

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 226 A9

(21) A kérelem ügyszám: P/P 00702
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
287 973/90 1990. 10. 25. JP

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/17
C 07 C 275/34

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 5,401,775 országkódja: US
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1995. 03. 28.
Az oltalom e naptól számított 17 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Maruyama, Tatsuya, Tsukuba-shi, Ibaraki (JP)
Saito, Munetoshi, Tsukuba-shi, Ibaraki (JP)
Mase, Toshiyasu, Matsudo-shi, Chiba (JP)
Hara, Hiromu, Chiba (JP)

(73) Szabadalmaz:

Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Tri(rövidszénláncú alkoxi)-benzol-származékok

Az átmeneti oltalom az 1–8. igénypontokra vonatkozik.

A találmány tárgyát tri(rövidszénláncú alkoxi)-benzol-származékok, ezek sói, optikai izomerjei és szolvátjai képezik, e vegyületek gyógyászati hatással rendelkeznek, közelebbről a tüdő felületi szekrécióját stimulálják; a találmány tárgyaikhoz tartoznak a gyógyászati készítmények, valamint a vegyületek előállítására szolgáló eljárás is.

A technika állása

Az élőlények tüdejében egy tüdőfelületaktív anyagnak nevezett fiziológiailag hatásos anyag található, amely főleg foszfolipidekből áll. A tüdőfelületaktív anyag elsősorban a tüdőhólyagok II típusú hámszélleiben szintetizálódik, és innen választódik ki, és nemcsak a tüdőhólyagok régiójában, hanem mindenütt a légutakban található, bevonva a légutak falát. Ez az anyag csökkenti a felületi feszültséget, ezáltal megakadályozza, hogy a tüdőhólyagok működése leálljon; ez egy igen lényeges fiziológiai funkció, ami biztosítja a légzés folyamatos működését. A csecsemőknél előforduló légzési nehézség szindróma, ami gyakran akut légzési elégtelenséghez vezet, a tüdőfelületaktív anyag hiánya következtében lép fel. Számos közlemény utal arra, hogy a tüdőfelületaktív anyag kiválasztásának csökkenése vagy működésének hiánya a felnőtt betegek légzési elégtelenség szindrómájánál is észlelhető. Hallmann és munkatársai beszámolnak arról, hogy a tüdőfelületaktív anyag rendelkezései következtében krónikus légzési elégtelenség léphet fel [Journal of Clinical Investigation, 70, 673-683 (1982)].

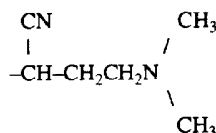
A tüdőfelületaktív anyag jelentős szerepet játszik az egész légzőtraktus védekező mechanizmusában, ezenkívül a légzési sokk kivédésében. Számos közleményben leírták ezen anyagnak a tüdőödéma megelőzésénél kifejtett hatását, a baktériumokkal és vírusokkal való fertőzés elleni hatását, továbbá a légzőszervi gyulladás és a szennyezett levegő által előidézett asztmatikus rohamokat és antigének elleni hatását. Ezen túlmenően a tüdőfelületaktív anyagról ismert, hogy a légutakba került idegen anyagok eltávolításánál jelentős szerepet játszik annak következtében, hogy a légzőszervi traktus belső felületét nedvesíti, és elősegíti a nyálka transzportját.

A tüdőfelületaktív anyagnak a légzőrendszerben kifejtett számos fiziológiai funkciója arra enged következtetni, hogy ezen anyag minőségi változása vagy mennyiségi csökkenése számos légzőszervi betegség romlását vagy kiváltását idézheti elő. A tüdőfelületaktív anyag kiválasztásának fokozása feltehetően megakadályozhatja különféle tüdőbetegségek kifejlődését vagy lehetővé teszi ezek kezelését, ezen betegségek közül említjük meg az akut légzési elégtelenséget (így például csecsemőknél vagy felnőtteknél fellépő légzési elégtelenség szindrómát), az akut és krónikus bronchitist, fertőző megbetegedéseket, az asztmát és a krónikus légzési elégtelenséget.

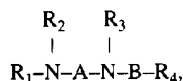
Igen valószínű, hogy a tüdőfelületaktív anyagot olyan terhes nőknek adva, akiknél a koraszülés veszélye fennáll, ez megakadályozhatja a csecsemőnél fellépő légzőszervi elégtelenség szindrómájának kialakulását.

Fentiekre figyelemmel kísérleteket végeztek annak érdekében, hogy a természetes vagy rekombináns tüdőfelületaktív anyagot hasznosítsák, a vegyületet önmagában vagy készítmény formájában (JP-B 1-13 690, ahol a „JP-B” megjelölés vizsgált, közzétett japán szabadalmi bejelentést jelent, JP-A(PCT) 63-50 1792 és JP-A 2-53 798, ahol a „JP-A” kifejezés vizsgálatlan közzétett japán szabadalmi bejelentést jelöl). Azonban csak az ambroxol, ami kereskedelemben beszerezhető köptetőszer (Merck Index 11, 62-63. oldalak, 392, Ambroxol) jöhet számításba, mint olyan anyag, amelyről megállapítható, hogy a tüdőfelületaktív anyag szekrécióját fokozza [Post. és munkatársai: Lung, 161, 349-359 (1983)].

Időközben olyan tri(rövidszénláncú alkoxi)-benzol-származékokat ismertetettek, amelyekben a trimetoxi-benzol rész az alábbi csoportot hordozza szubsztituensként



[Journal of Medicine Chemistry, 9, 631 (1966)]. E vegyületekről megállapították, hogy antihisztamin hatást mutatnak. A JP-A 62-240 653 számú szabadalmi leírásban az alábbi képletű vegyületet ismertetik, mint antianginás hatású szert



ahol a képletben

R₁ és R₄ jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport, amely adott esetben egy, kettő vagy három halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-, ciano-, hidroxil-, nitro-, -NR₅R₆ és O₂SNR₅-R₆ csoporttal lehet szubsztituálva (ahol R₅ és R₆ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy R₅ és R₆ együttes jelentése egy 3-6 szénatomos polimetilén lánc); vagy szubsztituensként szerepelhet egy fenilcsoport, amely 1-2 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttal lehet diszubsztituálva két szomszédos szénatomon és adott esetben a fenti csoportban felsorolt szubsztituensek egyikét hordozhatja,

R₂ jelentése (CH₂)_zCN (ahol z jelentése 0 vagy 1 és 4 közötti egész szám), 1-12 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-, fenil-1-4 szénatomos alkil-, piridil-, piridil-(1-4 szénatomos alkil)-, COR₇, COCH₂COR₇, SO₂R₇, CO₂R₇, CONHR₇ vagy CSNHR₇ (ahol R₇ jelentése 3-12 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-, fenil- vagy fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol az adott esetben

R₇-ben jelenlévő alkilcsoport adott esetben szubsztituensként hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkanol-oxi-csoportot hordoz, az R₂-ben adott esetben jelenlévő piridil- vagy fenilcsoport adott esetben az R₁ és R₄-nél felsorolt szubsztituenseket hordozhatja, továbbá az R₂-ben adott esetben jelenlévő cikloalkilcsoport adott esetben egy vagy kettő 1-4 szénatomos alkilcsoportot hordozhat,

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése 2-6 szénatomos alkilcsoport és

B jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Azonban a fenti irodalmi helyeken nem történik arról említés, hogy valamely tri(rövidszénláncú alkoxi)-benzol-származék a tüdőfelületaktív anyag kiválasztást serkenténé.

Ezen körülmények között jelen találmány feltalálói számos szintetikus úton előállított vegyületet vizsgáltak meg abból a célból, hogy olyan vegyületeket fejlesszenek ki, amelyek javítják a tüdőfelületaktív anyag kiválasztását; meglepő módon azt találták, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű tri(rövidszénláncú alkoxi)-benzol-származékok, e vegyületek sói, optikai izomerjei és hasonló származékai a tüdőfelületaktív anyag szekréciót serkentő hatást mutatnak, amely hatás felülmúlja az ambroxolét. Jelen találmány ezen eredményeken alapszik.

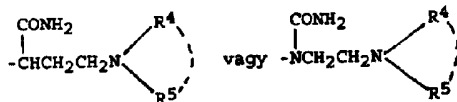
Az (I) általános képletben

R¹, R² és R³ jelentése azonos vagy eltérő rövidszénláncú alkilcsoport,

A jelentése -CH- vagy -N- és

R⁴ és R⁵ jelentése azonos vagy eltérő rövidszénláncú alkilcsoport, aralkilcsoport vagy egy arilcsoport, azzal a feltétellel, hogy R⁴ és R⁵ együttes jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, piperidín-, piperidino-, morfolino-, tiomorfolino vagy piperazinil/csoportot képezhetnek, amelyek adott esetben rövidszénláncú alkilcsoportot hordoznak a 4-helyzetben.

