vagy több kiegészítő anyagot, mint azt fentebb említettük) egyesítésének lépését. A találmány szerinti formákat általában a 6MNA prodrug és a folyadék vagy a finoman elosztatott szilárd hordozó vagy mindkettő egyenletes és bensőséges összekeverésével készítjük, és azután, szükség esetén, a kapcsolt keveréket megformázzuk. Például a tablettát a 6MNA prodrugot tartalmazó por vagy granulátum préselésével vagy sajtolásával készíthetjük, adott esetben egy vagy több kiegészítő alkotórésszel. A préselt tablettákat egy megfelelő gépben készíthetjük préseléssel, a szabadon folyó formában levő vegyületet, például port vagy granulátumot adott esetben kötőanyaggal, síkosítóval, inert hígítóval, és/vagy felületaktív/diszpergálószer(ekkel) keverjük. A sajtolott tablettákat alkalmas készülékben sajtolással készíthetjük, a por alakú vegyületet inert folyékony kötőanyaggal keverve.

A bukkális beadásra (szublingvális) alkalmas formázások közé tartoznak a 6MNA prodrugot ízesített alapban, általában szacharóz vagy akácmézgában vagy tragantmézgában tartalmazó szögletes tabletták és a vegyületet inert alapban, például zselatinban és



glicerinben vagy szacharózban és akácmézgában, tartalmazó pasztillák.

A találmány szerinti parenterális beadásra alkalmas formázások közé tartoznak a 6MNA prodrug steril vizes és nem vizes injekciós oldatai, amelyek elkészítése előnyösen izotoniás a szándékolt recipiens vérével. Ezek a készítmények tartalmazhatnak antioxidánsokat, pufferokat, bakteriosztatikumokat és olyan oldott anyagokat, amelyek a befogadó vérével való izotoniás formázást elősegítik. A vizes és nem vizes steril szuszpenziók tartalmazhatnak szuszpendálószerket és sűrítőszerket. A formázások egységdózis vagy többszörös-dózis alakban készíthetők, például zárt ampullákban és fiolákban, és fagyasztva-száritott (liofilizált) körülmények között tárolhatók, amelyek csak steril folyékonyhordozó, például sóoldat vagy injekciós minőségű víz hozzáadását igénylik közvetlenül alkalmazás előtt. A receptre készült injekciós oldatok és szuszpenziók az előzőekben leírt steril porokból, granulátumokból és tablettákból készíthetők. Például a találmány egyik megvalósításában az (I) képletű vegyületet vagy annak sóját tartalmazó befecskendezhető, stabil, steril készítményt egységdózis formában, zárt tartályban biztosít. A liofilizátum formában biztosított vegyület vagy só egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval az alanyba való beinjekciózásra alkalmas folyékony készítmény azonnali előkészítésére alkalmas. Az egységdózis jellemzően körülbelül 10 mg - 10 g vegyületet vagy sót tartalmaz. Amikor a vegyület vagy só alapján véve vízzoldhatatlan, elegendő mennyiségű fiziológiailag elfogadható emulgeálószer alkalmazható elegendő mennyiségben ahhoz,



hogy a vegyületet vagy sóit a vizes hordozóban emulgeáljuk. Az egyik ilyen alkalmazható emulgeálószer a foszfatidil-kolin.

A rektális beadásra alkalmas formák előnyösen egységdózis végbélkúpok formájában készíthetők. Ezeket a 6MNA prodrug egy vagy több szokásos szilárd hordozóval, például kakaóvajjal való összekeverésével, és azután a kapott keverék formázásával készíthetjük.

A bőrön helyi alkalmazásra alkalmas formák előnyösen kenőcs, krém, borogató szer, paszta, gél, spray, aeroszol, vagy olaj formák. Az alkalmazható hordozók közé tartoznak a vazelin, lanolin, polietilénglikol, alkoholok, transzdermális hatásfokozók és két- vagy több ilyen kombinációja.

A transzdermális beadásra alkalmas formák lehetnek különálló tapaszok, amelyek a recipiens epidermiszével hosszú időtartamon keresztül közvetlen kapcsolatban való maradásra alkalmasak. A transzdermális beadásra alkalmas formázások iontoforézissel is bevihetők [lásd például, *Pharmaceutical Research* 3 (6), 318 (1986)], és jellemzően a 6MNA prodrug adott esetben pufferolt vizes oldatának formájában vannak. Az alkalmas formák citrát, vagy bisz/trisz puffert (pH 6) vagy etanol:víz elegyet tartalmaznak, és a hatóanyagot 0,1-0,2 M koncentrációban tartalmazzák.

A találmány oltalmi körébe tartozó bármely 6MNA prodrug terápiásan hatásos dózisa vegyületről vegyületre, páciensről páciensre valamennyire változhat, és olyan tényezőktől függ, mint a páciens kora és körülményei, és a bevitel módjától. Az ilyen dózisok a szakemberek számára ismert szokásos farmakológiai eljárásokkal határozhatók meg.



A találmány oltalmi körébe tartozó bármely specifikus vegyület terápiásan hatásos dózisa, vegyületről vegyületre, páciensről páciensre valamennyire változhat, és függ a páciens korától és körülményeitől, és a bevitel módjától. Általános javaslat, hogy a körülbelül 0,1 - 50 mg/kg dózis bír terápiás hatással, azzal, hogy mindegyik tömegszámítás a 6MNA prodrug tömegén alapul, beleértve a sokat alkalmazó eseteket is. A magasabb szintekhez tartozó toxicitás az intravénás dózist alacsonyabb szintre, például körülbelül 10 mg/kg -ig korlátozhatja, azzal, hogy mindegyik tömegszámítás a hatóanyag tömegén alapul, beleértve a sokat alkalmazó eseteket is. A 10 - 50 mg/kg dózis orális beadásra alkalmazható. A 0,5-5 mg/kg dózis jellemzően intramuszkuláris injekcióként alkalmazható. A kezelés tartama általában naponta egyszer két vagy három héten keresztül vagy addig, amíg az állapotot alapvetően nem tartjuk kézben. A ritkábban beadott kisebb dózisok profilaktikusan alkalmazhatók a fertőzés kiújulásának megelőzésére vagy a kiújulás valószínűségének csökkentésére.

