

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 517 B

(21) A bejelentés száma: 1791/88
(22) A bejelentés napja: 1988.04.08.
(30) Elsőbbségi adatok:
037 284 1987.04.10. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 59/90

C 07 C 69/738

C 07 C 255/40

C 07 D 257/04

A 61 K 31/19

A 61 K 31/215

A 61 K 31/275

A 61 K 31/41

(40) A közzététel napja: 1991.02.28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.08.28. SZKV 91/08

(72) Feltalálók:

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

(73) Szabadalmaz:

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

(54) **Eljárás leukotrién-antagonista hatású savak, savszármazékok és
tetrazolok előállítására**

(57) KIVONAT

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

R₁ jelentése 1-4 szénatomszámú alkilcsoport,

R₂ jelentése 1-5 szénatomszámú alkilcsoport,

R₈ jelentése hidrogénatom vagy hidroxycsoport,

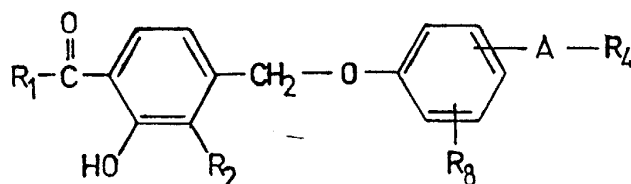
A jelentése adott esetben 3-6 szénatomszámú cikloalkilcsoporttal helyettesített 1-oxo-(2-7 szénatomos)-alkilén-csoport, vagy a kapcsolódó fenil-

gyűrűvel együtt (a) vagy (b) általános képletű csoportot alkot, ahol R₈' hidrogénatom,

R₄ jelentése cianocsoport, tetrazolilcsoport vagy -COR₉ általános képletű csoport, ahol

R₉ jelentése hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomszámú alkoxycsoport.

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



1. ábra

A leírás terjedelme: 12 oldal (1 lap ábra)

203 517 B

A találmány tárgya eljárás új, szelektív leukotrién-antagonista hatással rendelkező vegyületek előállítására, amelyeket allergikus megbetegedések, mint például asztma kezelésére alkalmazhatnak.

A tüdő allergikus megbetegedéseivel kapcsolatos kutatás kimutatta, hogy lipoxigenázok hatására keletkező arachidonsav-származékok kapcsolatban vannak a betegség kialakulásával. Néhány ilyen arachidonsav-származékot az eicosatetraénsav-származékok közé sorolhatunk és ezeket leukotriéneknek nevezzük. Ezek közül az anyagok közül hármát a legújabb kutatások eredményeképpen a korábban reagáló abaphylaxis-hatóanyag (SRS-A) fő alkotórészenek tekintenek.

Az elmúlt évtizedben kimutatták, hogy a leukotriének számos betegséggel kapcsolatban állnak. Kimutatták, hogy a krónikus bronchitisben szenvedő betegek (Turnbull és munkatársai, Lancet II, 526 [1977]), a cisztás fibrosisban szenvedő betegek (Cromwell és munkatársai, Lancet II, 164 [1981]) köpetében leukotriének vannak jelen, valamint feltételezik, hogy a leukotriéneknek szerepe van ezen betegségek kialakulásában. Ezen túlmenően Lewis és munkatársai (Int. J. Immunopharmacology, 4, 85 [1982]) kimutatták, hogy a reumás ízületi nedvekben található anyag antigén reakciót ad az LTD₄ antitesttel. Ez feltételezi, hogy leukotrién permeabilitás faktorok vannak jelen és ezek az LTD₄ anyaggal együtt növelik a beteg ízületek gyulladásos állapotát.

Mivel a leukotriének feleslegbeni jelenléte számos betegséggel kapcsolatba hozható, számos anyagot előállítottak, amelyek leukotrién receptor antagonistá hatással rendelkeznek. Például ilyeneket írtak le a 4661 505 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban.

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

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek orálisan adagolva antagonistá hatást fejtenek ki emlőszőken a leukotriének nemkívánatos hatásával szemben, beleértve az akut hiperérzékenységet, mint például az asztmát is. Erre a célra a fenti (I) általános képletű vegyület leukotrién-antagonista hatású mennyiségét gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokkal és/vagy adalékanyagokkal gyógyszerkészítménnyé alakíthatjuk.

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

a)

R₁ jelentése metilcsoport;

b)

R₂ jelentése etilcsoport, vagy propilcsoport;

c)

R₈ jelentése hidrogénatom; és

d)

R₄ jelentése karboxilcsoport vagy 5-tetrazolil-csoport,

ezek az (Ia) általános képletű anyagok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

Az (I) általános képletben:

R₁ 1-4, R₂ 1-5 szénatomos alkilcsoport,

R₈ hidrogénatom vagy HO-csoport,

A adott esetben 3-6 szénatomszámú cikloalkilcsoporttal helyettesített 1-oxo-(2-7 szénatomos)-alkilén-csoport, vagy a kapcsolódó fenilgyűrűvel együtt (a) vagy (b) képletű csoport, ahol R₈ hidrogén,

R₄ jelentése karboxilcsoport, 5-tetrazolil-csoport, NC-csoport vagy 1-5 szénatomos karbalkoxi-csoport.

Az „1-5 szénatomszámú alkilcsoport” elnevezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú 1-5 szénatomot tartalmazó telített alifás csoportokat, mint például metilcsoportot, etilcsoportot, propilcsoportot, izopropilcsoportot, butilcsoportot, izobutilcsoportot, szek-butilcsoportot, terc-butilcsoportot, amilcsoportot, izoamilcsoportot, szek-amilcsoportot, szek-izo-amilcsoportot (1,2-dimetil-propil-csoportot) vagy terc-amilcsoportot (1,1-dimetil-propil-csoportot) értünk.

