(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)

194 796 B

Nemzetközi osztályjelzet:
(51) Int. Cl.[4]:

C 07 C 35/36
C 07 D 307/38
C 07 D 333/06
C 07 D 207/32
C 07 D 213/24
A 61 K 31/05

(21) 1892/86 (22) A bejelentés napja: 86. 05. 07.
A bejelentés elsőbbsége:
(33) US
(32) 85. 05. 08., 86. 03. 19.
(31) (731 791), (839 912)

(41) (42) Közzététel napja: 87. 11. 30.
(45) A leírás megjelent: 89. 02. 28.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)
BATT Douglas,
Wilmington, Delaware, US

Szabadalmas: (73)
E. I. Du Pont de Nemours and Co.
Wilmington, Delaware, US

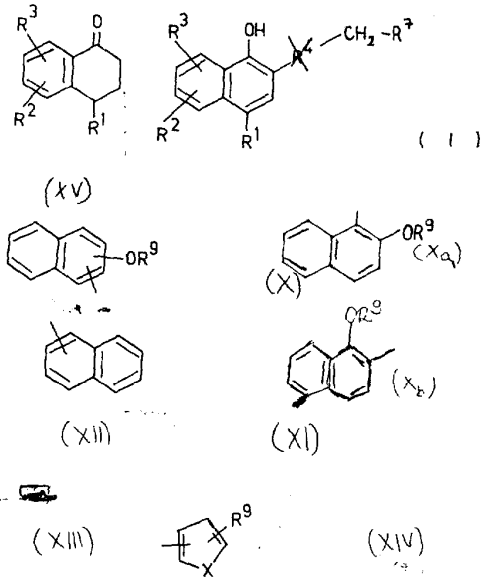
(54) ÚJ ELJÁRÁS RÉSZBEN ÚJ 2-SZUBSZTITUÁLT 1-NAFTOLOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás a részben új (I) általános képletű 2-szubsztituált 1-naftolok előállítására (XV) általános képletű tetralont R^7CHO általános képletű aldehiddel reagáltatva terc-butanolban kálium-terc-butilát jelenlétében. A képletekben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
R^2 hidrogénatomot vagy metil- vagy metoxicsoportot jelent;
R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
R^7 jelentése (X), (XI), (XII), (XIII) vagy (XIV) általános képletű csoport, és a legutóbbiban X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-NR^{10}$ általános képletű csoport;
R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;
R^{14} jelentése hidrogén-, klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom vagy alkil-, fenoxi-, benziloxi-, $-OR^9$, $-OCH_2-COOR^9$, trifluor-metil-, $-N(CH_3)_2$ vagy $-SR^9$ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy R^9 jelentése hidrogénatomtól eltérő;
R^{15} és R^{16} egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-vagy klóratomot vagy benziloxi- vagy $-OR^9$ általános képletű csoportot jelentenek, azzal a megkötéssel, hogy ha R^{14}, R^{15} és R^{16} jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor jelentésük azonos és az R^{15} és R^{16} jelentésénél megadottakkal egyező.

A találmány szerinti vegyületek lipoxigenáz-inhitor hatásúak.



A találmány tárgya új eljárás részben új 2-szubsztituált 1-naftolok előállítására.

A 3 998 966 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból gyulladásgátló, fájdalomcsillapító, lázcsillapító és viszketés elleni hatású, 6-szubsztituált 2-naftil-ecetsav-származékok váltak ismertté.

A 3 969 415 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban gyulladásgátló hatású 1-(2-naftil)-2,3-butándién-1-olokat ismertetnek. Ezek (III) általános képletében R jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio- vagy difluor-metoxicsoport, R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R^2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, míg R^3 és R^4 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, azzal a megkötéssel, hogy R^3 és R^4 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatom, ha R^2 metilcsoportot jelent.

A 4 442 392 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból gyulladásgátló hatású naftilvegyületek ismertek. Ezek (IV) általános képletében R^1 jelentése klóratom vagy metoxicsoport és R^2 jelentése metil-, etil-, benzil-, 2-metoxi-etil-, fenil-, 4-metoxi-fenil- vagy amino-metilcsoport.

A 0082005 számú, 1982. december 13-án benyújtott és azóta nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben gyulladásgátló hatású naftoxi-alkil-aminokat ismertetnek. Ezek (V) általános képletében Y jelentése halogénatom vagy alkil- vagy alkoxicsoport, a értéke 0 vagy 1, b értéke 2 és 12 közötti egész szám, azzal a megkötéssel, hogy ha b értéke 2 vagy 3, a értéke 0-tól eltérő, és X jelentése -OH, $-OR^1$ $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1)_2$, $-N(R^1)CH_2CH_2OH$ vagy $-NHCONHR^2$ általános képletű csoport, és az utóbbiakban R^1 jelentése alkil- vagy fenilcsoport vagy az $-N(R^1)_2$ általános képletű csoportban a két R^1 együtt alkilén csoportot alkot, és R^2 jelentése cikloalkil- vagy fenilcsoport.