A találmány szerinti vegyületek szintézisének általános reakciólépéseit az 1. és 2. ábrán mutatjuk be, a specifikus szintéziseket a nem korlátozó példákban írjuk le.

1. példa:

(2-Oxo-propil) - [(6-metoxi-2-naftil)-acetát] előállítás

100 ml-es gömblombikban 1 g (4,65 mmol) 6MNA-t 50 ml vízmentes N,N'-dimetil-formamidban feloldunk, és kevertetés közben 1,08 g (10,2 mmol) nátrium-karbonátot adunk hozzá. A reakcióelegyhez 0,407 ml (5,12 mmol) klór-acetont csepegtetünk, és a



kevertetést egy éjszakán keresztül folytatjuk szobahőmérsékleten. Az N,N'-dimetil-formamidot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékhoz 75 ml metilén-dikloridot adunk. A keletkeztetett oldatot 3x100 ml vízzel és 3x100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva csaknem fehér szilárd anyagot kapunk. Etil-acetátból való átkristályosítással csaknem fehér kristályokként 0,729 g kívánt terméket nyerünk.

Kitermelés: 57,6 %.

Olvadáspont: 122-124 °C.

IR (KBr): csúcsok ν = 2939, 1761, 1731, 1642, 1607, 1513, 1490, 1418, 1395, 1348, 1283, 1236, 1200, 1159, 1053, 1029, 917, 864, 811 cm^{-1} -nél.

^1H -NMR (CDCl_3): csúcsok δ = 2,11 (szingulett, 3H); 3,88 (szingulett, 2H); 3,91 (szingulett, 3H); 4,66 (szingulett, 2H); 7,12 (szingulett, 1H); 7,15 (dublett, J = 2,7 Hz, 1H); 7,40 (dublett, J = 1,8; 8,4 Hz, 1H); 7,68 (szingulett, 1H); 7,72 (dublett, J = 3,9 Hz, 2H) ppm-nél.

FABMS (NBA) adat: m/z 272 (M^+).

2. példa:

[2-(2-Nitrooxi-etoxi)-etil]-[(6-metoxi-2-naftil)-acetát] előállítás

Egy 1. számú reakciós lombikban 0,43 g (0,011 mol, 60 %-os olajos szuszpenzió) nátrium-hidridet szuszpendálunk vízmentes N,N'-dimetil-formamidban nitrogén alatt, és 2 g (0,00926 mol) 6MNA 60 ml vízmentes N,N'-dimetil-formamiddal készült oldatát

csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertetjük, és átöntjük a 11,07 g (0,027 mol) (2-bróm-etil)-éter 30 ml N,N'-dimetil-formamiddal készült oldatát tartalmazó 2. számú reakciós lombikba. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül (mintegy 17 óra) kevertetjük nitrogén alatt szobahőmérsékleten, majd egy órán keresztül 40-50 °C -on. Ezután ionmentesített vizet adunk hozzá, és a terméket metilén-dikloriddal többször extraháljuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, rotációs bepárlón betöményítjük. A nyersterméket szilikagél oszlopon etil-acetát:hexán eleggyel kromatografáljuk, és ezután kifejlesztő elegyként dietil-éter:hexán elegyet alkalmazva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, betöményítjük, és az át-kristályosítva 2,52 g tömegű vegyületet IR, NMR mérésekkel elemezzük.

Kitermelés: 74 %.

3. példa:

(Karboxi-metil)-[(6-metoxi-2-naftil)-acetát] előállítása

0,432 ml (4,95 mmol) (bróm-acetil)-bromidot 10 ml vízmentes metilén-dikloridban feloldunk, és 0 °C -ra hűtjük jégfürdőben. Az oldathoz 0,829 ml (5,94 mmol) trietil-amint hozzáadva csapadék képződik. A reakcióelegyhez 0,710 ml (4,95 mmol) (trimetil-szilil)-etanolt csepegtetünk kevertetés közben 0 °C -on. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és további 20 percen keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet választótölcsérbe töltjük, és 1x50 ml 1M sósavval, 1x50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 2x50 ml



nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és barna olajként 0,736 g kívánt észtert kapunk.

Kitermelés: 62,2 %.

Az IR mérés az észterré való átalakulást teljesnek mutatta.

IR (NaCl): csúcsok ν = 2952, 2899, 1739, 1627, 1421, 1407, 1360, 1249, 1169, 1112, 1043, 983, 944, 844 cm^{-1} -nél.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): csúcsok δ = 0,017 (dublett, J = 6,9 Hz, 9H); 0,97 (multiplett, 2H); 3,71 (triplett, J = 8,1 Hz, 2H), 4,24 (triplett, J = 8,1 Hz, 2H).

Egy 50 ml-es gömblombikban feloldunk 0,602 g (2,8 mmol) 6MNA-t 25 ml vízmentes N,N' -dimetil-formamidban, és kevertetés mellett 0,297 g (2,8 mmol) nátrium-karbonátot adunk hozzá. A reakcióelegyhez 0,736 ml (3,08 mmol) fentebb előállított [2-(trimetil-szilil)-etil]-(bróm-acetát)-ot csepegtetünk, és a kevertetést egy éjszakán át folytatjuk szobahőmérsékleten. Az N,N' -dimetil-formamidot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékhoz 60 ml metilén-dikloridot adunk. A keletkezett oldatot 3x60 ml vízzel, és 3x60 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és barna olajként 0,63 g kívánt terméket kapunk.

Kitermelés: 60,3 %.

Az IR mérés az észterré való átalakulást teljesnek mutatta.