A „3-6 szénatomszámú cikloalkil-csoport” elnevezés alatt három-hat szénatomot tartalmazó aliciklusos gyűrűs csoportokat értünk, amelyek lehetnek például ciklopropil-csoport, metil-ciklopropil-csoport, ciklobutil-csoport, ciklopentil-csoport, ciklohexil-csoport és hasonló csoportok.

A „halogénatom” elnevezés alatt fluoratomot, klóratomot, brómatomot és jódatomot értünk. Az „1-4 szénatomszámú alkoxycsoport” elnevezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkoxycsoportokat értünk, mint amilyen például a metoxi-csoport, etoxycsoport, propoxycsoport, izopropoxycsoport, butoxycsoport, terc-butoxi-csoport és hasonló csoportok.

Az „A” csoportban a -CO-csoportot követő egyenes, vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilén-csoportok az alábbiak lehetnek, például a metilén-csoport, a (XXVI)-(XLVIII) képletű csoportok valamelyike stb.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerészetileg elfogadható sók képezhetők szerves bázisokkal, mint például ammónium-, alkálifém- és alkáliföldfém-hidroxidokkal, -karbonátokkal, -hidrogén-karbonátokkal, és hasonlókkal, valamint bázikus szerves aminosokkal, mint például alifás és aromás aminosokkal, alifás diaminokkal, hidroxil-alkilaminokkal, és hasonlókkal. Így a találmány szerinti eljárásban alkalmazható bázis például az ammóniumhidroxid, a káliumkarbonát, a nátriumhidrogénkarbonát, a kalciumhidroxid, a metilamin, a dietil-amin, az etilén-diamin, a ciklohexil-amin, az etanolamin, és hasonló bázisok. Előnyösen alkalmazható sók a kálium- és nátriumsók.

Nyilvánvaló, hogy amennyiben az alkilcsoportok vagy alkilén-csoportok elágazó szénláncúak, különféle sztereoizomerek lehetségesek. A találmány szerinti eljárás nem korlátozott egy adott sztereoizomerre és magába foglalja valamennyi lehetséges egyedi sztereoizomer és ezek racemátjai előállítását, amelyek az (I) általános képlettel írhatók le.

A találmány fő tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy

a) egy (VI) általános képletű benzil-származékot, ahol R_1 és R_2 a fenti, és X alkalmas hasadócsoporthoz, előnyösen halogénatom, egy (VII) általános képletű származékkal reagáltatunk, ahol A, R_4 és R_8 a fenti, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol A 1-oxo-(2-7 szénatomos)-alkilén-csoport, R_4 cianocsoport és R_1 , R_2 és R_3 a fenti, egy olyan, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_8 a fenti, és -A - R_4 jelentése -C(O)-O(1-6 szénatomos)-alkil-csoport, egy (1-6 szénatomos alkil)-nitrillel reagáltatunk, vagy

c) egy (IV) általános képletű nitrilt, ahol az általános képletben R_1 , R_2 , A és R_8 a fent megadott, valamely azidszármazékkal reagáltatunk, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_4 5-tetrazolil-csoport, vagy

d) egy (I) általános képletű vegyületet, ahol R_4 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, olyan (I) általános képletű vegyülettel hidrolizálunk, ahol R_4 karboxi-csoport és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítunk.

Az (I) általános képletű vegyületeket, ahol az általános képletben R_4 jelentése 5-tetrazolil-csoport a (IV) általános képletű ciano-származék alkálifém-aziddal, mint például nátriumaziddal és ammónium-kloriddal, valamint (kívánt esetben) lítiumkloriddal történő, inert és magas forráspontú oldószerben, mint például N,N-dimetil-formamidban (DMF), előnyösen körülbelül 60 °C-körülbelül 125 °C közötti hőmérsékleten végrehajtott reakciójával állíthatjuk elő. Más eljárás szerint a ciano-vegyületet tributil-ónaziddal vagy tetrametil-guanidium-aziddal reagáltatjuk, például tetrahidrofuranban, dimetoxi-etánban, dietoxi-etánban vagy hasonló oldószerben és ezt a reaktánst alkalmazzuk az alkálifém-azid, ammóniumklorid, lítiumklorid-reaktáns dimetilformamidban történő alkalmazása helyett. Az R_4 csoport esetében a tetrazol-funkciós csoportot a megfelelő cianocsoport helyett a szintézis kezdetén, közbelső szakaszában vagy a végén, előnyösen a végső lépésekben, vezethetjük be. Előnyös fogatosítási mód szerint a tetrazol-funkciós csoportot a megfelelő cianocsoportból a szintézis egyik utolsó lépésében alakítjuk ki.

A (VI) általános képletű közbelső terméket leírták a 132 366 számú EPO szabadalmi bejelentésben, amelyet referenciaként idézünk. A leírás ugyancsak tartalmazza az általános eljárások leírását a fenti közbelső termék előállítására.

A találmány szerinti vegyületek előállításához szükséges egyéb közbelső termékek vagy kereskedelemben beszerezhetők, vagy irodalomban leírtak vagy szakirodalmi eljárásokkal analóg módon állíthatók elő.

A találmány szerinti előnyös (Ia) általános képletű savakat és észtereket a (XV) általános képletű közben-

ső termékből állíthatjuk elő, ahol az általános képletben G jelentése egy kötés vagy 1-3 szénatomszámú alkilén-csoport. A (XV) általános képletű vegyületeknek megfelelő savak az anizolnak egy (XVI) képletű vegyülettel történő acilezésével majd demetilezésével állíthatók elő, amely eljárásban először a (XVII) általános képletű vegyületet kapjuk, ahol R' jelentése hidrogénatom. Az acilezést általában a szokásosan alkalmazott Friedel-Crafts reakciókörülmények között, Lewis-sav jelenlétében végezzük.