A 0036502 számú, 1981. február 25-én benyújtott és azóta nyilvánosságra jutott európai szabadalmi bejelentésben a (VI) általános képletű naftokinonokat - a képletben R jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil- vagy terc-butilcsoport - ismertetik. Ezek a vegyületek a leírás szerint prosztaglandin-szintetáz inhibitorok és így felhasználhatók allergia, valamint anafilaktikus sokk kezelésére.

A 0127726 számú, 1984. január 27-én benyújtott és azóta nyilvánosságra jutott európai szabadalmi bejelentésben aromás hidroxámsav-származékokat ismertetnek, mint az asztma kezelésére alkalmas 5-lipoxigenáz inhibitorokat. Ezek közé a vegyületek közé tartozik a (VII) képletű vegyület is.

A 2 055 097 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban kinonszármazékokat írnak le mint az asztma kezelésére alkalmas hörgőtágítókat. Ezek (VIII) általános képletében a-b telített kötést vagy kettőskötést jelent, mindegyik R egymástól függetlenül metil- vagy metoxicsoportot jelent vagy a kettő együtt -CH = CH-CH = CH- csoportot alkot; n értéke 0 és 9 közötti egész szám; R^2 jelentése hidrogénatom, ha a-b jelentése kettőskötés; ha a-b kettőskötést jelent vagy ha R^2 hidroxilcsoportot jelent, akkor R^1 jelentése karboxil-, $-(CH_2)_mOH$ vagy $-(CH_2)_m-C(OH)(CH_3)_2$ csoport, és ha a-b telített kötést jelent és R^2 jelentése hidrogénatom, akkor R^1 jelentése hidroxi-metil- vagy-$(CH_2)_m-C(OH)(CH_3)_2$ csoport, és m értéke 1, 2 vagy 3.

Xi., G. és munkatársai a Yaoxue Zuebao, *15.* 548 (1980) szakirodalmi helyen a (IX) általános képletű, antiasztmatikus hatású kinonok - a képletben n értéke 4 és 8 közötti egész szám - előállítását írják le. Köztitermékként számos különböző alkil-naftolokról tesznek említést.

Számos szakirodalmi helyen, például Nakadate, T. és munkatársai a Gann., *75.* 214 (1984); Van Wauwe, J. és Goossens, J. a Prostaglandins, *26.* 725 (1983); és Panganamala, R. V. és munkatársai a Prostaglandins, *14.* 261 (1977) szakirodalmi helyen ismertetik, hogy az 1-naftol lipoxigenáz-inhibitor.

Shiraishi, M. és Tereo, S. a J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 1591 (1983) szakirodalmi helyen az 5-lipoxigenázt inhibitáló, etilénszerűen vagy acetilénszerűen telítetlen kinonokat ismertetnek.

Számos szakirodalmi helyen említik a 2-alkil-1-naftolokat mint más vegyületek előállításának köztitermékeit. Példaképpen a következő publikációkra utalhatunk: Narasimhan, N. S. és Mali, R. S.: Tetrahedron, *31.* 1005 (1975); Newman és munkatársai: J. Org. Chem., *43.* 524 (1978); Miller, B. és Lin, W.: J. Org. Chem., *43.* 4441 (1978); Parker, K. A. és Kallmerton, J. L.: Tetrahedron Letters, *14.* 1197 (1979); Cameron, D. W. és munkatársai: Aust. J. Chem., *35.* 1481 (1982); Barua, P. és munkatársai: Chem. Ind. *303.* (1984); Kometani, T. és munkatársai: J. Org. Chem., *48.* 2630 (1983); Zhong, T. és Huang, M.: Hua Hseuh Hseuh Pao, 39. 229 (1981); Pac, C. és munkatársai: Synthesis, 589 (1978); Akhtar, I. A. és McCullough, J. J.: J. Org. Chem., *46.* 1447 (1981); Alonso Cermona, R. és munkatársai: An. Quim., Ser. C., *78.* 9 (1982); Andreeva, I. M. és munkatársai: Khim. Geterotsikl. Soedin. *2.* 181 (1983); Berney, D. és Schuh, K.: Helv. Chim. Acta, *62.* 1268 (1979); Starkov, S. P.:Izv. vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol. *20.* 1099 (1977); Saidi, M. R.: Indian J. Chem., 474 (1982); Oblasova, L. Z. és Kharlampovich, G. D.: Khim. Pro-St. (Moscow), *10.* 776 (1977); Sher, F. T. és Berchtold, G. A.: J. Org. Chem., *42.* 2569 (1977); Mully, M. és munkatársai: Helv. Chim. Acta, *58.* 610 (1975); Kasturi, T. R. és Sivaramakrishnan, R.: Proc. Indian Acad. Sci., *86.* 309 (1977) és a 7010339 számú japán szabadalmi leírás.

Különböző szakirodalmi publikációkból, például Miller, B. és Lin, W. által a J. Org. Chem., *44.* 887 (1979) vagy Aizenshtat, Z. és munkatársai által a J. Org. Chem., *42.* 2386 (1977) szakirodalmi helyen ismertetettekből jól ismert a 2-benzil-1-naftol mint vegyület.

Előállítását ebben a cikkben a 2388. oldalon ismertetik. A (8) képletű benzilidén-tetralont előállítják tetralonból és benzaldehidből, majd IrCl(CO) (P fenil$_3$)$_2$ jelenlétében a (11) képletű 2-benzil-1-naftollá izomerizálják. A módszer igen kis hozamú, a katalizátora nehezen hozzáférhető.