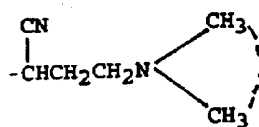
A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek szerkezetileg tri(rövidszénláncú alkoxi)-benzol-származékokat képeznek, amelyek szubsztituensként a következő csoportot



hordozzák, ahol a képletben

R⁴ és R⁵ jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány szerinti vegyületek annyiban különböznek a Journal of Medicinal Chemistry-ben leírt vegyületektől, hogy az ismert származékok alábbi csoportot tartalmazzák szubsztituensként:



Másrészt a JP-A 62-240 653 számú szabadalmi leírásban említett vegyületeknél az R₂ helyében álló CONHR₇ csoportban lévő R jelentése 3-12 szénatomos alkilcsoportra van korlátozva, és nem foglalja magában az R₇ a hidrogénatom jelentést. Ezen túlmenően az ismert vegyületeknél csak megemlítenek olyan vegyületeket, amelyekben R₁ jelentése trialkoxi-fenilcsoport, azonban a leírás nem rendelkezik megfelelő példákkal ezek alátámasztására, és a leírásban szereplő példák mindössze 3,4-dimetoxi-fenil-, fenil- és 4-klór-fenil-származékokat ismertetnek.

Ezért a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek újak, szerkezetileg eltérnek az ismert vegyületektől.

A találmány szerinti vegyületeket az alábbiakban részletesen ismertetjük. A leírásban említett "rövidszénláncú" kifejezés, hacsak másképp nincs feltüntetve, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos szénláncra vonatkozik.

A leírásban említett „rövidszénláncú alkilcsoport” így magában foglalja a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, (amil)-, izopentil-, neopentil-, terc-pentil-, 1-metil-butil-, 2-metil-butil-, 1,2-dimetil-propil-, hexil-, izohexil-, 1-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 3,3-dimetil-butil-, 1-etil-butil-, 2-etil-butil-, 1,1,2-trimetil-propil-, 1,2,2-trimetil-propil-, 1-etil-1-metil-propil-, 1-etil-2-metil-propil-csoportokat és hasonlókat.

A leírásban szereplő „arilcsoport” kifejezés fenil- és naftilcsoportra vonatkozik.

A leírásban alkalmazott „aralkilcsoport” megjelölés olyan, fentiekben értelmezett „rövidszénláncú alkilcsoport”-ra vonatkozik, amelyben egy adott hidrogénatom fenti „arilcsoporttal” van szubsztituálva. Így az arilcsoport helyében fenilgyűrű esetén következő aralkilcsoportokhoz jutunk: benzil-, fenetil-, 3-fenil-propil-, 2-fenil-propil-, 1-fenil-propil-, 4-fenil-butil-, 3-fenil-butil-, 2-metil-3-fenil-propil-, 5-fenil-pentil-, 6-fenil-pentil-, benzhidril-, tritil- és hasonló csoportokat említünk.

A találmány szerinti vegyületek előnyös csoportját képezik azok, amelyek képletében

R⁴ és R⁵ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, első sorban metilcsoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sói formájában is keletkezhetnek. A találmány tárgyhöz tartoznak ezen sók is. Az (I) általános képletű vegyületek sói lehetnek szerves savakkal, mint például sósavval, hidrogén-bromiddal, hidrogén-joddal, kénsavval, salétromsavval, foszforsavval, stb. képzett savaddíciós sók, vagy savaddíciós sókat képezhetünk szerves savakkal, mint például hangyasav, ecetsav, propionsav, oxálsav, malonsav, borostyánkősav, fumársav, maleinsav, tejsav, almasav, citromsav, borkősav, szén-

sav, pikrinsav, metán-szulfonsav, etán-szulfonsav, stb.; sókat képezhetünk a savas aminosavakkal is, mint például glutaminsav, aszparaginsav, stb., továbbá a találmány tárgyához tartoznak az ammóniumsók is. Abban az esetben, ha az (I) általános képletű vegyületekben A

jelentése egy $-CH-$ csoport, minthogy ezen szénatom e csoportban aszimmetriás, optikailag aktív izomerek képződésére van lehetőség. A találmány tárgyához tartoznak ezen optikai izomerek is, az izomerek külön-külön, továbbá ezek elegye.

Ezen túlmenően a találmány tárgyához tartoznak a különféle szolvátok és az (I) általános képletű vegyületek poli morf alakjai is.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket különféle szintetikus úton állíthatjuk elő függően az előállítandó vegyület szerkezetétől és a szubsztituensek jellegétől. Az előállítási eljárásokra példaként említjük meg az alábbiakat: 1. eljárás és 2. eljárás (lásd az 1. és 2. reakcióvázlatot).

A reakcióvázlatokban lévő képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos; M jelentése hidrogénatom vagy alkálifém.

Alkálifémként példaként megemlíttük a káliumot és a nátriumot.

Az előállítási eljárásokat az alábbiakban részletezzük.

1. eljárás

Azokat az (Ia) általános képletű butiramin-származékokat, amelyek képletében

A jelentése $-CH-$,

oly módon állíthatjuk elő, hogy a (II) általános képletű butironitril-származékokat hidrolizáljuk.

Minthogy nem áll fenn annak a veszélye, hogy a reakció során túlhidrolizálás menjen végbe, a művelet végezhetjük lúgos hidrolízissel, amely művelethez alkaloholos lúgoldatot használunk.

A reakciót előnyösen egy alkálilúg jelenlétében végezzük, erre a célra használhatunk nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot alkoholos, így tercier-butanolos közegben, a hidrolízist magasabb hőmérsékleten 50°C felett végezzük.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületet a fentiekben leírtak szerint állíthatjuk elő, így például a fentiekben említett Journal of Medicinal Chemistry közleménye alapján, vagy bármely analóg módszer szerint (a reakció menetét az alábbi 3. reakcióvázlat szemlélteti).

A reakcióvázlatban szereplő képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, Y jelentése halogénatom.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületet előnyösen oly módon állítjuk elő, hogy valamely (V) általános képletű tri(rövidszénláncú alkoxi)-fenil-acetonitrilt egy (VI) általános képletű szubsztituált aminos-
 etil-halogeniddel vagy e vegyület sójával reagáltatunk.

A reakcióhoz (V) általános képletű vegyületet és legalább ekvimoláris mennyiségű (VI) általános képle-

tű vegyületet vagy ennek sóját használjuk, a műveletet valamely bázis, így például nátrium-hidrid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, vagy alkálifém-alkoxid, mint például nátrium-etoxid jelenlétében hajtjuk végre (a bázisból mintegy két ekvivalens mennyiséget veszünk, amennyiben kiindulási anyagként a (VI) általános képletű vegyület sóját használjuk, egyéb esetekben egy-ekvivalens elegendő), a reakciót közömbös szerves oldószerben, így például N,N-dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, stb. végezzük általában szobahőmérsékleten, amennyiben szükséges, magasabb hőmérsékleten.

2. eljárás

A találmány tárgyához tartozó (Ib) általános képletű karbamid-származékokat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (III) általános képletű etilén-diamin-származékot egy izociánsavval vagy alkálifém-izociánnal reagáltatunk.

A műveletet célszerűen úgy végezzük, hogy ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk a (III) és (IV) általános képletű vegyületeket, a műveletet oldószer nélkül vagy valamely közömbös oldószer jelenlétében végezzük, oldószerként szerepelhet víz, szerves oldószer, mint például ecetsav, benzol, toluol, xilol, klór-benzol, kloroform, diklór-metán, acetone, tetrahidrofuran, stb., vagy alkalmazhatjuk ezen oldószerek elegyét, általában a reakciót szobahőmérsékleten végezzük, szükség esetén a reakcióelegyet rövid ideig melegítve.

A kiindulási anyagként alkalmazott (III) általános képletű vegyületet a 3,4,5-tri(rövidszénláncú-alkoxi)-anilin és valamely N,N-diszubsztituált amino-etil-halogenid reakciójával állíthatjuk elő.

A fentiekben ismertetett eljárások során kapott termékeket megfelelő só vagy szolvát formájában vagy szabad alakban különíthetjük el és tisztíthatjuk. A sóképzés szokásos módszerekkel végezhető.

Az előállított vegyületek elkülönítését és tisztítását végezhetjük szokásos kémiai módszerekkel, így például extrakcióval, koncentrációval, desztillációval, kristályosítással, szűréssel, átkristályosítással, továbbá különféle kromatográfiás módszerrel.

A találmány szerinti vegyületek optikai izomerjeit szokásos rezolválási módszerrel különíthetjük el. Az elkülönítési eljárásnál a diasztereomerek fizikai jellemzőiben fennálló differenciákat használjuk, amikor is a racém vegyületet optikailag aktív vegyülettel reagáltatjuk. Minthogy a találmány szerinti vegyületek aminok, a keresett izomereket oly módon állíthatjuk elő, hogy egy optikailag aktív savval kristályosítható diasztereomer sőt képzünk, majd a kapott sőt frakcionált kristályosításnak vetjük alá, így elkülönítjük az oldhatatlan sőt, amit azután elbontunk.

E célra alkalmazható optikailag aktív savak közül említjük meg a következőket:

- (+)- vagy (-)-cisz-2-benzamido-ciklohexán-karbonsav;
- (+)- vagy (-)-transz-2-benzamido-ciklohexán-karbonsav;
- (+)- vagy (-)-di-p-toluol-L- vagy -D-borkősav;
- (+)- vagy (-)-dibenzoil-L- vagy -D-borkősav;
- (+)- vagy (-)-diacetil-L- vagy -D-borkősav;

- (-)-almasav;
 (-)-kamfénszén-dioxid;
 (+)-kámfor-10-szulfonsav; és
 (+)-mandulasav.