Előnyösen az anhidrid kis moláris feleslegét alkalmazzuk. A reakciót előnyösen egy nem reaktív oldószer, mint például diklórmetán jelenlétében hajtjuk végre és előnyösen alkalmazható Lewis sav az alumíniumklorid. Más eljárás szerint az anizolt a (LXXI) általános képletű vegyülettel acilezzük hasonló körülmények között és így olyan (XVII) általános képletű közbelső terméket állítunk elő, ahol R' jelentése 1-4 szénatomszámú alkilcsoport.

A (XVII) általános képletű vegyületeket ezután a megfelelő fenolokká alakíthatjuk a szokásosan alkalmazott demetilező ágensek segítségével. Alkalmas reagens erre a célra például a 48%-os hidrogénbromid ecetsavban. Ilyen körülmények között az észtercsoport hidrolízise is megtörténik és karbonsav képződik. Az újraészterezést szokásosan alkalmazott eljárásokkal végezzük. Például a savat katalitikus mennyiségű sav, például kénsav vagy metánszulfonsav jelenlétében alkoholban visszafolytatás mellett forraljuk és a (XV) általános képletű közbelső terméket állítjuk elő.

Az (Ia) általános képletű vegyületek elvileg más előállítási eljárással is készülhetnek, egy 4-szubstitúáltan fenil-származékot először az 1. reakcióvázat szerint acilezzük. A (XVIII) általános képletű vegyületek acilezését a fent leírt standard körülmények között a (LXXII) általános képletű vegyülettel végezzük és a (XIX) általános képletű közbelső terméket kapjuk, amelyet ezután a megfelelő nitril-származékká alakíthatunk. Ezután a nitril-származékot a korábban leírt c) eljárással a találmány szerinti tetrazol-vegyületté alakíthatjuk. A (XVIII) általános képletű vegyületek előállítása a korábban leírt eljárás szerint a megfelelő nem acilezett fenil-származékokból történhet.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon részletesen bemutatjuk. A leírásban amennyiben a vegyület szerkezetét infravörös spektroszkópia, vagy proton magmágneses rezonancia spektroszkópia segítségével bizonyítottuk, ezt „IR” és/vagy „NMR” jelöléssel adjuk meg.

1. példa

4-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-gamma-oxo-butánsav

A) 4-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-butánsav előállítása
200 g anizol 2 l diklórmetánban készült oldatához 278 g borostyánkősavanhidridet adunk. A reakcióelegyet külső jeges fürdővel lehűtjük és 492,2 g alumíniumkloridot adunk hozzá részletekben, miközben keverjük. A reakcióelegyet több óráig hidegen keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni és éjje-

len át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet jég és sósav elegyében öntjük és a kivált fehér csapadékot vákuumszűrővel leszűrjük. A szilárd anyagot szárítjuk és 5 n nátriumhidroxid-oldatban oldjuk. Az oldatot leszűrjük és sósavval megsavanyítjuk. A kivált csapadékot etilacetáttal extraháljuk. A rétegeket elválasztjuk és a szerves fázist nátriumsulfát/magnéziumsulfát elegyen megszáritjuk, ezután leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot etanolból átkristályosítjuk és 240,1 g kívánt közbenső terméket kapunk.

Op.: 142–144 °C.

Elemanalízis a $C_{11}H_{12}O_4$ képlet alapján:

számított: C, 63,45; H, 5, 81;

mért: C, 63,57; H, 5, 69.

B) Etil-4-(4-hidroxi-fenil)-4-oxo-butanoát előállítása

100 g 4-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-butánsav és 500 ml 48%-os hidrogénbromid, valamint 1000 ml ecetsav elegyét 36 óráig visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és etanol adunk hozzá. Az anyagot 9:1 arányú toluol/etilacetát oldószerkelegetből átkristályosítjuk és 69,1 g kívánt címbe közbenső terméket kapunk (MS, NMR).

C) 4-{4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-gamma-oxo-butánsav-etilészter előállítása

200 ml száraz etanolhoz 1,38 g fémnátriumot adunk. Miután a fém feloldódott, hozzáadunk 16,6 g 1. B) példában előállított közbenső terméket, majd beadagolunk 11,4 g 4-acetil-3-hidroxi-2-propil-benzil-kloridot és 7,5 g nátriumjodidot. A reakcióelegyet nitrogénatmoszférában körülbelül 72 óráig keverjük. Ezután vízbe öntjük, majd leszűrjük. A szilárd anyagot megszáritjuk és 19,7 g kívánt észtert kapunk.

Op.: 125–127 °C.

D) 4-{4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-gamma-oxo-butánsav előállítása

Az 1. C) példában kapott 19,7 g észter és 250 ml etanol elegyéhez 30 ml 5 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 2 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, majd vízbe öntjük és tömény sósavval megsavanyítjuk. A kivált csapadékot vákuumszűrővel elválasztjuk és etanolból átkristályosítjuk. 12,4 g címbe vegyületet kapunk.

Op.: 175–176 °C.

Elemanalízis a $C_{22}H_{24}O_6$ képlet alapján:

számított: C, 68,74; H, 6,29;

mért: C, 68,96; H, 6,07.

2-4. példa

Az 1. C) példa szerinti eljárással a megfelelő fenolból kiindulva az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

2. példa. 6-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-ε-oxo-hexánsav-etilészter.

82% termelés.

Op.: 97–98 °C.

Elemanalízis a $C_{26}H_{30}O_6$ képlet alapján:

számított: C, 71,21; H, 6,90;

mért: C, 70,99; H, 6,72.

3. példa. 5-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-béta, béta-dimetil-delta-oxo-pentánsav-etilészter.

63% termelés.

Op.: 74–78 °C.

Elemanalízis a $C_{27}H_{34}O_6$ képlet alapján:

számított: C, 71,34; H, 7,54;

mért: C, 71,22; H, 7,63.

10 4. példa 5-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-delta-oxo-pentánsav-etilészter.

95% termelés.

Op.: 61–62 °C.

Elemanalízis a $C_{25}H_{30}O_6$ képlet alapján:

15 számított: C, 70,40; H, 7,09;

mért: C, 70,36; H, 7,11.