IR (NaCl): csúcsok ν = 2951, 2892, 1755, 1672, 1637, 1607, 1507, 1490, 1466, 1413, 1389, 1301, 1218, 1159, 1065, 1042, 936, 894, 847 cm^{-1} -nél.

Egy 50 ml-es gömblombikban feloldunk 0,630 g (2,93 mmol) fentebb elkészített 6MNA észtert 20 ml vízmentes N,N'-dimetil-formamidban, és nitrogén-atmoszféra alatt kevertetjük. A reakcióelegyhez 1,7 ml (5,86 mmol; 1 M tetrahidrofurános oldat) (tetrabutil-ammónium)-fluoridot csepegtetünk 2 perc alatt. A reakcióelegyet még 2 órán keresztül kevertetjük inert atmoszféra alatt. A reakcióelegyhez 15 ml metilén-dikloridot és 10 ml vizet adunk, és a szerves fázist 3x60 ml vízzel, és 3x60 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A keletkezett sötét olajat szilikagéllal töltött oszlopon végzett kromatográfiával tisztítva (etil-acetát:hexán=1:2, majd metanol) rozsdabarna szilárd anyagként 0,117 g kívánt terméket kapunk.

Kitermelés: 25 %.

Olvadáspont: 190-192 °C (boml.).

IR (KBr): csúcsok ν = 3310 (br), 2951, 1725, 1602, 1507, 1495, 1431, 1324, 1277, 1224, 1142, 1030, 965, 900, 853, 818 cm^{-1} -nél.

FABMS (NBA): m/z 274 (M^+).

4. példa:

[(Etoxi-karbonil)-metil]-[(6-metoxi-2-naftil)-acetát] előállítás

Egy 250 ml-es gömblombikban 3,00 g (14 mmol) 6MNA-t feloldunk 100 ml vízmentes N,N'-dimetil-formamidban, és kevertetés közben 1,62 g (15,3 mmol) nátrium-karbonátot adunk hozzá. A reakcióelegyhez 1,7 ml (15,3 mmol) etil-(bróm-acetát)-ot csepegtetünk, és a kevertetést egy éjszakán át folytatjuk szobahőmérsékleten.



Az N,N'-dimetil-formamidot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékhoz 60 ml metilén-dikloridot adunk. A keletkezett oldatot 3x150 ml vízzel, és 3x150 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva törtfehér szilárd anyagot kapunk. Szilikagéllal töltött oszlopon végzett kromatográfiás tisztítással (etil-acetát:hexán=1:2) törtfehér szilárd anyagként 3,32 g kívánt terméket kapunk.

Kitermelés: 78,9 %.

Olvadáspont: 38-40 °C.

IR (KBr): csúcsok ν = 2956, 1749, 1637, 1607, 1500, 1484, 1378, 1266, 1236, 1159, 1059, 1024, 953, 912, 853, 811 cm^{-1} -nél.

Az ^1H -NMR spektrum adatai (deutero-kloroform): csúcsok δ = 1,23 (triplett, J = 7,2 Hz, 3H); 3,87 (szingulett, 2H); 3,91 (szingulett, 3H); 4,19 (multiplett, 2H); 4,63 (szingulett, 2H); 7,11 (szingulett, 1H); 7,15 (dublett, J = 2,7 Hz, 1H); 7,40 (dublett, J = 1,8; 8,4 Hz, 1H); 7,68 (szingulett, 1H); 7,71 (dublett, J = 4,5 Hz, 2H) ppm-nél.

FABMS (NBA): m/z 302 (M^+).

Az 1 - 3. táblázatokban a patkány végtagödéma és hidrolízis adatok láthatók.

1. táblázat

Patkány végtagödéma eredmények

Vegyület	Dózis (mg/kg)	% Gátlás	ED ₅₀ (mg/kg)
Nabumeton	79,0	60	35,9
6-MNA	75,0	45	
Indometacin	10,0	51	
1. példa	94,3	65	33,9
2. példa	121,0	57	
3. példa	94,9	58	
4. példa	121,0	38	

2. táblázat

Kémiai hidrolízis

	pH 3	pH 7,4	pH 8
1. példa	> 25 óra	22 óra	7 óra
2. példa	> 300 óra	~ 280 óra	~ 280 óra
4. példa	3 órán át stabilis		

3. táblázat

In vitro hidrolízis a patkány plazmában

	pH 3
1. példa	21 % -os konverzió 6-MNA -vá 2 óra alatt
2. példa	T 1/2 > 5 perc

5. példa:

(3-Nitrooxi-2-oxo-propil)-[(6-metoxi-2-naftil)-acetát] előállítás

Egy 1. számú reakciós lombikban 0,43 g (0,011 mol; 60 %-os olajos szuszpenzió) nátrium-hidridet szuszpendálunk vízmentes N,N'-dimetil-formamidban nitrogén alatt, és 2 g (0,00926 mol) 6MNA-t csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán keresztül kevertetjük, és átöntjük a 7,9 g (0,0379 mol) dibrom-aceton N,N'-dimetil-formamidos oldatát tartalmazó 2. számú reakciós lombikba. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül (~ 17 óra) kevertetjük, és vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőrizzük. Ezután ionmentesített vizet adunk hozzá, és a terméket metilén-dikloriddal többször extraháljuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A nyersterméket szilikagél oszlopon, etil-acetát:hexán eleggyel és ezután kifejlesztő oldószerként dietil-éter:hexán elegyet alkalmazva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, betöményítjük, átkristályosítjuk, és a vegyületet MS méréssel elemezzük. A vegyület egy brómatomot tartalmaz; ezért az M+2 csúcs közel azonos intenzitású a molekulaionnal (a ^{81}Br izotópot tartalmazó molekulaion jelenléte miatt).

MS adatok: 350,8 és 352,8.