Ezenkívül alkalmazhatunk olyan savas jellegű aminosavakat, mint például aszparaginsav, glutaminsav, stb. A fent említett diasztereomereknél keresztül történő rezolválás mellett a keresett optikai izomerhez eljuthatunk optikailag aktív kromatográfiás módszerek alkalmazásával is.

A rajzok rövid leírása

Az 1. ábra mutatja be a kísérleti eredményeket, amelyeket a 2. vizsgálati példa szerinti, felületaktív anyaggal végzett tüdőöblítés után kapunk, a légzési funkciót indikátorként tekintve mérjük a tüdő teljesítményét. A függőleges tengelyen szerepelnek a tüdővolumen százalékos értékei (százalékos változás) a Tween 20-szal végzett mosást megelőzően kapott alapértékekhez viszonyítva (a Tween 20 poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsír-sav-észter, kereskedelmi név, Kao-Atlas előállító; a továbbiakban Tween 20 megjelölést alkalmazunk) a horizontális tengelyen az idő van feltüntetve percben.

—■— jelentése kontrollvizsgálatok (N = 10); —○— ambroxol, 50 mg/kg p. o. (N = 5); —▲— jelzi az optikailag aktív (+) 19. példa szerinti vegyületet, 10 mg/kg p. o. (N = 4); a —▼— jelöli a 14. példa szerinti vegyületet, 10 mg/kg p. o. (N = 4). Az N jelentése a vizsgálathoz használt tengerimalacok száma; az ábrán lévő „*” jelenti a kontrollhoz viszonyított szignifikáns differenciát $p < 0,05$; a „***” jelentése a kontrollhoz viszonyított szignifikáns differencia $p < 0,01$ szinten.

Ipari alkalmazhatóság

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, ezek sói, optikai izomerjei és szolvátjai fokozzák a tüdőfelületaktív anyag szekrécióját, és ezért eredményesen alkalmazhatók olyan betegségek kezelésére és megelőzésére, továbbá funkcionális elégtelenségek kiküszöbölésére, mint a csecsemő légzési elégtelenség szindróma, a felnőtteknél fellépő légzési elégtelenség szindróma, tüdőödéma, akut vagy krónikus légzési elégtelenség, akut vagy krónikus bronchitisz, különféle fertőzések, asztma, továbbá egyéb, légzőszervi megbetegedések.

1. vizsgálati példa

A tüdőfelületaktív anyag szekrécióját stimuláló hatás ellenőrzése

Kísérleti módszer:

Hartley-féle hím tengerimalacokat használunk a kísérletekhez (300–350 g testtömeg).

A vizsgálati vegyületet intraperitoneálisan adjuk az állatoknak 50 mg/kg dózisban, majd 3 óra eltelté után az állatokat feláldozzuk 100 mg/kg pentobarbital-nátrium-sóval végzett érzéstelenítés közben az abdominális aortán és a véna káván keresztül az állatokból a vért leengedve. 10 mg/kg jég hideg fiziológiás sóoldatot alkalmazva a hólyagokat kétszer mossuk. Az egyesített

mosófolyadékot 1000 rpm sebességgel 10 percig centrifugáljuk 4 °C hőmérsékleten, majd a felülúszót az alábbi vizsgálatnak vetjük alá.

- Minden egyes mosófolyadék felülúszójából a lipideket extraháljuk Folch és munkatársai módszere szerint (Journal of Biological Chemistry, 226, 497–502 (1957)). Ennek fő komponensét egy telített foszfatidil-kolint a tüdőfelületaktív anyag indikátorként extraháljuk Gilfillan és munkatársai módszere szerint (Journal of Lipid Research, 24, 1651–1656 (1983)). A lipid extrakcióhoz kloroform és metanol 2:1 arányú elegyét alkalmazzuk, majd a kinyert telítetlen lipideket oxidáljuk ozmiumsav (100 mg/ml) segítségével. Ezt követően a telített foszfatidil-kolint extraháljuk, ehhez kloroform, metanol és 7n vizes ammónia-oldatot használunk 70:30:2 térfogatarányban. A művelethez semleges alumínium-oxid töltésű oszlopot alkalmazunk. A telített foszfatidil-kolint Nescoat PL Kit-K (Nippon Shoji Co., Ltd.) módszere szerint vizsgáljuk, meghatározva a kontrollcsoportéhoz (oldószer) viszonyított százalékos növekedést.

Eredmények:

- A tüdőfelületi anyagok kiválasztását stimuláló hatást vizsgálva a találmány szerinti vegyületek közül a 7. és 14. példa szerinti vegyületek esetében azt tapasztaltuk, hogy ezek a tüdőfelületaktív anyag kiválasztást a kontrollhoz viszonyítva több, mint 30%-kal serkentik.

2 vizsgálati példa

Tween 20-szal végzett tüdőmosás után a légzési

funkció helyreállása

Vizsgálati módszer:

- A tüdőhólyagokat a Tween 20-as felületaktív anyaggal átmosva a tüdőfelületaktív anyagok eltávolíthatódnak, ami légzési elégtelenséget okoz. Vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek szerepét a légzési funkció helyreállításában, mérve a tüdőhólyagok teljesítményét Tween 20-szal történő mosás előtt és után.

- 650–750 g testtömegű Hartley-fajtájú hím tengerimalacokat 1 mg/kg i. p. dózissal gallaminnal kezelünk, így a spontán légzést uretán érzéstelenítés közben (1,2 g/kg i. p.) leállítjuk, majd az állatokat mesterséges lélegeztetésnek vetjük alá 10 ml/kg és 60 lélegeztetés/perc ütemben. Ezután a tüdőhólyagokat kétszer átmoszuk, ehhez 3,8%-os vizes Tween 20 oldatot (10 ml/kg) használunk. A Tween 20-szal végzett mosást követően, 5 perc eltelté után beadjuk a vizsgálati vegyületet. A tüdővolumen meghatározását 15 cm H₂O nyomásnál mérjük meghatározva a statikus teljesítményt.

Eredmények:

A kísérletek eredményét az 1. ábra mutatja be.

- Az 1. ábrából kitűnik, hogy a 14. és 19. példa szerinti vegyületek jelentős mértékben stimulálják a statikus teljesítmény helyreállódását akkor is, ha a vizsgálati vegyületekből az ambroxol (kontrollként alkalmazott vegyület) dózisának egyötödét adjuk be, igazolva azt, hogy a találmány szerinti vegyületek hatása lényegesen magasabb az ambroxolénál.

Az egy vagy több találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyászati készítményeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot általában alkalmazott gyógyászati vivő-, töltő- és egyéb adalékanyagokkal elegyítjük, és különféle dóziszalakokat készítünk, így előállíthatunk például tablettákat, porokat, finom granulátumot, granulákat, kapszulákat, drázsákat, orálisan beadható folyadékokat (ideértve a szirupokat is), injekciókat, inhalálásra szánt készítményeket, kúpokat, transzdermális gyógyászati folyadékokat, kenőcsöket, transzdermális terápiás tapaszokat, a nyálkahártyán keresztül felszívódó tapaszokat (így például a szájban elhelyezhető tapaszokat) vagy folyadékokat (így például az orron keresztül beadandó terápiás sprayt), stb. Ezen készítményeket adhatjuk orálisan, parenterálisan vagy az anya testén keresztül.

A találmány szerinti vegyületek klinikai dózisát függően a diagnózistól, a szimptomáktól, testtömegtől, a kezelt páciens korától, nemétől, a beadás módjától és egyéb faktortól függően választjuk meg.

Így például csecsemő esetében a légzőszervi elégtelenség szindróma esetében a napi dózis értéke 1–500 mg intravénás injekció esetében, és 1–5000 mg, célszerűen 1–2000 mg abban az esetben, ha az adagolást az anya testén keresztül végezzük. Egyéb betegségeknél az orális dózis értéke felnőtt humán betegeknél 1–2000 mg, előnyösen 1–500 mg, a parenterális dózis nagysága felnőtt betegnél 1–2000 mg, előnyösen 1–500 mg. A fent megadott dózisokat adhatjuk egyetlen adagban vagy 2–4 dózisa felosztva.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik.

1. példa

(4. reakciósorozat)

8 ml 2-metil-2-propanolban feloldunk 0,84 g 4-dimetil-amino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butironitrilt, majd az oldathoz 1,0 g megőrölt kálium-hidroxidot adunk. Az elegyet visszazafolyatós hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat forraljuk. Az elegyet ezután lehűtjük, az oldhatatlan anyagot szűrővel eltávolítjuk, a szűrőlet csökkentett nyomáson betöményítjük. Az így kapott maradékhoz etil-acetátot és 10%-os sósav oldatot adunk. A vizes fázist elkülönítjük, nátrium-hidroxiddal kisózás céljából erősen meglúgosítjuk, majd a lúgos vegyületet etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist víz és telített vizes nátrium-klorid oldat elegyével (1:1), majd ezután telített vizes nátrium-kloriddal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra betöményítjük. Így 0,59 g kristályos terméket kapunk, amit etil-acetáttal átkristályosítunk, amikor is 0,35 g 4-dimetil-amino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramidot kapunk.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Olvadáspont: 110–112 °C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{24}N_2O_4$ összegképletre

számított: C 60,79%, H 8,16%, N 9,45%;
talált: C 60,56%, H 8,11%, N 9,39%

Az alább következő 2–6. példák szerinti vegyületeket az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő.