Felismertük, hogy az (I) általános képletű, 2-szubsztituált naftolok - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^2 hidrogénatomot vagy metil- vagy metoxicsoportot jelent;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^7 jelentése (X), (XI), (XII), (XIII) vagy (XIV) általános képletű csoport, és a legutóbbiban X je-

lentése oxigén- vagy kénatom vagy $-NR^{10}$ általános képletű csoport;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R^{14} jelentése hidrogén-, klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, fenoxi-, benziloxi-, $-OR^9$, $-OCH_2-COOR^9$, trifluor-metil-, $-N(CH_3)_2$ vagy $-SR^9$ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy R^9 jelentése hidrogénatomtól eltérő;

R^{15} és R^{16} egymástól függetlenül hidrogén-, fluor- vagy klóratomot vagy benziloxi- vagy $-OR^9$ általános képletű csoportot jelentenek, azzal a megkötéssel, hogy ha R^{14}, R^{15} és R^{16} jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor jelentésük azonos és az R^{15} és R^{16} jelentésénél megadottakkal egyező – igen egyszerűen, egyetlen lépésben, kitűnő hozammal állíthatók elő úgy, hogy valamely (XV) általános képletű tetralon – a képletben R^1, és R^2 és R^3 jelentése a tárgyi körben megadott – és valamely R^7 CHO általános képletű aldehid – a képletben R^7 jelentése a tárgyi körben megadott – elegyét terc-butanolban kálium-terc-butiláttal kezeljük.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik kiváló 5-lipoxigenáz-inhibitor hatásúak és így felhasználhatók gyógyászati készítmények hatóanyagaiként.

Igen kiváló lipoxigenáz-inhibitor aktivitásukra tekintettel külön megemlítjük a következő vegyületeket:

2-(fenil-metil)-1-naftol
2-(3-fluor-fenil-metil)-1-naftol
2-/(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metil/-1-naftol
2-(2-furil-metil)-1-naftol
2-/(3,4-dimetoxi-fenil)-metil/-1-naftol
2-(2-tienil-metil)-1-naftol
2-(3-klór-fenil-metil)-1-naftol
2-(4-etoxi-fenil-metil)-1-naftol
2-(4-bróm-fenil-metil)-1-naftol
5,8-dimetil-2-(fenil-metil)-1-naftol.

A korábbiakban említett alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú lehet.

Az (I) általános képletű vegyületeket a következőkben ismertetett módon állíthatjuk elő. A reagáltatást rendszerint olyan oldószerben hajtjuk végre, amely közömbös a reakciópartnerekkel és az alkalmazott reagensekkel szemben, illetve alkalmas a végrehajtani kívánt reakciókhoz. Ha csak másképpen nem jelezzük, a reagáltatásokat –78 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hatjuk végre, a konkrét esetben a hőmérsékletet megfelelő reakciósebesség eléréséhez szükséges módon, illetve a reakciópartnerek, oldószerek és képződött termékek stabilitását figyelembe véve választjuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületek a bemutatott módon állíthatók elő. Valamely megfelelő (XV) általános képletű 1-tetralont R^7CHO általános képletű aril- vagy heteroaril-aldehiddel reagáltatunk bázis, például kálium-hidroxid vagy kálium-terc-butilát jelenlétében alkohol típusú oldószerben.

A fentiekben ismertetett eljárásnál kiindulási anyagként használt 1-tetralonok kereskedelmi forgalomban levő és a szakirodalomból ismert vegyületek, vagy pedig ismert vegyületekből a szakirodalomból jól ismert módszerekkel előállíthatók.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani. Ha csak másképpen nem jelezzük, ezekben a példákban a reagáltatásokat száraz nitrogéngáz alatt végezzük; „extrahálással való elkülönítés" alatt azt értjük, hogy a víztartalmú reakcióelegyet a megadott oldószerrel folyadék-folyadék extrakciónak vetjük alá, ezután a szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk; „kromatografálás" alatt pedig a Still, W. C., Kahn, M. és Mitra, A. által a J. Org. Chem., *43.* 2923 (1978) szakirodalmi helyen leírt közepes nyomású oszlopkromatografálást értjük.

1. példa

2-(3-piridil-metil)-1-naftol

5,85 g (0,040 mól) 1-tetralon és 4,28 g (0,40 mól) piridin-3-karboxaldehid 400 ml terc-butanollal készült oldatához hozzáadunk 8,98 (0,080 mól) kálium-terc-butilátot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 órán át forraljuk. Szobahőmérsékletre hűtése után a kapott oldatot keverés közben 1,0 n sósavoldatba öntjük, majd az így kapott elegy pH-értékét 7,0-ra beállítjuk 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal. Etil-acetáttal végzett extrahálással a nyers terméket elkülönítjük, majd benzolból átkristályosítjuk. Így 4,86 g (59%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 170–172 °C olvadáspontú halványbarna csapadékként.