5-7. példa

20 Az 1. D) példa szerinti eljárással a 2-4. példákban előállított észterekből az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

5. példa 6-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-ε-oxo-hexánsav.

56% termelés

Op.: 118–119 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{28}O_6$ képlet alapján:

számított: C, 69,89; H, 6,84;

mért: C, 70,10; H, 6,77.

30 6. példa 5-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-béta, béta-dimetil-delta-oxo-pentánsav.

13% termelés.

Op.: 99–100 °C.

Elemanalízis a $C_{25}H_{30}O_6$ képlet alapján:

számított: C, 70,40; H, 7,09;

mért: C, 70,67; H, 7,20.

40 7. példa 5-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-delta-oxo-pentánsav.

61% termelés.

Op.: 127–128 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{26}O_6$ képlet alapján:

45 számított: C, 69,33; H, 6,58;

mért: C, 69,47; H, 6,54.

8. példa

50 1-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-2-(1H-tetrazol-5-il)-etanon

A) 4-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-benzoesav-etilészter előállítása

55 Az 1. C) példa szerinti eljárással 2,9 g 4-acetil-3-hidroxi-2-propil-benzil-kloridot és 4,5 g 4-hidroxi-benzoesav-etilésztert reagáltatunk egymással és 4,6 g kívánt közbenső terméket kapunk.

Op.: 70–72 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{24}O_5$ képlet alapján:
 számított: C, 70,76; H, 6,78;
 mért: C, 69,98; H, 6,78.

B) Béta-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-béta-oxo-propionitril előállítás

250 ml cseppfolyósított ammóniához -30 °C körüli hőmérsékleten 0,48 g nátriumfémet és nyomnyi vas(III)kloridot adunk. A reakcióelegyhez nitrogén-atmoszférában 3,0 g acetonitril és 2,5 g 8. A) példában előállított észter 25 ml dietiléterben készült oldatát adjuk. Az elegyet 3 óráig keverjük szobahőmérsékleten, majd dietilétert adunk hozzá és az ammóniát hagyjuk elpárologni. A reakcióelegyhez vizet adunk és a rétegeket elválasztjuk. A vizes fázist megsavanyítjuk, majd etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos oldatokat egyesítjük, nátriumszulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot nagynyomású folyadékkromatográfiás módszer segítségével szilikagélén, 9:1 toluol/etilacetát eluens alkalmazásával tisztítjuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk. 0,4 g kívánt nitril kapunk.

Op.: 164–166 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{21}NO_4$ képlet alapján:
 számított: C, 72,84; H, 6,24; N, 4,14;
 mért: C, 73,58; H, 5,64; N, 3,73.

C) 1-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-2-(1H-tetrazol-5-il)-etanon előállítása

2 g 8. B) példában előállított nitril és 6,6 g tributil-ónazid elegyét 4 napig 1,2-dimetoxi-etánban visszafolytatás mellett forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük és 150 ml jég és 150 ml sósav elegyére öntjük. A keveréket 1 óráig keverjük, majd a kivált csapadékot leszűrjük. A szilárd anyagot etilacetátban oldjuk és hexán hozzáadásával kristályosítjuk. Több napig hűtve a kivált kristályokat leszűrjük és 1,0 g kívánt címbeli vegyületet kapunk.

Op.: 207–209 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{22}N_4O_4$ képlet alapján:
 számított: C, 63,94; H, 5,62; N, 14,21;
 mért: C, 64,35; H, 5,51; N, 14,00.

9–19. példa

A 8. C) példa szerinti eljárással a megfelelő nitril közbenső termékekből az alábbi tetrazol-vegyületeket állítjuk elő.

9. példa 1-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-propanon,
 16% termelés.

Op.: 206–208 °C.

Elemanalízis a $C_{22}H_{24}N_4O_4$ képlet alapján:
 számított: C, 64,69; H, 5,92; N, 13,72;
 mért: C, 64,78; H, 5,89; N, 13,51.

10. példa 1-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-4-(1H-tetrazol-5-il)-1-butanon,
 56% termelés.

Op.: 178–180 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{26}N_4O_4$ képlet alapján:
 számított: C, 65,39; H, 6,20; N, 13,26;
 mért: C, 65,59; H, 6,10; N, 13,43.

11. példa 1-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pentanon,
 51% termelés.

Op.: 163–166 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{28}N_4O_4$ képlet alapján:
 számított: C, 66,04; H, 6,47; N, 12,84;
 mért: C, 66,29; H, 6,34; N, 12,64.

12. példa 1-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-2,2-dimetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-propanon,
 31% termelés.

Op.: 44–50 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{28}N_4O_4$ képlet alapján:
 számított: C, 66,04; H, 6,47; N, 12,84;
 mért: C, 65,90; H, 6,65; N, 12,59.

13. példa 1-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-2-hidroxi-fenil}-4-(1H-tetrazol-5-il)-1-butanon,
 32% termelés.

Op.: 170–174 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{21}N_4O_5$ képlet alapján:
 számított: C, 63,00; H, 5,98; N, 12,78;
 mért: C, 63,04; H, 6,22; N, 12,55.

14. példa 1-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-2-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-1-propanon,
 41% termelés.

Op.: 140–142 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{26}N_4O_4$ képlet alapján:
 számított: C, 65,39; H, 6,20; N, 13,26;
 mért: C, 65,56; H, 6,03; N, 12,98.

15. példa 1-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-3,3-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-1-butanon,
 35% termelés.

Op.: 151–153 °C.

Elemanalízis a $C_{25}H_{30}N_4O_4$ képlet alapján:
 számított: C, 66,65; H, 6,71; N, 12,44;
 mért: C, 66,79; H, 6,85; N, 12,26.

16. példa 1-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-etil-fenil)-metoxi]-fenil}-3,3-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-1-butanon,
 41% termelés.