2. példa

4-Dietil-amino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramil [(2) képletű vegyület]

Kiindulási vegyület: 4-dietil-amino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butironitril.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Tömegspektrum (m/z): 324 (M^+)

NMR spektrum ($CDCl_3$, TMS belső standard) δ : 0,97 (6H, t, J = 7 Hz), 1,7–2,4 (4H, m), 2,50 (4H, q, J = 7 Hz), 3,48 (1H, t, J = 8 Hz), 3,81 (3H, s), 3,83 (6H, s), 5,30 (1H, br s), 5,80 (1H, br s), 6,49 (2H, s).

3. példa

4-(1-Pirrolidinil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid [(3) képletű vegyület]

Kiindulási vegyület: 4-(1-pirrolidinil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butironitril

Fizikai-kémiai jellemzők:

Tömegspektrum (m/z): 322 (M^+).

NMR spektrum ($CDCl_3$, TMS belső standard) δ : 1,7–2,0 (4H, m), 1,9–2,4 (2H, m), 2,4–2,7 (6H, m), 3,54 (1H, t, J = 7 Hz), 3,83 (3H, s), 3,86 (6H, s), 5,40 (1H, br s), 5,87 (1H, br s), 6,54 (2H, s)

4. példa

4-Piperidino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid [(4) képletű vegyület]

Kiindulási vegyület: 4-piperidino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butironitril

Fizikai-kémiai jellemzők:

Elemanalízis a $C_{13}H_{28}N_2O_4 \cdot 0,3EtOAc$ összegképletre:

számított: C 63,55%, H 8,44%, N 7,72%;
talált: C 63,38%, H 8,45%, N 7,95%.

Tömegspektrum (m/z): 336 (M^+).

5. példa

4-Morfolino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid [(5) képletű vegyület]

Kiindulási vegyület: 4-morfolino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butironitril.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Tömegspektrum (m/z): 338 (M^+).

NMR spektrum ($CDCl_3$, TMS belső standard) δ : 1,7–2,2 (2H, m), 2,2–2,5 (6H, m), 3,48 (1H, t, J = 7 Hz), 3,6–3,8 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,82 (6H, s), 5,52 (2H, br s), 6,48 (2H, s).

6. példa

4-(N-Etil-N-fenil-amino)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid [(6) képletű vegyület]

Kiindulási vegyület: 4-(N-etil-N-fenil-amino)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butironitril.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Olvadáspont: 162–164 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{28}N_2O_4$ összegképletre:

számított: C 67,72%, H 7,58%, N 7,52%;
talált: C 67,89%, H 7,62%, N 7,49%.

7. példa

(5. reakcióvázlat)

30 ml etanolban 10,8 g 4-dimetil-amino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramidot oldunk, ezután az oldathoz 3 ml koncentrált sósav és 27 ml etanol elegyét adjuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Az így kapott csapadékot szűrőssel elkülönítjük, majd csökkentett nyomáson szárítjuk, így 12,2 g 4-dimetil-amino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid-hidrokloridot kapunk.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Olvadáspont: 194–197 °C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{25}N_2O_4Cl \times 0,6 H_2O$ összegképletre:

számított: C 52,43%, H 7,68%, N 8,15%, Cl 10,32%;
talált: C 52,52%, H 7,81%, N 8,15%, Cl 10,59%.

A fentiek szerint kapott vegyületet 6 napig 74%-os relatív nedvességtartalmú térben tartva stabil dihidrátot képez.

A 7. példában leírtak szerint eljárva állíthatjuk elő a 8–12. példa szerinti vegyületeket.

8. példa

4-Dietil-amino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid-hidroklorid

[(8) képletű vegyület]

Kiindulási vegyület: 4-dietil-amino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid

Fizikai-kémiai jellemzők:

Olvadáspont: 60–64 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{29}N_2O_4Cl \times 1,3 H_2O$ összegképletre:

számított: C 53,13%, H 8,29%, N 7,29%, Cl 9,23%;
talált: C 53,29%, H 8,42%, N 6,83%, Cl 9,17%.

9. példa

4-(1-pirrolidinil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid-hidroklorid

[(9) képletű vegyület]

Kiindulási vegyület: 4-(1-pirrolidinil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Olvadáspont: 201–203 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{27}N_2O_4Cl$ összegképletre:

számított: C 56,90%, H 7,58%, N 7,81%, Cl 9,88%;
talált: C 56,66%, H 7,62%, N 7,67%; Cl 10,09%.

10. példa

4-Piperidino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid-hidroklorid

[(10) képletű vegyület]

Kiindulási vegyület: 4-piperidino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Olvadáspont: 192–195 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{29}N_2O_4Cl \times 0,8 H_2O$ összegképletre:

számított: C 55,82%, H 7,96%, N 7,23%, Cl 9,15%;
talált: C 56,02%, H 7,86%, N 6,93%, Cl 9,28%.

11. példa

4-Morfolino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid-hidroklorid

[(11) képletű vegyület]

5 Kiindulási vegyület: 4-morfolino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid

Fizikai-kémiai jellemzők:

Olvadáspont: 222–224 °C.

10 NMR spektrum (DMSO- d_6 , TMS belső standard) δ :
2,0–2,5 (2H, m), 2,7–3,3 (4H, m), 3,2–3,6 (3H, m),
3, 61 (3H, s), 3, 74 (6H, s), 3,6–4,0 (4H, m), 6,64
(2H, s), 6,92 (1H, br s), 7,54 (1H, br s), 11,55 (1H, br s).

12. példa

4-(N-Etil-N-fenil-amino)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid-hidroklorid

[(12) képletű vegyület]

20 Kiindulási vegyület: 4-(N-etil-N-fenil-amino)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid

Fizikai-kémiai jellemzők:

Olvadáspont: 105–110 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{29}N_2O_4Cl \times 0,6 H_2O$ összegképletre:

25 számított: C 60,09%, H 7,25%, N 6,67%, Cl 8,45%;
talált: C 60,04%, H 7,41%, N 6,57%, Cl 8,72%.

13. példa

(6. reakcióvázlat)

30 1,59 g 3,4,5-trimetoxi-anilint 15 ml diklór-metánban feloldunk, az oldathoz 10 ml trifluor-ecetsav-anhidridet adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot 30 ml acetonban feloldjuk, ehhez az oldathoz 1,32 g 2-klór-etil-dimetilamin-hidrokloridot és 7,3 g megőrölt kálium-hidroxidot adunk. A reakcióelegyet 2 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd az elegyhez vizet adunk, ezután szobahőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük.

35 A kapott reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, majd a koncentrátumot meghígítjuk és n sósav oldattal megsavanyítjuk. Az így kapott vizes oldatot etil-acetáttal mossuk, nátrium-hidroxiddal meg-lúgosítjuk, majd a kapott terméket etil-acetáttal extra-háljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként kloroform és metanol 10:1 arányú elegyét alkalmazzuk: így 0,32 g olajos terméket kapunk.

40 A kapott reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, majd a koncentrátumot meghígítjuk és n sósav oldattal megsavanyítjuk. Az így kapott vizes oldatot etil-acetáttal mossuk, nátrium-hidroxiddal meg-lúgosítjuk, majd a kapott terméket etil-acetáttal extra-háljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk, ehhez szilikagél és eluálószerként kloroform és metanol 10:1 arányú elegyét alkalmazzuk: így 0,32 g olajos terméket kapunk.

50 0,32 g olajos terméket 5 ml ecetsav és 5 ml víz elegyében feloldunk, majd az oldathoz 0,23 g kálium-izoci-anátnak 3 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük. A reak-cióelegyet ezután szobahőmérsékleten 3,5 óra hosszat keverjük, ezután vízzel meghígítjuk, és nátrium-hidro-rid-oldattal meglúgosítjuk. A keletkező terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátri-um-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson

ledeszűlláljuk, a maradékot etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk; így 0,24 g 1-(2-dimetil-amino-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-karbamidot kapunk.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Tömegspektrum (m/z): 298 (MH⁺).

NMR spektrum (CDCl₃, TMS belső standard) δ: 2,26 (6H, s), 2,43 (2H, t, J = 7 Hz), 3,75 (2H, t, J = 7 Hz), 3,85 (6H, s), 3,86 (3H, s), 4,53 (2H, br s), 6,57 (2H, s).

14. példa

(7. reakcióvázlat)

220 mg 1-(2-dimetil-amino-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-karbamidot 3 ml etanol és 15 ml dietil-éter elegyében feloldunk, majd az oldathoz keverés közben dioxánnal készült 4n sósav oldatot csepegtetünk. A keletkező kristályokat szűréssel elkülönítjük, csökkentett nyomás alatt szárítjuk, így 230 mg 1-(2-dimetil-amino-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-karbamid-hidrokloridot kapunk.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Olvadáspont: 184–186 °C.