2. példa

2-(2-hidroxi-fenil-metil)-1-naftol

5,85 g (0,040 mól) 1-tetralon és 4,88 g (0,040 mól) szalicilaldehid 400 ml terc-butanollal készült oldatához hozzáadunk 17,6 g ((0,160 mól) kálium-terc-butilátot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 órán át forraljuk. Szobahőmérsékletre hűtése után a kapott oldatot keverés közben 1,0 n sósavoldatba öntjük, majd az így kapott elegyből a nyers terméket etil-acetáttal végzett extrahálással elkülönítjük. Petroléter és dietil-éter 4:1 térfogatarányú elegyével végzett kromatografálás halványbarna csapadékot ad. Ezt azután ciklohexán és kloroform elegyéből átkristályosítjuk, amikor 5,24 g (52%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 124–125 °C olvadáspontú fehér tűkristályok alakjában.

Az 1. és 2. példa szerinti vegyületet, továbbá az 1. és 2. példákban ismertetett eljárásokkal előállítható olyan (I) általános képletű vegyületeket sorolunk fel – ahol a képletben R^3 jelentése hidrogénatom a 47. és 50. példát kivéve, amelyekben R^3 jelentése metilcsoport – az I. táblázatban.

I. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

A példa száma	R^7	R^1	R^2	Hozam (%)	o.p. (°C)
1.	3-piridil	H	H	52	170–172
2.	$2\text{-}HOC_6H_4-$	H	H	52	124–125
3.	$4\text{-}CH_3OC_6H_4-$	H	H	57	80–81
4.	$2\text{-}CH_3OC_6H_4-$	H	H	66	89–90
5.	$4\text{-}(C_6H_5CH_2O)C_6H_4-$	H	H	35	88–89
6.	$3\text{-}CH_3\text{-}OC_6H_4-$	H	H	36	55–57
7.	$3\text{-}BrC_6H_4-$	H	H	55	81–83
8.	$3\text{-}(C_6H_5CH_2O)C_6H_4-$	H	H	29	54–57
9.	$2\text{-}Br\text{-}C_6H_4-$	H	H	65	85–87
10.	$3\text{-}FC_6H_4-$	H	H	48	64–65

A példa száma	R^7	R^1	R^2	Hozam (%)	o.p. (°C)
11.	4-$CH_3SC_6H_4$-	H	H	59	82-83
12.	3,4,5-$(CH_3O)_3C_6H_2$-	H	H	52	121-122
13.	2,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$-	H	H	53	76-77
14.	3,4-$(C_6H_4CH_2O)_2C_6H_3$-	H	H	31	60-61
15.	3-$(C_6H_5O)C_6H_4$-	H	H	50	50-52
16.	2,3-$(CH_3O)C_6H_3$-	H	H	35	140-141
17.	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$-	H	H	27	106-107
18.	2,4,6-$(CH_3O)_3C_6H_2$-	H	H	17	104-105
19.	2-tienil	H	H	50	55-57
20.	N-CH_3O-pirrol-2-il	H	H	59	85-87
21.	2-piridil	H	H	23	67-68
22.	4-$(CH_3)_2NC_6H_4$-	H	H	12	125-127
23.	3-$CF_3C_6H_4$-	H	H	52	85-86
24.	2-CH_3O-1-naftil	H	H	77	159-161
25.	3,4$(Cl)_2C_6H_3$-	H	H	54	89-90
26.	4-piridil	H	H	50	157-158
27.	3-ClC_6H_4-	H	H	58	75-76
28.	4-$C_2H_5OC_6H_4$-	H	H	62	72-74
29.	2-ClC_6H_4-	H	H	79	83-84
30.	2,4,5-$(CH_3O)_3C_6H_2$-	H	H	27	153-155
31.	2-IC_6H_4-	H	H	62	81-82
32.	2-FC_6H_4-	H	H	66	75-76
33.	4-FC_6H_4-	H	H	56	74-75
34.	4-BrC_6H_4-	H	H	40	100-101
35.	2-$C_2H_5OC_6H_4$-	H	H	71	69-70
36.	2-$CH_3C_6H_4$-	H	H	65	81-82
37.	3,5-$(CH_3O)_2C_6H_3$-	H	H	39	65-67
38.	3-$CH_3C_6H_4$-	H	H	55	48-49
39.	5-CH_3-furán-2-il	H	H	39	37-39
40.	2-$(OCH_2COOH)C_6H_4$-	H	H	36	130-133
41.	1-HO-2-naftil	H	H	27	172-173
42.	4-HOC_6H_4-	H	H	23	127-129
43.	3,4-$(HO)_2C_6H_3$-	H	H	6	136-139
44.	2-naftil	H	H	63	89-91
45.	1-naftil	H	H	60	132-134
46.	C_6H_5-	CH_3	H	59	78
47.	C_6H_5-	H	5,7-$(CH_3)_2$	22	101-102
48.	C_6H_5-	H	5-(CH_3O)	78	116-117
49.	C_6H_5-	H	7-(CH_3O)	44	54-55
50.	C_6H_5-	H	5,8-$(CH_3)_2$	44	90-92

A találmány szerinti lipoxigenáz-inhibitorokkal kezelhetünk gyulladásos kórképeket (beleértve, de nem korlátozódva a rheumatoid arthritisre), bőrgyulladásokat, allergiát, krónikus obstruktív tüdőbetegségeket (így az asztmát és a bronchitist) vagy a pikkelysömört (psoriasis). A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá osteoarthritis kezelésére is. Bármely olyan módszerrel beadhatók, amely biztosítja, hogy a hatóanyag egy emlős testében érintkezésbe kerüljön az inhibitálandó anyaggal. Beadhatók tehát bármely, gyógyszerek beadására szokásosan alkalmazott módszerrel és formában, vagy egyetlen terápiás anyagként vagy más terápiás anyagokkal kombinációban. Beadhatók ráadásul önmagukban is, legtöbbször azonban a beadás választott módjától és a szokásos gyógyszergyártási gyakorlattól függően megválasztott hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal készített készítmények formájában történik beadásuk.