1,71 mg (0,203 mmol) vegyületet 15 ml acetonitrilben feloldunk, és 79,5 mg (0,468 mmol) ezüst-nitrát 2 ml acetonitrillel készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet sötétben kevertetjük 80 °C-on, és ezután leszűrjük. A kapott oldatból az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a kapott maradékhoz metilén-dikloridot adunk. Ezután a csapadékot leszűrjük, és a me-

tilén-dikloridos fázist betöményítjük, dietil-éter:hexán elegyét alkalmazva szilikagél oszlopon átengedjük, és ezután átkristályosítjuk, hexánnal mossuk, és vákuumban szárítva nyerjük a végterméket.

A végterméket IR, MS, NMR elemi mérésekkel azonosítottuk.

6. példa:

[2-(2-Metoxi-etoxi)-etil]-[(6-metoxi-2-naftil)-acetát] előállítás

Egy 10 ml-es gömblombikban 1,00 g (4,63 mmol) 6MNA-t 7 ml oxalil-kloridban szuszpendálunk, és a reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, amíg a 6MNA feloldódik. Az oxalil-klorid vákuumdesztillációval való eltávolítása piros szilárd anyagként 2,18 g 6MNA-savkloridot eredményez.

Kitermelés: 100 %.

Az IR savkloriddá való teljes átalakulást mutatott.

IR (KBr): csúcsok $\nu = 3061, 3020, 2949, 2901, 2831, 1800, 1605, 1493, 1393, 1275, 1234, 1128, 1028, 951, 869 \text{ cm}^{-1}$ -nél.

Olvadáspont: 80-82 °C.

1,22 g (10,2 mmol) dietilén-glikol-monometil-étert oldunk 20 ml vízmentes metilén-dikloridban, és 0,407 g (10,2 mmol, 60 % ásványi olajban) nátrium-hidrid 10 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült szuszpenziójához csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és két óra alatt 1,08 g (4,63 mmol) 6MNA-savklorid 50 ml vízmentes metilén-dikloriddal készült oldatát adjuk hozzá kevertetés közben. A kapott reakcióelegyet egy éjszakán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten. A



reakcióelegyet áttöltjük egy választótölcsérbe, és 2x100 ml vízzel és 2x100 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva narancsszínű olajat kapunk. Kromatográfiás tisztítással [szilikagél: etil-acetát:hexán (2:1)] 1,11 g kívánt terméket kapunk olajként.

Kitermelés: 69,3 %.

IR (NaCl): csúcsok ν = 2939, 2892, 1737, 1636, 1607, 1483, 1454, 1389, 1224, 1035, 858 cm^{-1} -nél.

FABMS (NBA): m/z 318 (M+H)⁺.

7. példa:

(2-Metoxi-fenil)-[(6-metoxi-2-naftil)-acetát] előállítása

Egy 10 ml-es gömblombikban 1,50 g (6,94 mmol) 6MNA-t szuszpendálunk 7 ml oxálsav-kloridban, és a reakcióelegyet 3 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, amíg a 6MNA feloldódik. Az oxalil-klorid vákuumdesztillációval való eltávolítása piros szilárd anyagként 1,63 g 6MNA-savkloridot eredményez.

Kitermelés: 100 %.

Az IR savkloriddá való teljes átalakulást mutatott.

IR (KBr): csúcsok ν = 3061, 3020, 2949, 2901, 2831, 1800, 1605, 1493, 1393, 1275, 1234, 1128, 1028, 951, 869 cm^{-1} -nél.

Olvadáspont: 80-82 °C.

0,84 ml (7,64 mmol) guajakolt oldunk 30 ml vízmentes N,N'-dimetil-formamidban, és 0,304 g (7,64 mmol; 60 % ásványi olajos szuszpenzió) nátrium-hidrid 10 ml vízmentes N,N'-dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához csepegtetjük. A reakció-



elegyhez 1,5 óra alatt hozzáadjuk 1,63 g (7,64 mmol) 6MNA-sav-klorid 10 ml vízmentes N,N'-dimetil-formamiddal készült oldatát kevertetés közben szobahőmérsékleten. A keletkezett reakcióelegyet egy éjszakán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten. Az N,N'-dimetil-formamidot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékhoz 50 ml metilén-dikloridot adunk. A keletkezett oldatot 2x50 ml vízzel és 2x50 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva sötét olajat kapunk. Kromatográfiás tisztítással [szilikagél, etil-acetát:hexán (2:1)] 0,8 g kívánt terméket kapunk olajként, amelyet dietil-éter hozzáadásával megszilárdítunk.

Kitermelés: 35,8 %.

Olvadáspont: 90,5-92,5 °C.

IR (KBr): csúcsok ν = 3060, 2966, 2936, 2836, 1757, 1609, 1506, 1463, 1392, 1311, 1267, 1224, 1115, 1028, 952, 854 cm^{-1} -nél.

FABMS (NBA): m/z 322 ($M+H$)⁺.

8. példa:

N-(2-Metoxi-etil)-2-(6-metoxi-2-naftil)-acetamid előállítása

1,5 g (6,8 mmol) 6MNA-savkloridot és (2-metoxi-etil)-amint oldunk 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban. Ezután trietil-amint adunk az oldathoz, és azonnal csapadék válik ki. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A nyers reakcióelegyet 50 ml metilén-dikloridban feloldjuk, 50 ml vízzel, 2x40 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 50 ml víz-



zel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és szárazra pároljuk. A nyersterméket ezután metilén-diklorid:hexán elegyéből átkristályosítva 0,853 g rozsdabarna kristályokat nyerünk.

Kitermelés: 48 %.

Olvadáspont: 129 °C.

IR (NaCl): csúcsok ν = 3237 (br), 3065, 2886, 1633, 1613, 1575, 1493, 1460, 1394, 1275, 1229, 1129, 857, 811 cm^{-1} -nél.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): csúcsok δ = 3,26 (szingulett, 3H); 3,97 (multiplett, 4H); 3,70 (szingulett, 2H); 3,93 (szingulett, 3H); 7,14 (multiplett, 2H); 7,18 (dublett, J = 2,4 Hz, 1H); 7,34 (dublett, J = 2,4 8,7 Hz, 1H); 7,69 (multiplett, 3H) ppm-nél.