Op.: 121–123 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{28}N_4O_4$ képlet alapján:
 számított: C, 66,04; H, 6,47; N, 12,84;
 mért: C, 66,22; H, 6,72; N, 12,51.

17. példa 1-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-4-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-1-pentanon,

60% termelés.
Op.: 153–158 °C.
Elemanalízis a $C_{25}H_{30}N_4O_4$ képlet alapján:
számított: C, 66,65; H, 6,71; N, 12,44;
mért: C, 66,36; H, 6,79; N, 12,24.

18. példa 1-[3-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil]-4-(1H-tetrazol-5-il)-1-butanon,
57% termelés.
Op.: 140–145 °C.
Elemanalízis a $C_{23}H_{26}N_4O_4$ képlet alapján:
számított: C, 65,39; H, 6,20; N, 13,26;
mért: C, 65,17; H, 6,39; N, 12,98.

19. példa 1-[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-1-hexanon,
66% termelés.
Op.: 135–138 °C.
Elemanalízis a $C_{25}H_{30}N_4O_5$ képlet alapján:
számított: C, 66,65; H, 6,71; N, 12,44;
mért: C, 67,62; H, 7,14; N, 12,40.

20–22. példa

Az 1. C) példa szerinti eljárással a megfelelő fenolból kiindulva az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

20. példa 5-[4-[(4-Acetil-2-etil-3-hidroxi-fenil)-metoxi]-fenil]-béta, béta-dimetil-delta-oxo-pentánsav-etilészter,
80% termelés.
Op.: 93–97 °C.
Elemanalízis a $C_{26}H_{32}O_6$ képlet alapján:
számított: C 70,89; H, 7,32;
mért: C 70,96; H, 7,42.

21. példa α -{2-[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil]-2-oxo-etil}}-ciklopentán-ecet-sav-etilészter,
96% termelés.
Op.: 94–95 °C.
Elemanalízis a $C_{29}H_{36}O_6$ képlet alapján:
számított: C, 72,48; H, 7,55;
mért: C, 72,75; H, 7,63;

22. példa Delta-[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil]-béta-metil-béta-etil-delta-oxo-pentánsav-etilészter,
73% termelés.
Olajos anyag.
Elemanalízis a $C_{28}H_{36}O_6$ képlet alapján:
számított: C, 71,03; H, 7,95;
mért: C, 71,06; H, 7,81.

23–25. példa

Az 1. D) példa szerinti eljárással a megfelelő észte-rek hidrolízisével az alábbi anyagokat állítjuk elő.

23. példa 5-[4-[(4-Acetil-2-etil-3-hidroxi-fenil)-metoxi]-fenil]-béta, béta-dimetil-delta-oxo-pentán-sav,

80% termelés.
Op.: 120–122 °C.
Elemanalízis a $C_{24}H_{28}O_6$ képlet alapján:
számított: C, 69,89; H, 6,84;
mért: C, 69,79; H, 6,94.

24. példa α -{2-[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil]-2-oxo-etil}}-ciklopentán-ecet-sav,
61% termelés.
Op.: 103–104 °C.
Elemanalízis a $C_{27}H_{32}O_6$ képlet alapján:
számított: C, 71,66; H, 7,13;
mért: C, 71,76; H, 7,34.

25. példa 5-[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil]-béta-metil-béta-etil-delta-oxo-pen-tánsav,
61% termelés.
Op.: 52–60 °C.
Elemanalízis a $C_{26}H_{32}O_6$ képlet alapján:
számított: C, 70,89; H, 7,32;
mért: C, 71,26; H, 7,73.

26. példa

6-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftil-ecetsav-etilészter

A) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftil-ecetsav-etilészter előállítása
58,8 mg diizopropil-amin 260 ml tetrahidro-furán-ban készült hideg oldatához 262,5 ml 1,6 mólos hexá-nos butillítium-oldatot adagolunk. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd az oldatot 71,3 g 6-metoxi-1-tetralon 300 ml tetrahidrofuran és 200 ml hexametil-foszforamid elegyében készült –60–70 °C-ra hűtött ol-datához adjuk. Az elegyet 1 óráig keverjük, majd 90 perc alatt 46,6 ml brómecetsav-etilésztert adunk hoz-zá. A reakcióelegyet 3 óráig –60 °C-on keverjük, majd a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a keveréket további 20 óráig keverjük. Az oldószereket vákuumban elpáro-logtatjuk és a maradékot etilacetátban oldjuk. A szer-ves oldatot vízzel mossuk, magnéziumsulfáton meg-száritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot vá-kuumdesztillációval tisztítjuk. A 135–152 °C-on (0,04 torr nyomáson) desztilláló frakciót gyűjtjük és 36,6 g kívánt terméket kapunk.

Elemanalízis a $C_{15}H_{18}O_4$ képlet alapján:
számított: C, 68,69; H, 6,92;
mért: C, 68,37; H, 6,83.

B) 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftil-ecetsav-etilészter előállítása

57 g 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftil-ecetsav etilészter 1 l diklórmétán és 87,1 g alumíni-umklorid elegyét 48 óráig visszafolyatás mellett for-aljuk. Ezután további 50 g alumíniumkloridot adunk hozzá és tovább keverjük. A reakcióelegyet diklórmé-tán és etilacetát elegyére öntjük. A fázisokat elválaszt-juk és a szerves oldatot híg sósavval mossuk, majd

magnéziumsulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 200 ml etanolban oldjuk, majd 20 ml metánszulfonsavat adunk hozzá és az elegyet 24 óráig keverjük. Az oldatot vízbe öntjük és etilacetáttal extraháljuk. A szerves oldatot nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, magnéziumsulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. 18 g kívánt terméket kapunk.

Elemanalízis a $C_{14}H_{16}O_4$ képlet alapján:

számított: C, 67,73; H, 6,50;

mért: C, 67,94; H, 6,38.