Az alkalmazott dózis különböző ismert tényezőktől, így például az adott vegyület farmakodinamikai jellemzőitől; beadásának módjától és útjától; a recipiens korától, egészségétől és súlyától; a szimptómák jellegétől és mértékétől; az egyidejűleg végzett kezelés jellegétől; a kezelés gyakoriságától és az elérni kívánt hatástól függően változhat. Általában a hatóanyag napi dózisa testsúlykilogrammonkénti mintegy 0,1-100 mg. Rendszerint az elérni kívánt eredmények biztosítása céljából elegendő testsúlykilogrammonként napi 0,5-50 mg, előnyösen 1-10 mg beadása napi 1-6 alkalommal vagy késleltetett hatóanyag-leadású készítmény formájában.

Az internális beadásra alkalmas készítmények (kompozíciók) egységenként mintegy 1-500 mg hatóanyagot tartalmaznak. Ezekben a gyógyászati készítményekben a hatóanyag a készítmény össztömegére vonatkoztatva mintegy 0,5-95 tömeg% mennyiségben lehet jelen.

A hatóanyagot beadhatjuk orálisan szilárd készítmények, például kapszulák, tabletták és porok, vagy folyékony készítmények, például elixírek, szirupok és szuszpenziók formájában. Beadható továbbá parenterálisan steril folyékony készítmény formájában, inhalálással nazális spray vagy tüdőinhaláló formájában vagy topikálisan kenőcs, krém vagy borogatóvíz formájában alkalmazható.

A zselatinkapszulák a hatóanyag mellett por alakú hordozóanyagokat, például laktózt, szacharózt, mannitot, keményítőt, cellulózszármazékokat, magnéziumsztearátot vagy sztearinsavat tartalmaznak. Hasonló hígítóanyagokat használhatunk a sajtolt tabletták előállításához. Mind a tabletták, mind a kapszulák elkészíthetők késleltetett hatóanyag-leadású termékekként, hogy biztosítani lehessen több órán át a hatóanyag folyamatos leadását. A sajtolt tabletták cukorral vagy filmmel lehetnek bevonva kellemetlen íz elfedése, illetve a tablettának a légkörtől való megvédése céljából. El lehetnek a tabletták látva úgynevezett enterális bevonattal is, amely a gasztrointesztinális traktusban szelektív szétesést tesz lehetővé.

Az orális beadásra alkalmas folyékony készítmények a kedvezőbb bevehetőség biztosítása céljából színező és ízesítő komponenseket tartalmazhatnak.

A parenterális készítményekhez használható hordozóanyagokra például a vizet, alkalmas olajféleségeket, sóoldatot, vizes dextrózoldatot (glükózoldatot) és hasonló cukrok oldatait, valamint a glikolokat, például a propilén-glikolt vagy a polietilén-glikolt említhetjük. A parenterális beadásra alkalmas oldatok hatóanyagot, alkalmas stabilizálószert és szükséges esetben pufferanyagokat tartalmaznak. Alkalmas stabilizálószerek az antioxidánsok, például a nátrium-hidrogén-szulfit, nátrium-szulfit vagy az aszkorbinsav önmagában vagy kombinációban. Használhatók továbbá az ecetsav és sói, valamint az etilén-diamin-tetraecetsav-nátriumsó. A parenterális oldatok tartalmazhatnak még konzerválószereket, például benzalkónium-kloridot, metil- vagy propil-parabént és klór-butanolt.

Alkalmas gyógyszergyártási hordozóanyagokat ismertetnek például a „Remington's Pharmaceutical Sciences" c. kézikönyvben, mely ezen a területen az egyik standard referenciaszöveg.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekre az alábbi receptszerű példákat adjuk meg:

Kapszulák

Nagyszámú kapszulát állítunk elő úgy, hogy szabványos méretű, két részből álló, kemény zselatinkapszulák mindegyikébe 50 mg porított hatóanyagot, 175 mg

laktózt, 24 mg talkumot és 6 mg magnézium-sztearátot töltünk.

Lágy zselatinkapszulák

Elkészítjük a hatóanyag szójaolajjal alkotott oldatát, majd az oldatot kényszerlöketű szivattyúval zselatinba injektáljuk, 50–50 mg hatóanyagot tartalmazó, lágy zselatinkapszulákat kapva. A kapszulákat petroléterrel mossuk, majd szárítjuk.