Elemanalízis a C₁₄H₂₄N₃O₄Cl·H₂O összegképletre számított: C 47,79%, H 7,45%, N 11,94%, Cl 10,08%; talált: C 47,54%, H 7,24%, N 11,91%, Cl 10,26%.

15. példa

(8. reakcióvázlat)

1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-karbamidot állítunk elő a 13. példában leírtak szerint. Kiindulási vegyület: 3,4,5-trimetoxi-anilin és 1-(2-klór-etil)-pirrolidin-hidroklorid.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Olvadáspont: 130–131,5 °C.

Elemanalízis a C₁₆H₂₅N₃O₄ összegképletre: számított: C 59,43%, H 7,79%, N 12,99%; talált: C 59,29%, H 7,76%, N 12,83%.

16. példa

(9. reakcióvázlat)

1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-karbamid-hidrokloridot állítunk elő a 14. példában leírtak szerint.

Kiindulási vegyület: 1-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-karbamid.

Fizikai-kémiai jellemzők: 173–175,5 °C.

Elemanalízis a C₁₆H₂₅N₃O₄·1,3(H₃ClO) összegképletre: számított: C 48,75%, H 7,39%, N 10,66%, Cl 11,69%; talált: C 48,70%, H 7,25%, N 10,73%, Cl 11,75%.

17. példa

(10. reakcióvázlat)

1-(2-Piperidino-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-karbamidot állítunk elő a 13. példában leírtak szerint.

Kiindulási vegyület: 3,4,5-trimetoxi-anilin és 1-(2-klór-etil)-piperidin-hidroklorid.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Elemanalízis a C₁₇H₂₇N₃O₄ összegképletre:

számított: C 60,51%, H 8,07%, N 12,45%; talált: C 60,27%, H 8,10%, N 12,35%.

18. példa

(11. reakcióvázlat)

1-(2-Piperidino-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-karbamid-hidrokloridot állítunk elő a 14. példában leírtak szerint.

5 Kiindulási vegyület: 1-(2-piperidino-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-karbamid.

Fizikai-kémiai jellemzők:

Olvadáspont: 168–172 °C.

10 Elemanalízis a C₁₇H₂₇N₃O₄·2HCl·0,5H₂O összegképletre:

számított: C 48,69%, H 7,21%, N 10,02%; talált: C 49,08%, H 7,04%, N 10,06%.

19. példa

140 ml etil-acetátban feloldunk 11,84 g 4-dimetil-amino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramidot, amit az 1. példa szerint állítottunk elő. Az oldathoz 9,75 g (–)-cisz-2-benzamido-ciklohexán-karbonsavat adunk hőkezelés közben, majd az elegyet 14 óra hosszat állni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, így kristályos anyagot és anyalúgot kapunk. A szűréssel elkülönített kristályokat csökkentett nyomáson szárítjuk. Az így kapott 11,44 g kristályos anyagot 120 ml acetontól átkristályosítva 7,89 g kristályos termékhez jutunk. Ezeket a kristályokat 100 ml acetonnal újabb kristályosításnak vetjük alá, így 6,03 g kristályos terméket kapunk ([α]_D²⁰ = –49,0 (c = 1,0, MeOH)). A kapott kristályokat 150 ml etil-acetátban szuszpendáljuk, majd 10%-os vizes nátrium-karbonát oldattal kétszer mossuk, így tiszta etil-acetát oldatot kapunk. Az így kapott etil-acetát oldatot vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra betöményítjük, így 2,23 g szilárd terméket kapunk. A kapott maradékot 15 ml etanolban feloldjuk, az oldathoz 0,75 ml koncentrált sósavat adunk. Az elegyet 4 °C hőmérsékleten egy éjszakán át állni hagyjuk, majd a csökkentett nyomáson szárítjuk, így 1,96 g (–)-4-dimetil-amino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-butiramid-hidrokloridot kapunk.

[α]_D²⁰ = –60,7 (c = 1,0, MeOH).

Elemanalízis C₁₅H₂₅N₂O₄Cl·0,6 H₂O összegképletre:

számított: C 52,43%, H 7,68%, N 8,15%, Cl 10,32%; talált: C 52,47%, H 7,69%, N 8,18%, Cl 10,26%.

Olvadáspont: 201–203 °C.

A fentiek szerint elkülönített anyalúgot 15%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal kétszer, majd telített nátrium-klorid-oldattal háromszor mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd szárazra betöményítjük; így 3,49 g szilárd terméket kapunk. Az így kapott szilárd anyagot és 2,33 g (+)-cisz-2-benzamido-ciklohexán-karbonsavat 80 ml etil-acetátban feloldunk melegítés közben, majd az oldatot 4 óra hosszat állni hagyjuk. Az így kapott kristályos anyagot bepárlással elkülönítjük, és szárítjuk. 4,72 g kristályos terméket kapunk, amit 50 ml acetontól átkristályosítva 3,33 g kristályos termékhez jutunk ([α]_D²⁰ = +49,8 (c = 1,0, MeOH)). A kapott kristályokat 100 ml etil-acetátban szuszpendáljuk, majd 10 %-os vizes nátrium-karbonát-

oldattal kétszer, ezután telített vizes nátrium-klorid-oldattal háromszor mossuk, így tiszta etil-acetát-oldatot kapunk. Az etil-acetátos oldatot vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, csökkentett nyomáson szárazra bepároljuk, így 1,37 g szilárd terméket kapunk. A kapott anyagot 9,5 ml etanolban feloldjuk, az oldathoz 0,46 g koncentrált sósavat adunk. Az elegyet egy éjszakán át 4 °C hőmérsékleten állni hagyjuk, majd a keletkező kristályokat elkülönítjük, és csökkentett nyomáson szárítjuk; így 1,18 g (+)-4-dimetil-amio-2-(3,4,5-trimeto-xi-fenil)-butiramid-hidrokloridot kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = +59,9$ ($c = 1,0$, MerOH).

Elemanalízis: $C_{15}H_{25}N_2O_4Cl \times 0,5 H_2O$ összegképletre:

számított: C 52,71%, H 7,67%, N 8,20%, Cl 10,37%;
talált: C 52,60%, H 7,62%, N 8,17%, Cl 10,43%

Olvadáspont: 201–202 °C.

A fentiek szerint előállított két optikailag aktív vegyület optikai tisztasága 99,9%, a vizsgálatot nagyteljesítményű folyadékkromatográfia segítségével végezve és a vizsgálathoz optikailag aktív oszlopot alkalmazva.

Oszlop: α_1 -AGP (4,0 mm i. d. $\times$ 10 cm)

Oszlop hőmérséklete: 25 °C

Eluens: 0,03 M foszfát puffer, pH = 6,5

Átfolyási sebesség: 0,8 ml/perc.

Előhívás: UV 230 nm.

A gyógyászati készítmények előállítását az alábbi példák szemléltetik.

1. formulázási példa

(Inhalálásra szánt készítmény)

Poralakú készítmény

14. példa szerinti vegyület	1 mg
Laktóz	39 mg
összesen	40 mg

1 g 14. példa szerinti vegyületet és 39 g laktózt egyenletesen elkeverünk, porrá őrünk, szitálunk, majd 3. számú kapszulákba a kapott anyagot letöltjük kapszulázó berendezés segítségével; így poralakú inhalálásra szánt készítményt kapunk.

2 formulázási példa

(Inhalálásra szánt készítmény)

Szuszpenzió

14. példa szerinti vegyület	0,15 g
Szorbitán-trioleát	0,21 g
Diklór-monofluor-metán	5,16 g
Diklór-tetrafluor-etán	5,16 g
Diklór-difluor-metán	10,32 g
összesen:	21,0 g

150 g 14. példa szerinti vegyületet és 210 g szorbitán-trioleát egyenletesen elkeverünk. A kapott elegyből 0,36 g-ot 20 ml-es alumínium tartályba viszünk, amit szeleppel lezárunk. Gázkompresszorral a vivőanyag meghatározott mennyiségét a tartályba benyomatjuk nyomás alatt, így aeroszol terméket kapunk.

3. formulázási példa

(Inhalálásra szánt készítmény)

Oldat

5	14. példa szerinti vegyület	0,15 g
	Desztillált víz	4,2 ml
	Benzalkónium-klorid	0,01 g
	Diklór-monofluor-metán	5,16 g
	Diklór-tetrafluor-etán	5,16 g
10	Diklór-difluor-metán	10,32 g
	összesen:	25,0 g

150 g 14. példa szerinti vegyületet, 10 g benzalkónium-kloridot és 4,2 liter desztillált vizet egyenletesen elkeverünk. A kapott elegyből 4,36 g-os adagot 20 ml térfogatú alumínium tartóedénybe töltünk, amit szeleppel a töltést követően lezárunk. A meghatározott mennyiségű gázt nyomás alatt a tartóedénybe préseljük, így aeroszol terméket kapunk.

20 4. formulázási példa

Tabletta

	14. példa szerinti vegyület	100 mg
	Laktóz	56 mg
	Kukorica keményítő	37 mg
25	Hidroxi-propil-cellulóz	6 mg
	Magnézium-sztearát	1 mg
	összesen:	200 mg

100 g 14. példa szerinti vegyületet, 56 g laktózt és 37 g kukorica keményítőt egyenletesen elkeverünk. Ezt követően 60 g 10%-os hidroxi-propil-cellulózt adunk az elegyhez, majd az elegyet nedvesen granuláljuk. Az elegyet szitán átszűrjük, a kapott granulátumot szárítjuk. A granulátumhoz 1 g magnézium-sztearátot adunk, majd ezután keverést végzünk. 8 m/m 6,4R kompresszor alkalmazásával a granulákból tablettát préselünk.