C) 6-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftil-ecetsav etilészter előállítása

A címbeli vegyületet a 26. B) példa szerinti termékből az 1. C) példa szerinti eljárással, a nátriumfém helyett kálium-t-butoxidot alkalmazva 76% termeléssel állítjuk elő.

Elemanalízis a $C_{26}H_{30}O_6$ képlet alapján:

számított: C, 71,21; H, 6,90;

mért: C, 71,09; H, 7,00.

27. példa

7-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftil-ecetsav-etilészter

A 26. C) példa szerinti eljárással 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftil-ecetsav-etilészterből kiindulva 81% termeléssel állítjuk elő.

28-29. példa

Az 1. D) példa szerinti eljárással a megfelelő észterekből az alábbi karbonsavakat állítjuk elő.

28. példa 6-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftil-ecetsav, 43% termelés.

Op.: 147-149 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{26}O_6$ képlet alapján:

számított: C, 70,23; H, 6,38;

mért: C, 69,96; H, 6,45.

29. példa 7-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-2-naftil-ecetsav, 64% termelés.

Op.: 107-109 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{26}O_6$ képlet alapján:

számított: C, 70,23; H, 6,38;

mért: C, 71,58; H, 6,72.

30. példa

1-{4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-7-(1H-tetrazol-5-il)-1-heptanon

A címbeli vegyületet a megfelelő nitrilből kiindulva a 8. C) példa szerinti eljárással állítjuk elő.

22% termelés.

Op.: 134-137 °C.

Elemanalízis a $C_{26}H_{23}N_4O_4$ képlet alapján:

számított: C, 67,22; H, 6,94; N, 12,06;

mért: C, 67,49; H, 7,18; N, 12,27.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik emlősök kezelésében alkalmazhatók, amelyek túlzott leukotrién-kibocsátással jellemezhető betegségben szenvednek.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek potenciálisan alkalmasak olyan betegségek kezelésére, amelyek túlzott C_4 -, D_4 - vagy E_4 - leukotrién-kibocsátással jellemezhetők. Ilyen betegségek közé tartozik a hirtelen beálló túlérzékenység, mint például az asztma. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek alkalmasak bizonyos tünetek, például krónikus bronchitisz, cisztás fibrosis, és esetenként reumás ízületi gyulladás kezelésére is, mivel leukotrién-antagonista hatással rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületek ugyancsak alkalmasak a leukotriének szívérkeringési hatásának inhibálására, és így például ischaemiás szívbetegség kezelésére.

A „túlzott leukotrién-kibocsátás” kifejezés alatt a leukotriének olyan mennyiségét értjük, amely elegendő egy adott betegség kiváltásához. A túlzottnak tekintett leukotrién-szint számos tényező, például az adott leukotrién(ek) fajtája, és az adott betegség kiváltásához szükséges leukotrién-mennyiség, és az adott emlős fajtájának függvénye. Mint a szakember előtt nyilvánvaló, a túlzott leukotrién-kibocsátással jellemezhető betegségben szenvedő emlős (I) általános képletű vegyülettel történő kezelése akkor tekinthető sikeresnek, ha a vegyület a betegség tüneteit csökkenti vagy megszünteti. A találmány szerinti eljárással előállított biciklusos vegyületek kiemelkedően magas vérkoncentrációt eredményeznek.

A leukotrién-antagonista hatást az alábbi tesztvizsgálattal mutatjuk ki:

200-450 g súlyú hím Hartley-tengerimalacokat lefejezéssel megölünk. A terminális ileum-szakaszt eltávolítjuk, az üreges részt megtisztítjuk és a szövetet 2,5 cm-es szegmensekre vágjuk. A csípőbelet 10 ml Krebs-hidrogénkarbonát-oldatba helyezzük, amelynek összetétele az alábbi (mmól/l): KCl 4,6; $CaCl_2$ 2; H_2O 1,2; KH_2PO_4 1,2; $MgSO_4$ 7; H_2O 1,2; $NaCl$ 118,2; $NaHCO_3$ 24,8; és dextróz 10,0. A fürdőfolyadék hőmérsékletét 37 °C-on tartjuk és 95 százalékos oxigén és 5 százalékos széndioxid elegyével levegőztetjük. Ezen túlmenően 1×10^{-6} mól atropint tartalmazó puffert adunk hozzá, hogy a spontán bélaktivitást redukáljuk. Az izometrikus méréseket Grass FTO3C erőelmozdulás-átalakítóval végeztük és Grass-poligrammon ábrázoltuk, mint erő gramm hatásra beálló változásokat. A szövetekre 0,5 g passzív erőt gyakoroltunk. A megfelelő egyensúly beállási periódus után tiszta LTD_4 -re adott szubmaximális kontrollválaszt mérünk. Ezután a csípőbelet 5 percig a vizsgált anyag hatásának tettük ki, majd a kontrollméréssel azonos LTD_4 -koncentrációt adagoltunk az oldatba. A szövet LTD_4 -beadásra adott választ mértük a vizsgált vegyület jelenlétében és ezt összehasonlítottuk a kontrollválasszal, amelyet a vizsgált vegyület nélkül kaptunk. Különféle LTD_4 -antagonista hatást kaptunk 2-

4 különböző koncentrációjú vizsgált hatóanyag alkalmazása esetében. Az antagonistá koncentrációt, amely 50%-ban inhibálja az LTD₄-választ (-log IC₅₀) az adatokból lineáris regressziával interpoláltuk.

Az (I) általános képletű vegyületek esetében a fenti két tesztvizsgálatban kapott vizsgálati eredményeket az I. táblázatban foglaljuk össze.