FABMS (NBA): m/z 274 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

9. példa:

Metil-[[2-(6-metoxi-2-naftil)-acetamino]-acetát] előállítása

Egy 10 ml-es gömblombikban 1,08 g (5,02 mmol) 6MNA-t szuszpendálunk 7 ml tionil-kloridban, és a reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, amíg a 6MNA feloldódik. A szulfinil-klorid vákuumdesztillációval való eltávolítása piros szilárd anyagként 1,18 g savkloridot eredményez.

Kitermelés: 100 %.

Az IR savkloriddá való teljes átalakulást mutatott.

IR (KBr): csúcsok ν = 3061, 3020, 2949, 2901, 2831, 1800, 1605, 1493, 1393, 1275, 1234, 1128, 1028, 951, 869 cm^{-1} -nél.

Olvadáspont: 80-82 °C.

1,18 g (5,02 mmol) 6MNA-savkloridot oldunk 20 ml vízmentes N,N'-dimetil-formamidban, és kevertetés közben 0,633 g (5,04



mmol) glicin-metil-észter-hidroklorid és 1,55 ml (11,1 mmol) trietil-amin 10 ml vízmentes N,N'-dimetil-formamiddal készült oldatához csepegtetjük. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten nitrogén atmoszférában. Az N,N'-dimetil-formamidot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékhoz 40 ml metilén-dikloridot adunk. A keletkezett oldatot 3x60 ml vízzel és 3x60 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítva barna szilárd anyagot kapunk. Kromatográfiás tisztítással (szilikagél; etil-acetát) törtfehér szilárd anyagként 0,441 g kívánt terméket kapunk.

Kitermelés: 30,6 %.

Olvadáspont: 118-120 °C.

IR (KBr): csúcsok ν = 3222, 3062, 2951, 1739, 1640, 1573, 1441, 1381, 1266, 1215, 1171, 1043, 997, 894, 853 cm^{-1} -nél.

FABMS (NBA): m/z 288 (M)⁺.

10. példa:

2-(6-Metoxi-2-naftil)-acetamid előállítása

Egy 10 ml-es gömblombikban 1,84 g (8,56 mmol) 6MNA-t szuszpendálunk 7 ml oxálsav-kloridban, és a reakcióelegyet 3 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, amíg a 6MNA feloldódik. Az oxalil-klorid vákuumdesztillációval való eltávolítása piros szilárd anyagként 2 g 6MNA-savkloridot eredményez.

Kitermelés: 100 %.

Az IR savkloriddá való teljes átalakulást mutatott.

IR (KBr): csúcsok ν = 3061, 3020, 2949, 2901, 2831, 1800,



1605, 1493, 1393, 1275, 1234, 1128, 1028, 951, 869 cm^{-1} -nél.

Olvadáspont: 80-82 °C.

2 g (8,56 mmol) 6MNA-savkloridot oldunk 20 ml vízmentes N,N'-dimetil-formamidban, és jégfürdőben 0 °C -ra hűtjük. A savklorid oldatához 34,2 ml (17,1 mmol; 0,5 M dioxános oldat) ammóniát csepegtetünk kevertetés közben. A reakció hőmérsékletét 0 °C-on tartjuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és a kevertetést egy éjszakán keresztül folytatjuk. 20 ml víz és 20 ml etil-acetát hozzáadása után csapadék képződik. A szilárd anyagot szűréssel kinyerjük, és az etanolból való átkristályosítás rozsdabarna szilárd anyagként 1,20 g kívánt terméket eredményez.

Kitermelés: 65,4 %.

Olvadáspont: 234-236 °C.

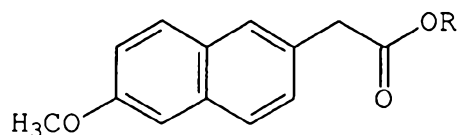
IR (KBr): csúcsok ν = 3364, 3171, 1640, 1490, 1414, 1235, 1162, 1030, 857 cm^{-1} -nél.

FABMS (NBA) adat: m/z 216 (M+H)⁺.

Az előbbiek a találmányt szemléltetik, és nem értelmezhetők annak korlátozásaiként. A találmányt az itt következő igénypontok értelmezik, magukba foglalva az igénypontokkal egyenértékű megfogalmazásokat is.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmény gyulladás kezelésére emberben, amely egy



általános képletű vegyület - amely képletben

R jelentése $(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_m(\text{CHOH})_r(\text{CHOH})_s$ általános képletű csoport az (R) és (S) enantiomerek vagy ezek keveréke formájában; és CHCOR' általános képletű csoportok közül választott, amely csoportokban

m értéke 2 és 4 közötti egész szám;

n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám; és

r és s értéke 1 és 2 közötti egész szám; és

R' jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, $(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_n$, és $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p$ általános képletű csoportok közül választott -

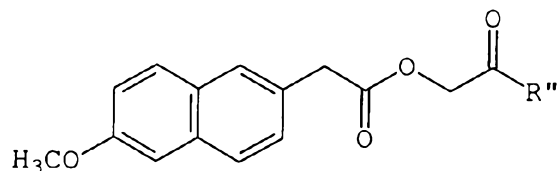
gyógyászatiilag hatásos mennyiségét tartalmazza.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben R jelentése a metoxi-etil-, 2-(2-metoxi-etoxi)-etil- és 2,3-dihidroxipropil-csoportok közül választott csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben R jelentése a 2-oxopropil-, 2-oxo-3-(2-metoxi-etoxi)propil-, és 2-oxo-3-metoxipropil-csoportok közül választott csoport.