5. formulázási példa

Kapszula

	14. példa szerinti vegyület	50 mg
40	Kristályos cellulóz	40 mg
	Kristályos laktóz	109 mg
	Magnézium-sztearát	1 mg
	összesen:	200 mg

50 g 14. példa szerinti vegyületet, 40 g kristályos cellulózt, 109 g kristályos laktózt és 1 g magnézium-sztearátot egyenletesen elkeverünk, majd az elegyet 3. számú kapszulába töltjük kapszulátöltő berendezés alkalmazásával; így kapszulákhoz jutunk.

50 6. formulázási példa

Liofilizátum (összetétel/üvegcsé)

14. példa szerinti vegyület	25 mg
D-mannit	33 mg
összesen:	58 mg

25 g 14. példa szerinti vegyületet és 33 g D-mannitot 800 ml vízben oldunk ebben a sorrendben, majd az oldatot vízzel 1 literre feltöltjük. A kapott oldatot aszeptikus körülmények között szűrjük, 1 ml-es adagokat üvegcsébe letöltünk, fagyasztásos szárítást végzünk, majd felhasználás előtt a kapott anyagból injekciót készítünk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű tri(rövidszénláncú alko-
xi)-benzol-származékok, ezek sói, optikai izomerjei
vagy szolvátjai, ahol a képletben

R¹, R² és R³ jelentése azonos vagy eltérő rövidszén-
láncú alkilcsoport,

|

A jelentése –N– csoport, továbbá

R⁴ és R⁵ jelentése azonos vagy eltérő rövidszénláncú
alkil-, aralkil- vagy arilcsoport.

2. Az 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol a kép-
letben R⁴ és R⁵ jelentése azonos vagy eltérő rövidszén-
láncú alkilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol
a képletben

R⁴ és R⁵ jelentése egyaránt metilcsoport.

4. Az 1–3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek

só és/vagy optikailag aktív vegyület formájában van-
nak jelen.

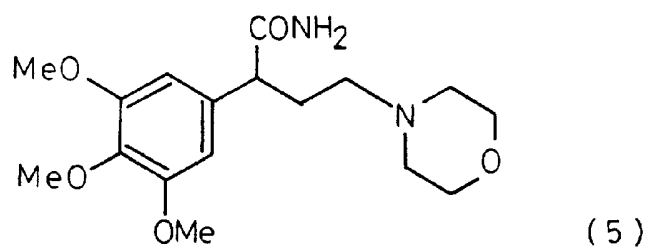
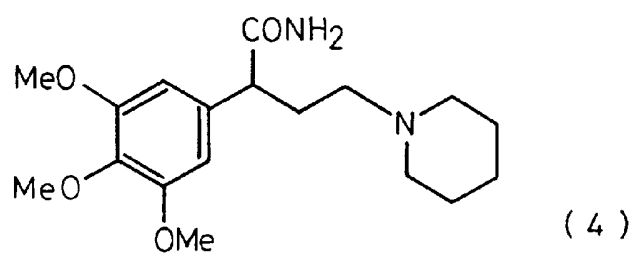
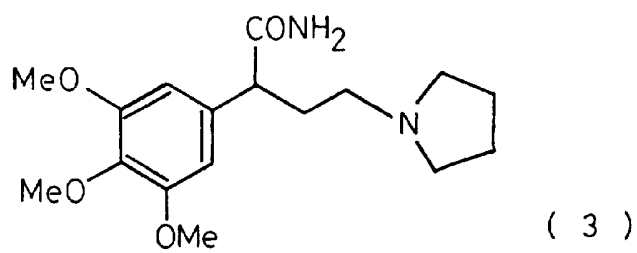
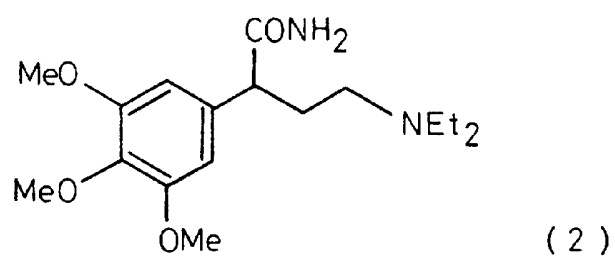
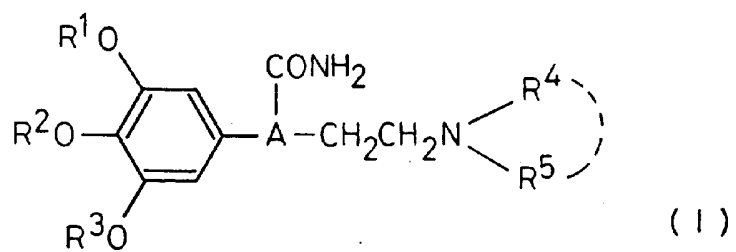
5. 1-(2-Dimetil-amino-etil)-1-(3,4,5-trimetoxi-fe-
nil)-karbamid vagy e vegyület sósavas sója.

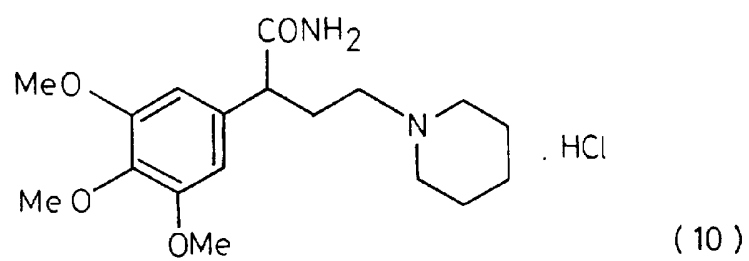
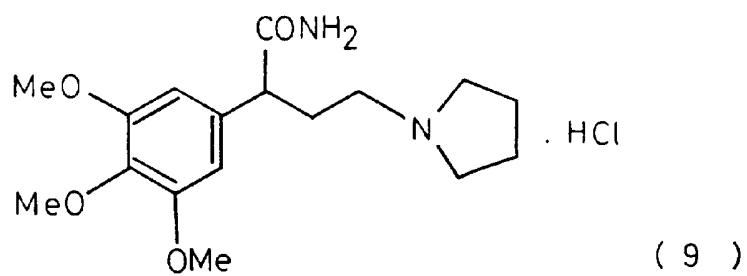
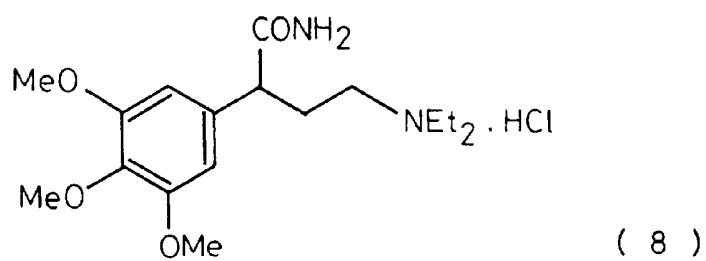
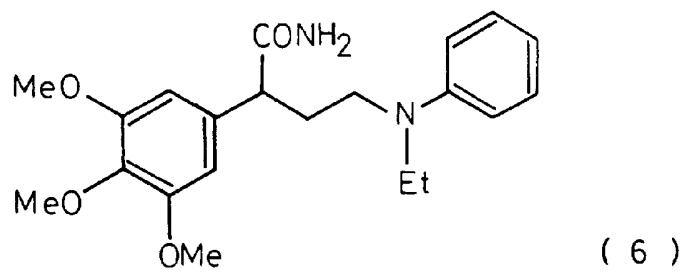
5 6. A 4-Dimetil-amino-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-bu-
tiramid vagy e vegyület sója vagy bármely vegyület
optikailag aktív alakja.

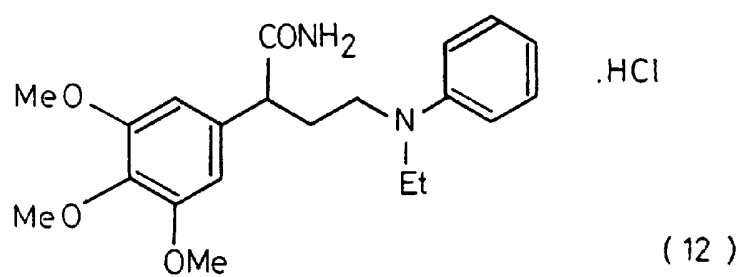
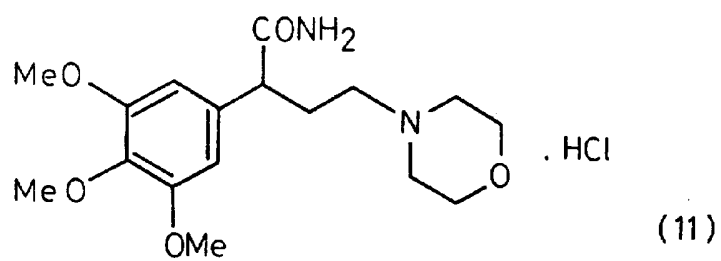
7. Gyógyászati készítmények, *azzal jellemezve*,
hogy ezek 1. igénypont szerinti (I) általános képletű
10 tri(rövidszénláncú alkoxi)-benzol-származékok, ennek
sóját, optikai izomerjét vagy szolvátját és gyógyászati-
lag megfelelő vivőanyagot tartalmaznak.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény
15 légzőszervi betegségek kezelésére és megelőzésére.