I. táblázat
LTD₄ által kiváltott ileum-összehúzódis inhibálási %-a

Vegyület Példa sorszáma	Vegyületkoncentráció					
	$3 \times 10^{-7}M$	$1 \times 10^{-7}M$	$3 \times 10^{-8}M$	$1 \times 10^{-8}M$	$3 \times 10^{-9}M$	-log IC ₅₀
1	97		48			7,48
5		86	63	40		7,80
6		78		41	16	7,73
7		68		17		7,43
8			54	40		7,66
9	91	85	54	25		7,58
10	94	95	76	57	46	8,32
11			51	43		7,61
12	60		41			7,29
13	82			28		7,61
14			58	35		7,69
15			91		50	8,49
16		95		63	41	8,32
18		84	65	34		7,74
19		80	47			7,49
23		88	66	25		7,67
24		85	74	35		7,87
28						7,99
29						7,12

A találmány tárgya továbbá eljárás gyógyszerészeti készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozó- és/vagy adalékanyaggal gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

A találmány szerinti vegyületek vagy formált alakok orális és rektális úton, helyi alkalmazásban, parenterálisan, például injekció-formában, vagy folyamatos, illetve megszakított intra-arteriális infúzió útján adagolhatók. Ilyen formák lehetnek például a tabletták, labdacskók, nyelvvalatti tabletták, zacskók, osztyák, elixírek, szuszpenziók, aeroszolok, kenőcsök, amelyek például 1-10 súly% aktív hatóanyagot tartalmazhatnak alkalmas alapanyagban, a kemény és lágy zselatin kapszulák, kúpok, injektálható oldatok és szuszpenziók fiziológiásan elfogadható közegben és a sterilen csomagolt porok, amelyek hordozóanyagra adszorbeáltak és injektálható oldat készítésére alkal-

masak. Az adagolás céljára előnyösen egységdózis formált alakot készíthetünk, ahol minden egyes dózis előnyösen 5-500 mg (körülbelül 5-50 mg parenterálisan vagy inhalációs adagolás esetében, körülbelül 25-500 mg orális vagy rektális adagolás esetében) aktív (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaz. Általában körülbelül 0,5-300 mg/kg/nap dózist, előnyösen körülbelül 0,5-20 mg/kg/nap dózist alkalmazunk, de természetesen az adagolt (I) általános képletű vegyületet vagy vegyületek mennyiségét az orvos határozza meg az adott esettől függően és az függ az alkalmazott vegyület fajtájától, az alkalmazás útjától, és a fent megadott dózis nem tekinthető limitáló adatnak.

A találmány szerinti eljárással előállított formált alakok normál esetben egy (I) általános képletű aktív hatóanyagot tartalmaznak, amelyet hordozóanyaggal keverünk vagy hígítunk, elfogyasztható tartóba zárunk és kapszula, zacskó, osztya, papír vagy más tartót alkalmazunk, amely lehet eldobható tartó, mint például

ul ampulla is. A hordozó vagy hígítóanyag lehet szilárd, félszilárd vagy folyadék és ez az aktív hatóanyag hordozójaként, közegeként szolgál.

A találmány szerinti gyógyszerészeti formált alakokban alkalmazható hígító vagy hordozóanyag például a laktóz, a dextróz, a szukróz, a szorbit, a mannit, a propilénlikol, a folyékony paraffin, a fehér lágy paraffin, a kaolin, a szilíciumdioxid-füst, a mikrokristályos cellulóz, a kalciumszilikát, a szilíciumoxid, a polivinil-pirrolidon, a cetosztearil-alkohol, a keményítő, a módosított keményítők, a gumiakácia, a kalciumfoszfát, a kakaóvaj, az etoxilezett észterek, a theobromin-olaj, arachidon-olaj, az alginátok, a tragant, a zselatin, a metil-cellulóz, a polioxi-etilén-szorbitán-monolaurát, az etil-laktát, a metil- és propil-hidroxibenzoát, a szorbitán-trioleát, a szorbitán-szeszkviolet és az oleilalkohol, valamint egyes propelláns anyagok, mint például a triklór-monofluor-metán, diklór-difluor-metán, és diklór-tetrafluor-etán.

Tabletta formált alak esetében kenőanyagot is alkalmazhatunk, hogy megakadályozzuk a porkeverék présfejhez való tapadását a tablettázógépben. Ilyen célra alkalmazható például az alumínium-, magnézium-, vagy kalcium-sztearát, a talkum vagy az ásványi olaj.

A találmány szerinti eljárással előállított előnyös formált alakok a kapszulák, tabletták, kúpok, injektálható oldatok, krémek és kenőcsök. Különösen előnyös formált alakok az inhalálással alkalmazható készítmények, mint például az aeroszolak, valamint az orális adagolásra alkalmas formált alakok.

A találmány szerinti formálási eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk.

31. példa

Kemény zselatin formált alakot állítunk elő az alábbi alkotóelemek alkalmazásával:

Mennyiség (mg/kapszula)

1-[4-[(4-Acetil-3-hidroxil-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil]-4-(1H-tetrazol-5-il)-1-butanon-nátriumsó	250
keményítő	200
magnézium-sztearát	10

A fenti alkotóanyagokat elkeverjük, és 460 mg adagokban kemény zselatin kapszulákba töltjük.

32. példa

Tabletta formált alakot állítunk elő az alábbi alkotóelemekből:

Mennyiség (mg/tabletta)

1-[4-[(4-Acetil-3-hidroxil-2-propil)-metoxi]-fenil]-3,3-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-butanon	250
mikrokristályos cellulóz	400
szilikondioxid-füst	10
magnézium-sztearát	5

Az alkotóelemeket elkeverjük és 665 mg súlyú tablettává préseljük.

33. példa

Az alábbi alkotóelemekből aeroszol oldatot készítünk:

	súly%
5 hatóanyag	0,25
etanol	30,00
Propellant 11 (triklór-fluor-metán)	10,25
Propellant 12 (diklór-difluor-metán)	29,75
10 Propellant 114 (diklór-tetrafluor-etán)	29,75

Az aktív vegyületet etanolban oldjuk és az oldatot -30 °C-ra hűtött Propellant 11-hez adjuk, majd töltőberendezésbe visszük. A kívánt mennyiséget tartályba töltjük és ezután beletöltjük az előre kevert Propellant 12 és 114 elegyet hideg töltési és nyomás alatti töltési eljárással. A szelepet a tartályra szereljük.