Tabletták

Nagyszámú tablettát állítunk elő hagyományos módon úgy, hogy egy tabletta 50 mg hatóanyagot, 6 mg magnézium-sztearátot, 70 mg mikrokristályos cellulózt, 11 mg kukoricakeményítőt és 225 mg laktózt tartalmazzon. A tablettára alkalmas bevonatot vihetünk fel a bevétel kellemessé tétele vagy az abszorpció késleltetése céljából.

Injektálható oldat

Injektálásra alkalmas parenterális készítményt állítunk elő úgy, hogy 1,5 tömeg% hatóanyagot 10 térfogat%-os vizes propilén-glikol-oldatban oldunk keverés útján. A kapott oldatot szokásos módszerrel sterilizáljuk.

Szuszpenzió

Orális beadásra alkalmas vizes szuszpenziót készítünk úgy, hogy 5 ml-nyi mennyisége 25 mg finomra aprított hatóanyagot, 200 mg karboxi-metil-cellulóz-nátriumsót, 5 mg nátrium-benzoátot, 1,0 g amerikai egyesült államokbeli gyógyszerkönyvi minőségű szorbit-oldatot és 0,025 ml vanillint tartalmaz.

Nazális spray

Vizes oldatot készítünk úgy, hogy 1 ml-nyi mennyisége 10 mg hatóanyagot, 1,8 mg metil-parabént, 0,2 mg propil-parabént és 10 mg metil-cellulózt tartalmazzon. Az oldatot 1 ml-es üvegcsékbe töltjük.

Tüdőinhaláló

Homogén elegyet készítünk a hatóanyagból és polysorbate 80 márkanevű hígítóanyagból úgy, hogy a hatóanyag végső koncentrációja a termék tárolására szolgáló tartályokban tartályonként 10 mg, illetve a polysorbate 80 koncentrációja tartályonként 1 tömeg% legyen. Az elegyet a tartályokba töltjük, a szelepeket a tartályokra felszereljük és nyomás alatt a szükséges mennyiségű diklór-tetrafluor-etánt beadagoljuk.

Topikális készítmény

Helyi kezelésre alkalmas kenőcsöt állítunk elő úgy, hogy a hatóanyagot hozzáadjuk 48 tömeg% fehér petrolátum, 10 tömeg% folyékony petrolátum, 8 tömeg% folyékony glicerin-monosztearát, 3 tömeg% izopropil-mirisztát és 20 tömeg% lanolin elegyéhez 70 °C-on. Alapos keverés után az elegyhez hozzáadjuk metil- és propil-parabén és nátrium-aceton-biszulfit vizes oldatát olyan mennyiségben, hogy a végső koncentráció a két parabénre vonatkoztatva 0,15 tömeg%, a vízre vonatkoztatva 8 tömeg% és a nátrium-aceton-biszulfitra vonatkoztatva 0,5 tömeg% legyen. Az elegyet ezután addig keverjük, míg hőmérséklete szobahőmérsékletre csökken.

A találmány szerinti vegyületek gátolják az 5-lipoxigenázt olyan in vitro kísérleti rendszerben, amelynél enzimforrásként patkány bazofil leukémia (RBL-1) sejteket használunk. A kísérleti módszer a Jakschik és munkatársai által kifejlesztett módszer /Prostaglandins, *16.* 733–748 (1978); Biochem. Biophys. Res. Comm., *95.* 103–110 (1980); *ibid. 102.* 624–829 (1981)/ módosított változata. Homogenizált RBL-1 sejtektől 10 000 xg-s centrifugálással elválasztott felülúszót a kísérleti vegyülettel 7,0 pH-értékű foszfátpufferben 5 percen át inkubálunk, majd a reakció megindítása céljából ^{14}C-arachidonsavat adagolunk és a reakciót 37 °C-on 2 percen át folytatódni hagyjuk. A reakciót ezután száraz jégből és etanolból álló szuszpenzióban történő lehűtéssel megszakítjuk, majd az 5-lipoxigenáz termékeket szilikagéloszlopon a szubsztráttól elválasztjuk. A képződött egyes lipoxigenáz-termékek mennyiségét meghatározzuk és a százalékos gátlást kiszámítjuk.

Az 5-lipoxigenáz enzim a hatékony biológiai mediátoroknak, a leukotriéneknek (LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4) arachidonsavból kiinduló bioszintézisénél az első reakciót gátolja. Leukotriénként történt kémiai jellemzésüket megelőzően kollektíven az LTD_4, LTC_4 és LTE_4 anyagokat úgy ismerték, mint az anafilaxisra lassan reagáló anyagokat (SRS-A). Az LTC_4 és az LTD_4 az anafilaxis rendkívül hatékony mediátorai és különösen hatásosnak tűnnek a perifériális légutakon a légáramlás csökkentésében. Állatmodelleknél az SRS-A szintézisének csökkenése a szimptómák csökkenéséhez vezet allergikus jellegű beavatkozás után. Az LTB_4 hatásos leukocita kemotaktikus faktor és aggregálószer. A polimorfonukleáris leukociták (PMN) különösen érzékenyek LTB_4 hatására történő aktiválódásra. Az LTB_4 szintézisének csökkentése az 5-lipoxigenáz gátlásával csökkenti a PMN áramlását a gyulladt helyre, például arthritisben szenvedő ízülethez vagy pikkelysömörös sérüléshez. Megnövekedett LTB_4-szinteket találtak mind reumás betegek ízületi nedveiben, mind pikkelysömörben szenvedő betegek vérlemezeinél. Így tehát a korábban említett hatásos biológiai mediátorok képződésének csökkentése útján egy 5-lipoxigenáz-inhibitor hatásos gyulladások, krónikus obstruktív tüdőmegbetegedések (például asztma és bronchitis), valamint bőrbetegségek, például pikkelysömör kezelésében.