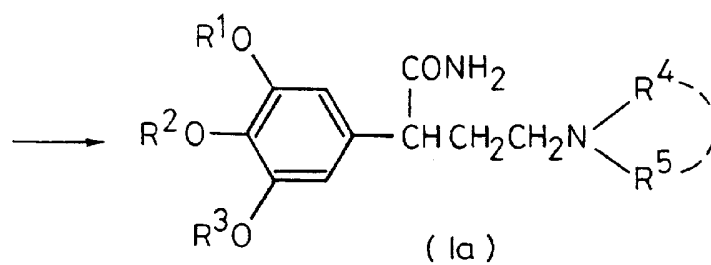
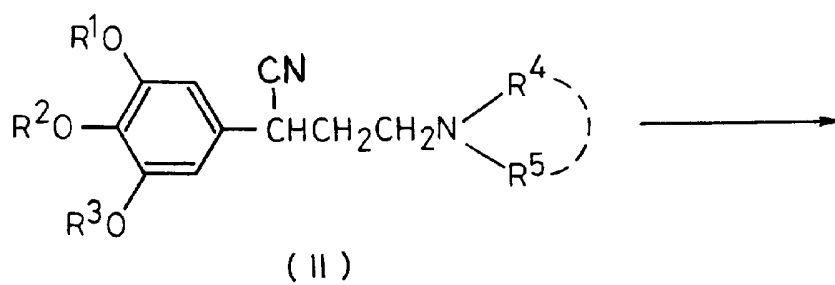
9. Eljárás betegek légzőszervi betegségének kezelé-
sére és megelőzésére, *azzal jellemezve*, hogy gyógyásza-
tilag hatásos mennyiségben valamely 7. igénypont sze-
rinti gyógyászati készítményt adunk a kezelt betegnek.



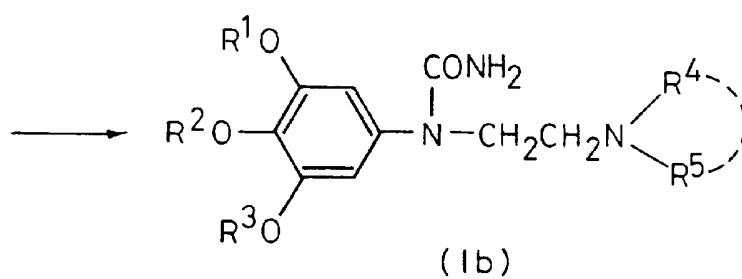
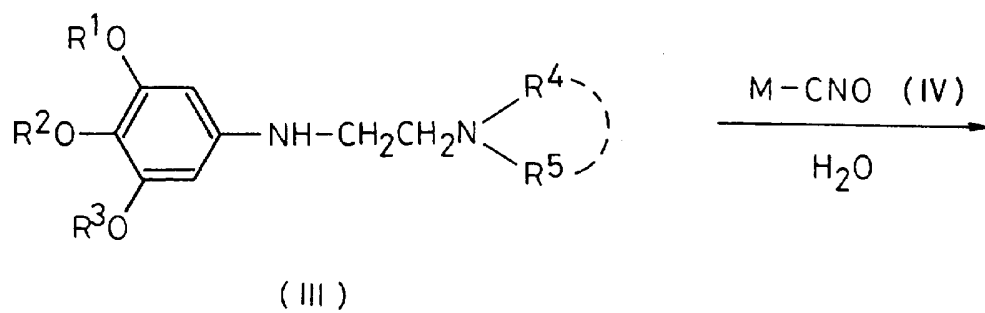




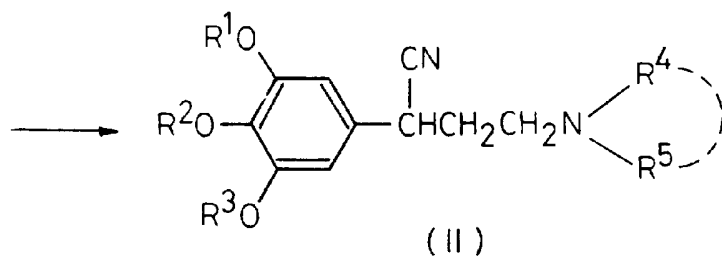
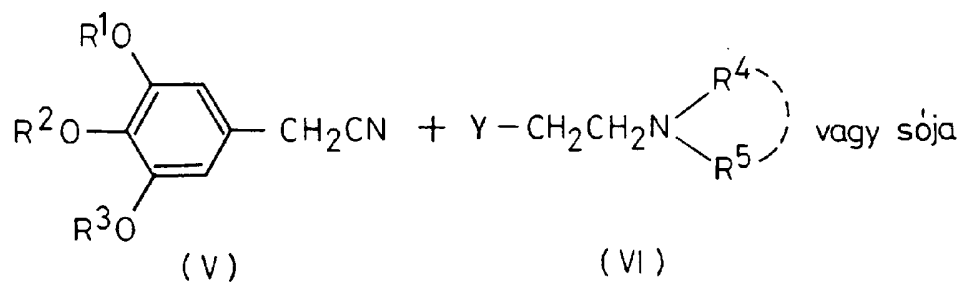
1. reakcióvázlat