4. Gyógyszerkészítmény gyulladás kezelésére emberben,

amely egy



általános képletű vegyület - amely képletben

R'' jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n$,
 $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{ONO}_2$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n$,
 $(\text{CH}_2)_n(\text{OC}_2\text{H}_4)_m\text{ONO}_2$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_n$,
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_m\text{ONO}_2$, $\text{NHO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$, és
 $\text{NH}(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$ általános képletű csoportok közül választott,
 amely csoportokban

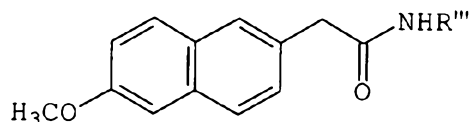
m értéke 2 és 4 közötti egész szám;

n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám -

gyógyászatiilag hatásos mennyiségét tartalmazza.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben
 R'' jelentése a 2-oxo-propil-, 2-oxo-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-
 -etoxi]-propil- és 2-oxo-3-metoxi-propil-csoportok közül választott csoport.

6. Gyógyszerkészítmény gyulladás kezelésére emberben,
 amely egy



általános képletű vegyület - amely képletben

R''' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p$,
 $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{ONO}_2$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ és $(\text{CH}_2)_m\text{NHO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$

általános képletű csoportok közül választott, amely csoportokban

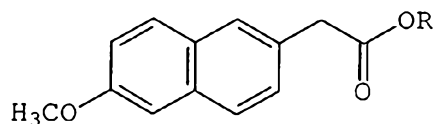
m értéke 2 és 4 közötti egész szám;

n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám –

gyógyászatiilag hatásos mennyiségét tartalmazza.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben R''' jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

8. Gyógyszerkészítmény gyulladás kezelésére emberben, amely egy

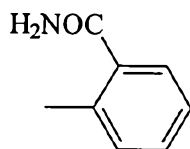
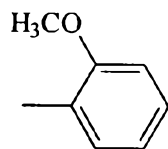
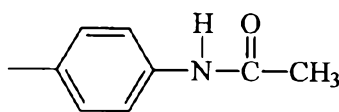


általános képletű vegyület – amely képletben

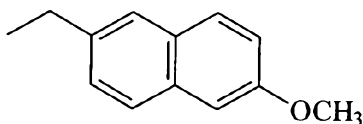
R jelentése terápiás szerkezeti rész –

gyógyászatiilag hatásos mennyiségét tartalmazza.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben R jelentése a

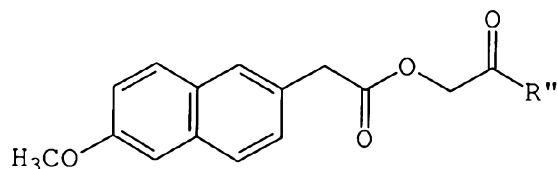


és



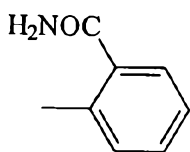
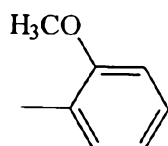
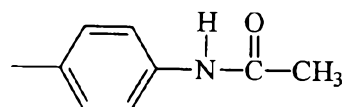
képletű csoportok közül választott.

10. Gyógyszerkészítmény gyulladás kezelésére emberben, amely egy

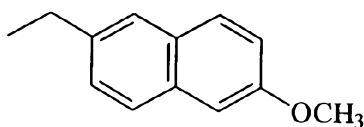


általános képletű vegyület - amely képletben R'' jelentése terápiás szerkezeti rész - gyógyászatiilag hatásos mennyiségét tartalmazza.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben R'' jelentése a

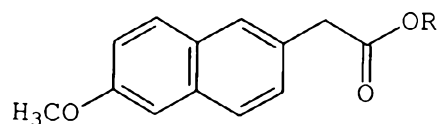


és



képletű csoportok közül választott.

12. Eljárás gyulladás kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ezt igénylő egyénnek egy



általános képletű vegyület - amely képletben

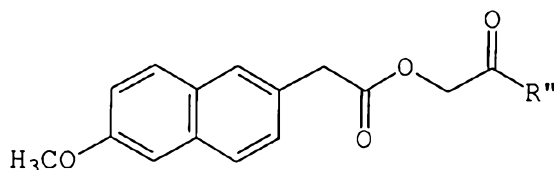
R jelentése $(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_n$,
 $(\text{CH}_2)_m(\text{CHOH})_r(\text{CHOH})_s$ az (R) és (S) enantiomerek vagy ezek ke-
 veréke formájában; és CHCOR' általános képletű csoportok
 közül választott, amely csoportokban
 m értéke 2 és 4 közötti egész szám;
 n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám; és
 r és s értéke 1 és 2 közötti egész szám; és
 R' jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 $(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_n$, és $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p$ csoportok kö-
 zül választott -

gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adjuk be.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
 hogy olyan vegyületet adunk be, amelyben R jelentése a 2-
 -metoxi-etil-, 2-(2-metoxi-etoxi)-etil- és 2,3-dihidroxi-propil-
 -csoportok közül választott csoport.

14. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
 hogy olyan vegyületet adunk be, amelyben R jelentése a 2-oxo-
 -propil-, 2-oxo-3-(2-metoxi-etiloxi)-propil- és 2-oxo-3-metoxi-
 -propil-csoportok közül választott csoport.

15. Eljárás gyulladás kezelésére, azzal jellemezve, hogy
 egy ezt igénylő egyénnek egy



általános képletű vegyület - amely képletben

R'' jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n$,
 $\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{ONO}_2$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n$,
 $(\text{CH}_2)_n(\text{OC}_2\text{H}_4)_m\text{ONO}_2$, $(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_n$,
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_m\text{ONO}_2$, $\text{NHO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$ és
 $\text{NH}(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{OCH}_3$ általános képletű csoportok közül választott,
 amely csoportokban

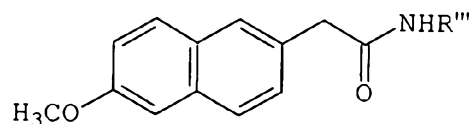
m értéke 2 és 4 közötti egész szám;

n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám –

gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adjuk be.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet adunk be, amelyben R'' jelentése a 2-oxo-propil-, 2-oxo-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-propil- és 2-oxo-3-metoxi-propil-csoportok közül választott csoport.