A találmány szerinti, 5-lipoxigenázt inhibitáló vegyületek közül egyesek hatásosnak bizonyultak arachidonsav által kiváltott fülödéma gátlásában. Ez az in vitro kísérleti módszer a Young és munkatársai által a J. Invest. Derm., *80.* 48–52 (1983) szakirodalmi helyen ismertetett módszer módosított változata és indikálja a specifikus felhasználási lehetőséget bőrbetegségek, például pikkelysömör esetén történő alkalmazásra.

Két találmány szerinti, 5-lipoxigenázt inhibitáló vegyületet további in vitro viszgálatnak vetettünk alá, tengeri malacból kipreparált, érzékenyített tüdő parenchymális szövetcsíkokat használva, és ezek a vegyületek hatásosnak bizonyultak. Ez a teszt a Fleish és munkatársai által J. Pharm. Exp. Therap., *221.* 146–151 (1982), illetve a Drazen és munkatársai által a Proc. Acad. of Sci. USA, *77.* 4354–4358 (1980) szakirodalmi helyen ismertetett módszereket hasznosítja, és az antiasztmatikus potenciálra indikatív.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^2 hidrogénatomot vagy metil- vagy metoxicsoportot jelent;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^7 jelentése (X), (XI), (XII), (XIII) vagy (XIV) általános képletű csoport, és a legutóbbiban X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-NR^{10}$ általános képletű csoport;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R^{14} jelentése hidrogén-, klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, fenoxi-, benziloxi-, $-OR^9$, $-OCH_2-COOR^9$, trifluormetil-, $-N(CH_3)_2$ vagy $-SR^9$ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy R^9 jelentése hidrogénatomtól eltérő;

R^{15} és R^{16} egymástól függetlenül hidrogén-, fluor- vagy klóratomot vagy benziloxi- vagy $-OR^9$ általános képletű csoportot jelentenek, azzal a megkötéssel, hogy ha R^{14}, R^{15} és R^{16} jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor jelentésük azonos és az R^{15} és R^{16} jelentésénél megadottakkal egyező

előállítására, *azzal jellemezve,* hogy valamely (XV) általános képletű tetralon – a képletben R^1, R^2 és R^3 jelentése a tárgyi körben megadott – és valamely R^7CHO általános képletű aldehid – a képletben R^7 jelentése a tárgyi körben megadott – elegyét terc-butanolban kálium-terc-butiláttal kezeljük. (Elsőbbsége: 1986. 03. 19.)

2. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^2 hidrogénatomot vagy metil- vagy metoxicsoportot jelent;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R^7 jelentése (Xa), (Xb), (XII), (XIII) vagy (XIV) általános képletű csoport, és a legutóbbiban X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-NR^{10}$ általános képletű csoport;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

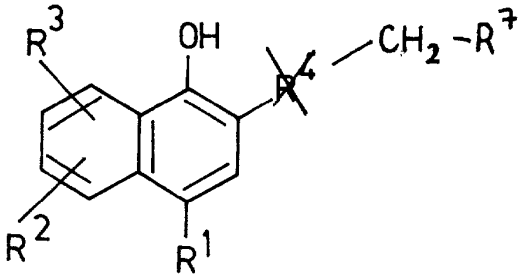
R^{14} jelentése hidrogén-, klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, fenoxi-, benziloxi-, $-OR^9$, $-OCH_2-COOR^9$, trifluor-metil-, $-N(CH_3)_2$ vagy $-SR^9$ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy R^9 jelentése hidrogénatomtól eltérő;

R^{15} és R^{16} egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-vagy klóratomot vagy benziloxi- vagy $-OR^9$ általános képletű csoportot jelentenek, azzal a megkötéssel, hogy ha R^{14}, R^{15} és R^{16} jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor jelentésük azonos és az R^{15} és R^{16} jelentésénél megadottakkal egyező –

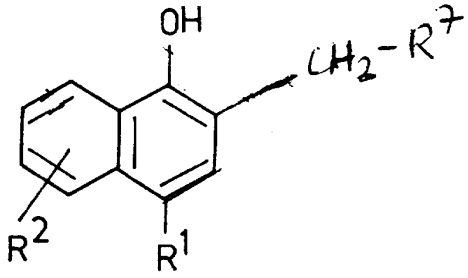
előállítására, *azzal jellemezve,* hogy valamely (XV) általános képletű tetralon – a képletben R^1, R^2 és R^3 jelentése a tárgyi körben megadott – és valamely R^7CHO általános képletű aldehid – a képletben R^7 jelentése a tárgyi körben megadott – elegyét terc-butanolban kálium-terc-butiláttal kezeljük. (Elsőbbsége: 1985. 05. 08.)