34. példa

60 mg aktív hatóanyagot tartalmazó tablettát állítunk elő:

1-[4-[(4-Acetil-3-hidroxil-2-etil-fenil)-metoxi]-fenil]-3,3-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-1-butanon	60 mg
keményítő	45 mg
mikrokristályos cellulóz	35 mg
polivinil-pirrolidon	
30 (mint 10%-os vizes oldat) nátrium-karboximetil-keményítő	4 mg
magnézium-sztearát	4,5 mg
talkum	0,5 mg
35 összesen	1 mg
	150 mg

Aktív hatóanyagot, a keményítőt és a cellulózt No. 45 mesh U. S. szitán szitáljuk és elkeverjük. A kapott elegyhez hozzáadjuk a polivinil-pirrolidon-oldatot, majd No. 14 mesh U. S. szitán szitáljuk. A kapott granulátumot 50-60 °C-on szárítjuk, majd No. 18 mesh U. S. szitán szitáljuk. A nátrium-karboximetil-keményítőt, magnézium-sztearátot és a talkumot előzetesen No. 60 mesh U. S. szitán szitáljuk, majd a granulátumhoz adjuk. Az elegyet elkeverjük és 150 mg súlyú tablettákká préseljük.

35. példa

80 mg aktív hatóanyagot tartalmazó kapszula formált alakot állítunk elő:

α{[2-[(4-Acetil-3-hidroxil-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil]-2-oxoetil]}-ciklopentán-ecet-sav	80 mg
keményítő	59 mg
mikrokristályos cellulóz	59 mg
magnézium-sztearát	2 mg
összesen	200 mg

60 Az aktív hatóanyagot, a cellulózt, a keményítőt és a

magnézium-sztearátot elkeverjük, majd No. 45 mesh U. S. szitán szitáljuk és az elegyet 200 mg adagokban kemény zselatin kapszulákba töltjük.

36. példa

225 mg aktív hatóanyagot tartalmazó kúp formált alakot állítunk elő:

hatóanyag	225 mg	
telítetlen vagy telített zsírsav-gliceridek	2000 mg-ra	10
	kiegészítő mennyiség.	

Az aktív hatóanyagot No. 60 mesh U. S. szitán szitáljuk, majd minimális, a megolvadáshoz szükséges hővel olvasztott zsírsav-glicerid-elegyen szuszpendáljuk. Az elegyet 2 g kapacitású kúp-formákba öntjük és hagyjuk lehűlni. 15

37. példa

5 ml dózisokban 50 mg hatóanyagot tartalmazó szuszpenzió formált alakot állítunk elő. 20

hatóanyag	50 mg	
nátrium-karboximetil-cellulóz	50 mg	
cukor	1 g	
metil-parabén	0,05 mg	25
propil-parabén	0,03 mg	
ízestítőanyag	q. v.	
színezőanyag	q. v.	
tisztított víz	5 ml-re	
	kiegészített mennyiség	30

Az aktív hatóanyagot No. 45 mesh U. S. szítán szítjuk, majd a nátrium-karboximetil-cellulózzal, cukorral és a víz egy részével elegyítjük és szuszpenziót képezünk. A parabéneket, ízesítőanyagokat, és színezőanyagot oldjuk és kis vízzel hígítjuk, majd keverés közben a szuszpenzióhoz adjuk. Ezután a végtérfogat eléréséhez elegendő vizet adunk a szuszpenzióhoz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására – ahol az általános képletben:

- R₁ jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport,
R₂ jelentése 1–5 szénatomszámú alkilcsoport,
R₈ jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoport,
A jelentése adott esetben 3–6 szénatomszámú ciklo-
alkilcsoporttal helyettesített 1-oxo-(2-7) szénato-
mos-alkilencsoport, vagy a kapcsolódó fenilgyű-
rűvel együtt (a) vagy (b) általános képletű csopor-
tot alkot, ahol R₈' hidrogénatom,
R₄ jelentése cianocsoport, tetrazolilcsoport vagy -
COR₉ általános képletű csoport, ahol

R₉ jelentése hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomszámú alkoxicsoprot – *azzal jellemezve, hogy*

- a) egy (VI) általános képletű benzil-származékot, ahol R_1 és R_2 a fenti és X alkalmas hasadócsoport, előnyösen halogénatom, egy (VII) általános képletű származékkal reagáltatunk, ahol A, R_4 és R_8 a fenti, vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_4 cianocsoport, A 1-oxo-(2-7 szénatomos)-alkilénecsoport és R_1 , R_2 és R_8 a fenti, egy olyan, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_8 a fenti és -A - R_4 jelentése -C(O)-O(1-6 szénatomos)-alkil-csoport, egy (1-6 szénatomos alkil)-nitrillel reagáltatunk, vagy
- c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_4 5-tetrazolilcsoport, egy (IV) általános képletű nitrilt, ahol az általános képletben R_1 , R_2 , A és R_8 a tárgyi körben megadott, valamely azidszármazékkal reagáltatunk,
- d) egy (I) általános képletű vegyületet, ahol R_4 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, olyan (I) általános képletű vegyülettől hidrolizálunk, ahol R_4 karboxicsoport és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet gyógyszerészetiileg elfogadható sósóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (Ia) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol

R₂ jelentése etilcsoport vagy propilcsoport;
A jelentése 1-oxo-(2-7 szénatomszámú)-alkilén-
 csoport;

és
R₄ jelentése karboxilcsoport vagy 5-tetrazolil-csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

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

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)-metoxi]-fenil}-béta, béta-dimetil-delta-oxo-pentánsav vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztitált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás az 5-{4-[(4-acetil-2-etil-3-hidroxi-fenil)-metoxi]-fenil}-béta, béta-dimetil-delta-oxo-pentánsav vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