17. Eljárás gyulladás kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ezt igénylő egyénnek egy



általános képletű vegyület – amely képletben

R''' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p$,
 $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_n\text{ONO}_2$, $(\text{CH}_2)_m(\text{OC}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ és $(\text{CH}_2)_m\text{NHO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$
 általános képletű csoportok közül választott, amely csoportokban

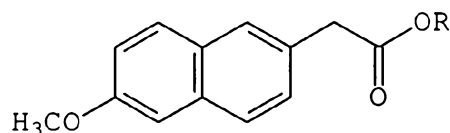
m értéke 2 és 4 közötti egész szám;

n és p értéke 1 és 4 közötti egész szám –

gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adjuk be.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet adunk be, amelyben R''' jelentése hidrogén-atom vagy metilcsoport.

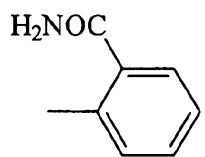
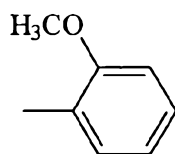
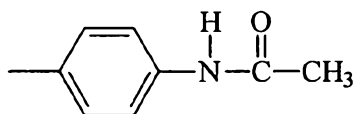
19. Eljárás gyulladás kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ezt igénylő egyénnek egy



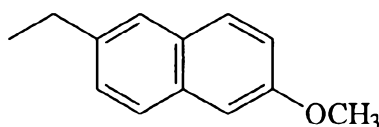
általános képletű vegyület - amely képletben

R jelentése terápiás szerkezeti rész -
gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adjuk be.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet adunk be, amelyben R jelentése a

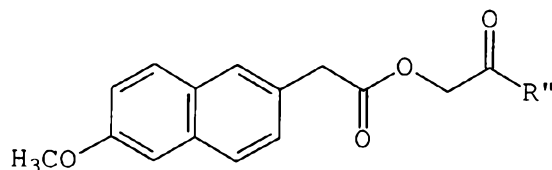


és



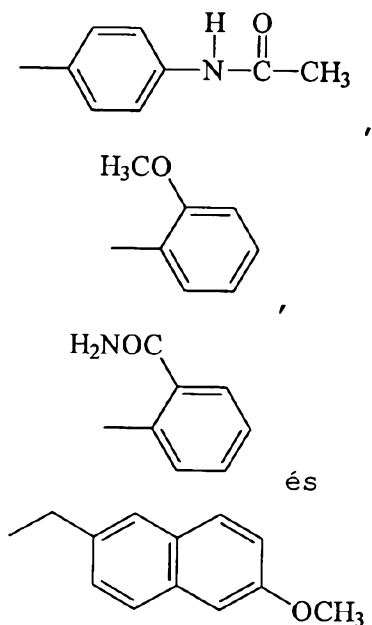
képletű csoportok közül választott.

21. Eljárás gyulladás kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ezt igénylő egyénnek egy



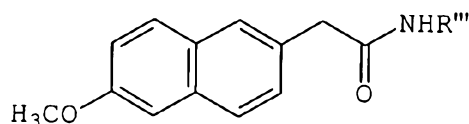
általános képletű vegyület - amely képletben
 R'' jelentése terápiás szerkezeti rész -
 gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adjuk be.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
 hogy olyan vegyületet adunk be, amelyben R'' jelentése a



képletű csoportok közül választott.

23. Eljárás gyulladás kezelésére, azzal jellemezve, hogy
 egy ezt igénylő egyénnek egy



általános képletű vegyület - amely képletben
 R''' jelentése terápiás szerkezeti rész -
 gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adjuk be.

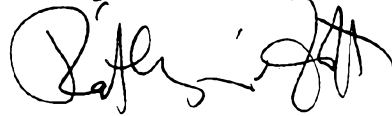
24. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületet adunk be, amelyben R''' jelentése hidrogén-atom vagy metilcsoport.

2 oldal ragaszt

2002. 11. 15

TK

A meghatalmazott:



Ráthonyi Zoltán
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

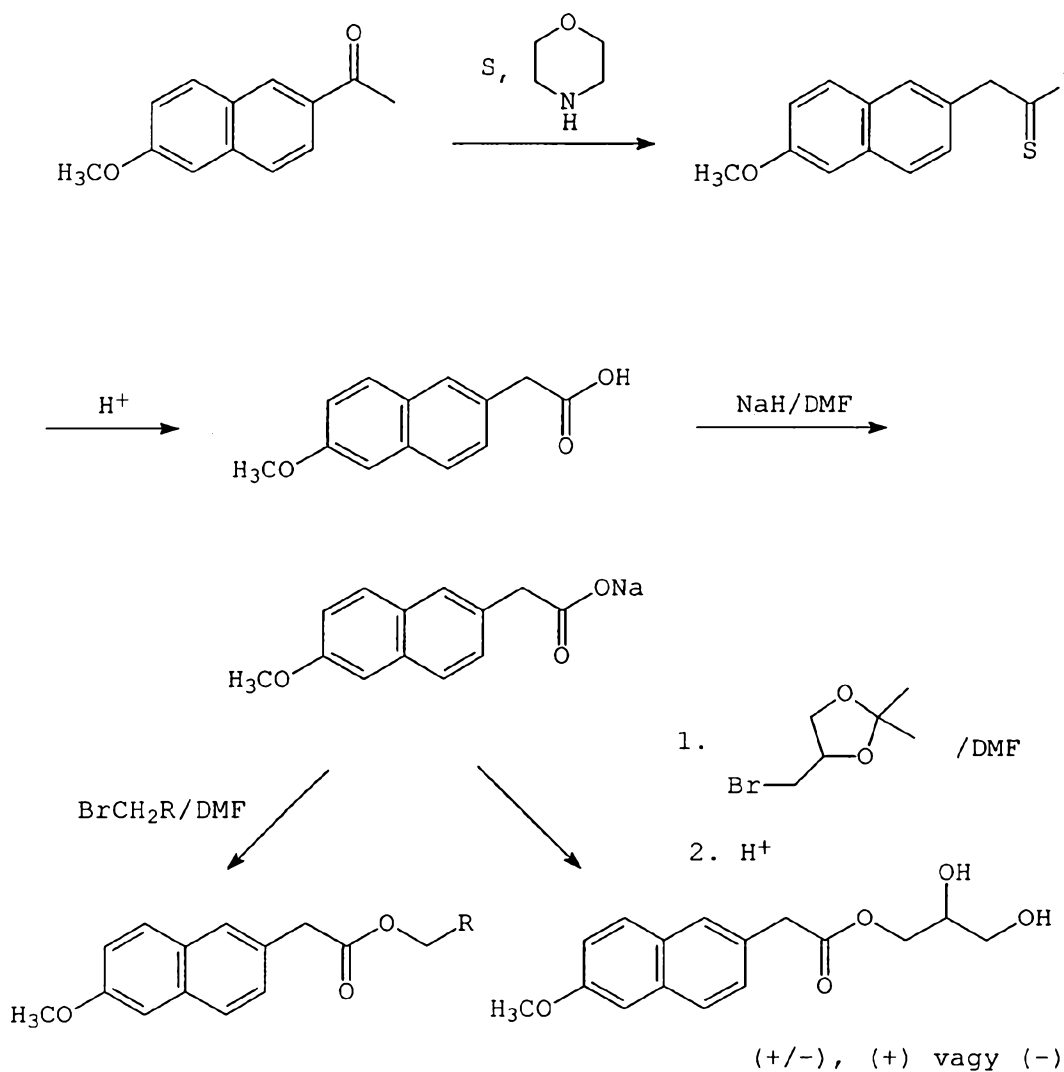
P02 03321

350000
74.669/RA2

A2

1/2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



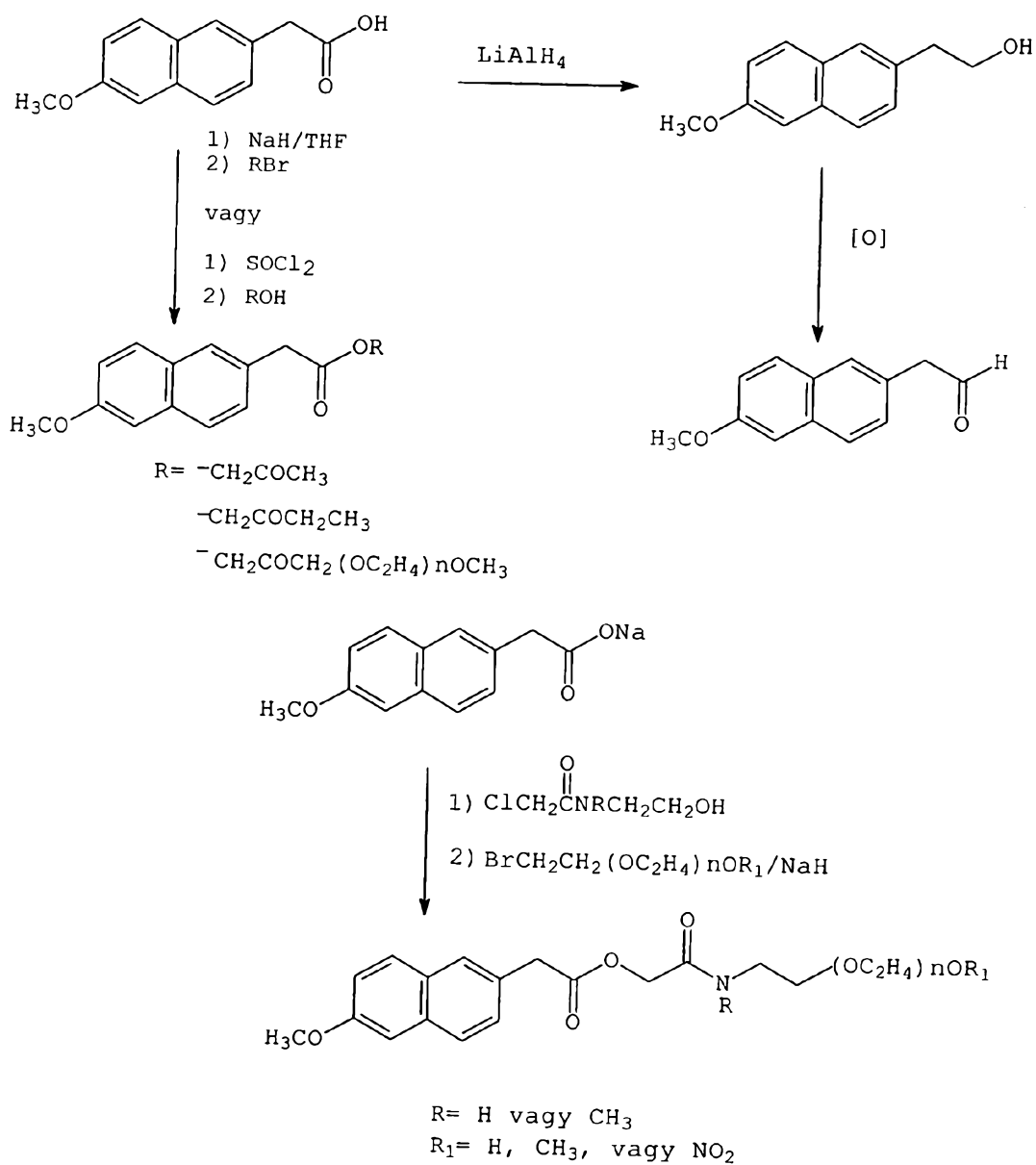
1. ábra

P02 03321

74.669/RAZ

2/2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



2. ábra