(4 rajz)

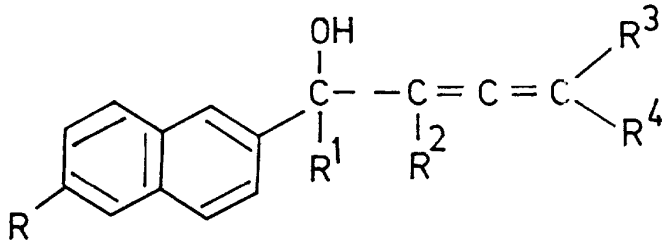
194 796
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 35/36
C 07 D 307/38
C 07 D 333/06
C 07 D 207/32
C 07 D 213/24
A 61 K 31/05



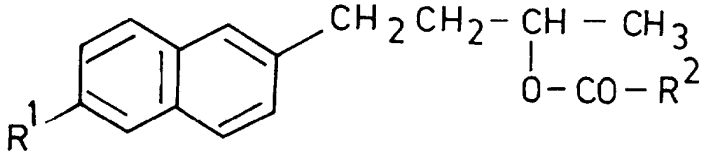
(I)



(II)

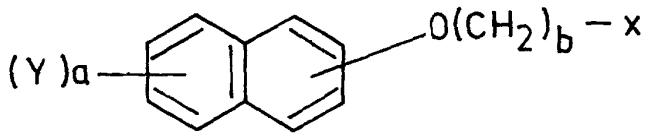


(III)

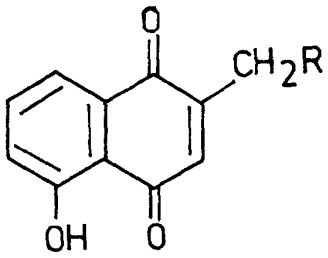


(IV)

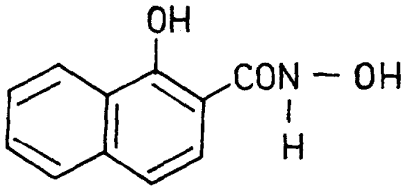
194 796
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 35/36
C 07 D 307/38
C 07 D 333/06
C 07 D 207/32
C 07 D 213/24
A 61 K 31/05



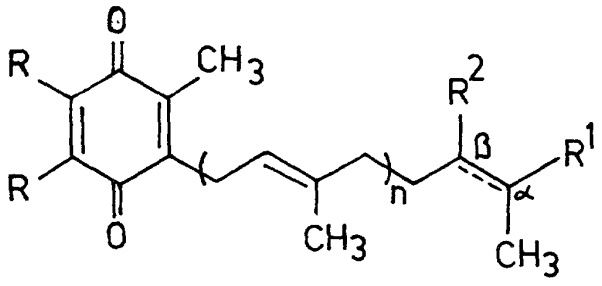
(V)



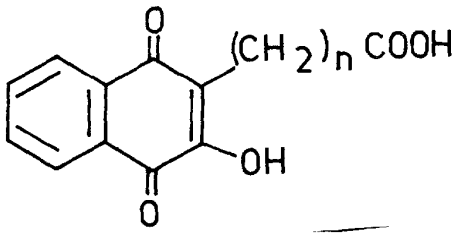
(VI)



(VII)



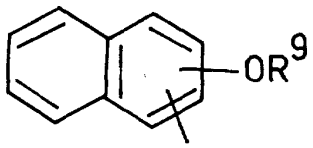
(VIII)

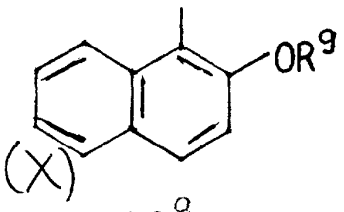


(IX)

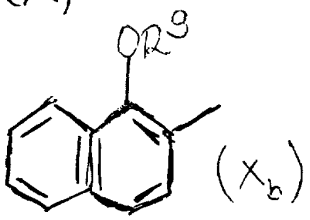
8

194 796
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 35/36
C 07 D 307/38
C 07 D 333/06
C 07 D 207/32
C 07 D 213/24
A 61 K 31/05

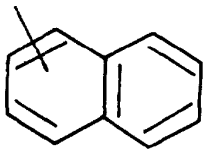




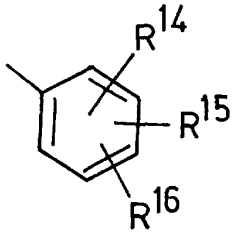
(X)



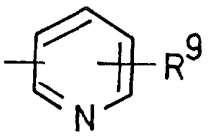
(Xb)



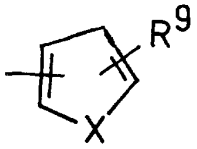
(XI)



(XII)



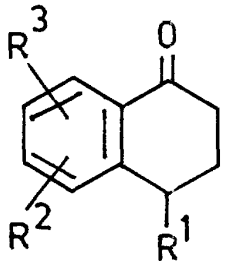
(XIII)



(XIV)

9

194 796
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 35/36
C 07 D 307/38
C 07 D 333/06
C 07 D 207/32
C 07 D 213/24
A 61 K 31/05



(XV)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

Reproflex®