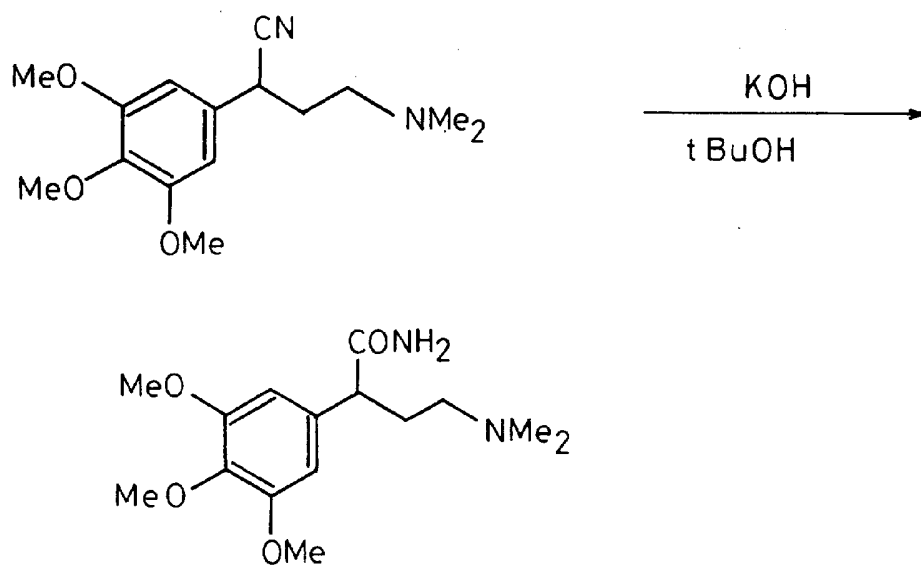
2. reakcióvázlat



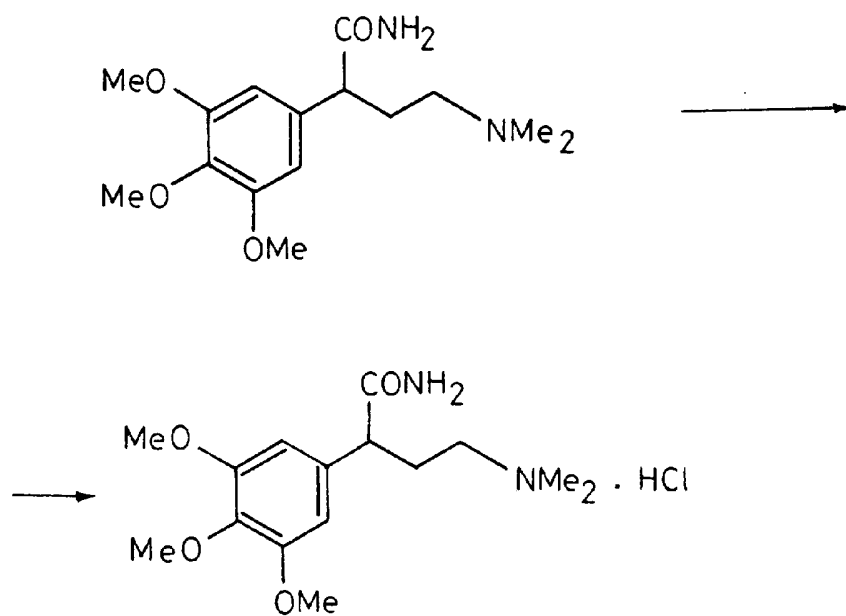
3. reakcióvázlat



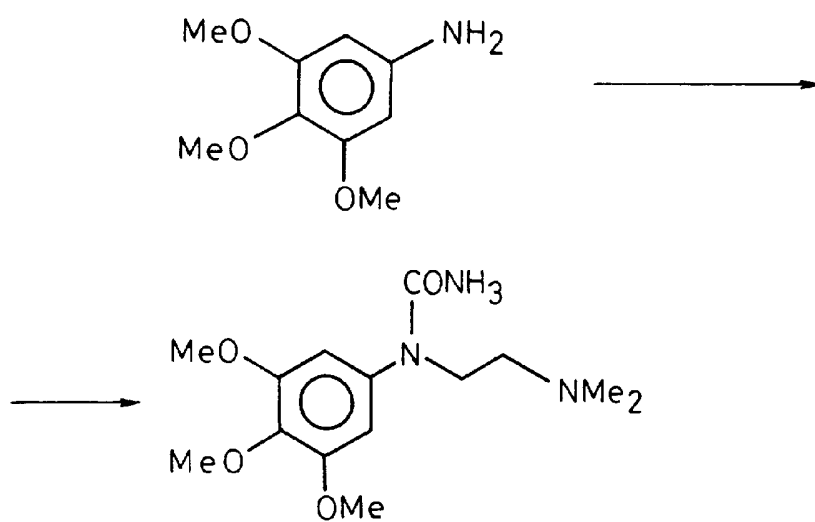
4. reakcióvázlat



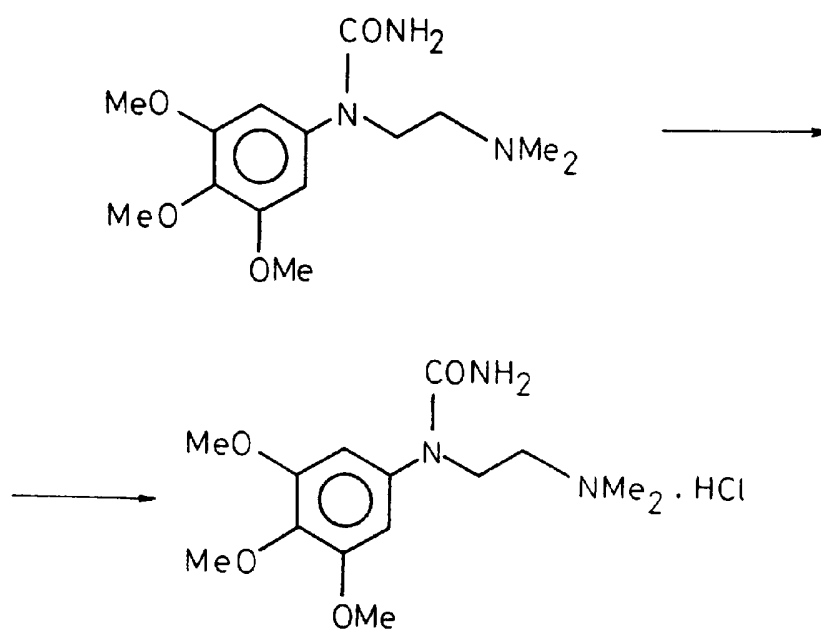
5. reakcióvázlat



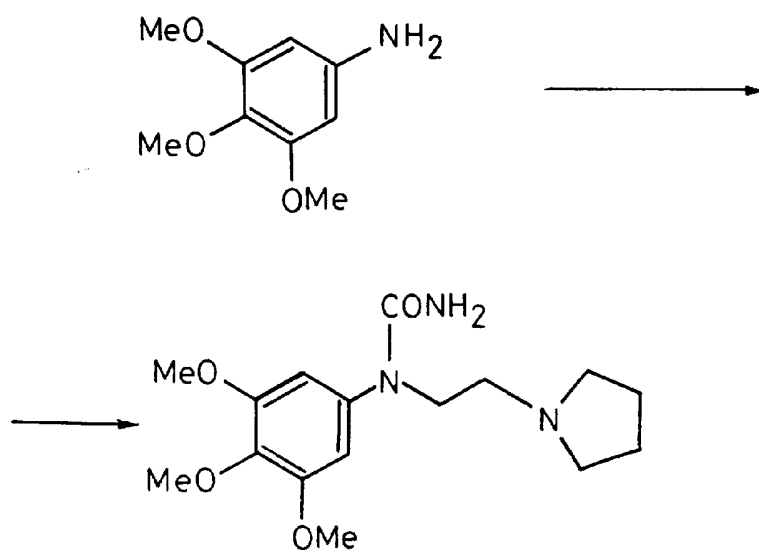
6 . reakcióvázlat



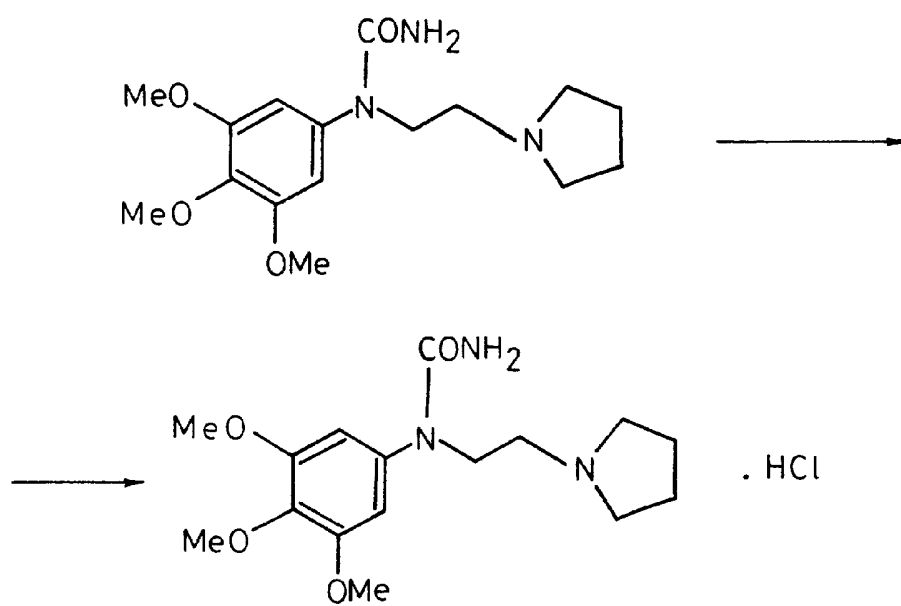
7 . reakcióvázlat



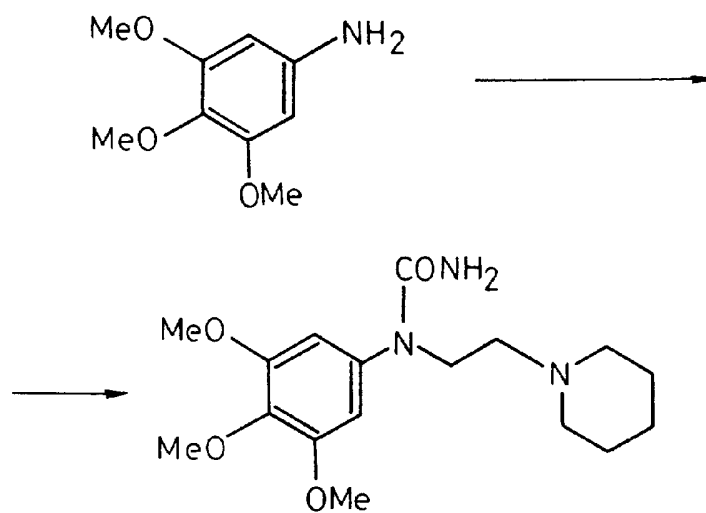
8 . reakcióvázlat



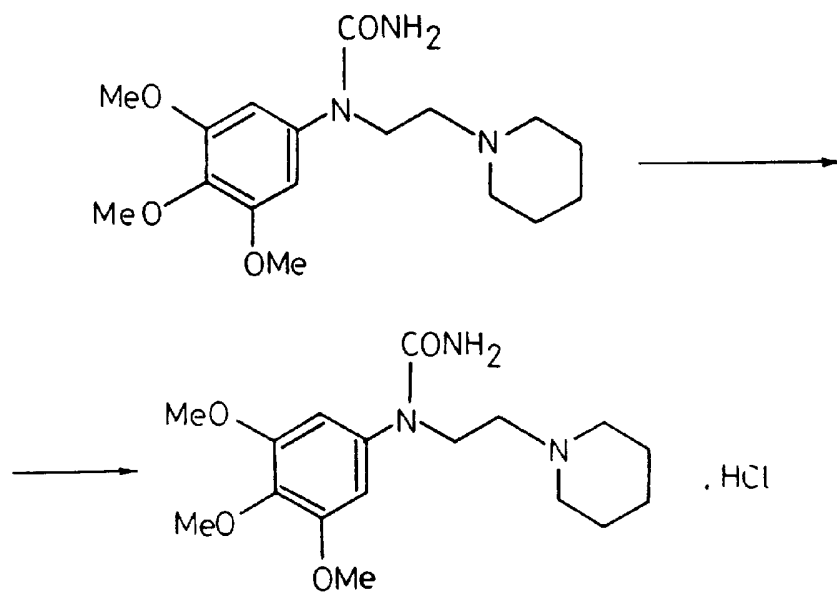
9 . reakcióvázlat

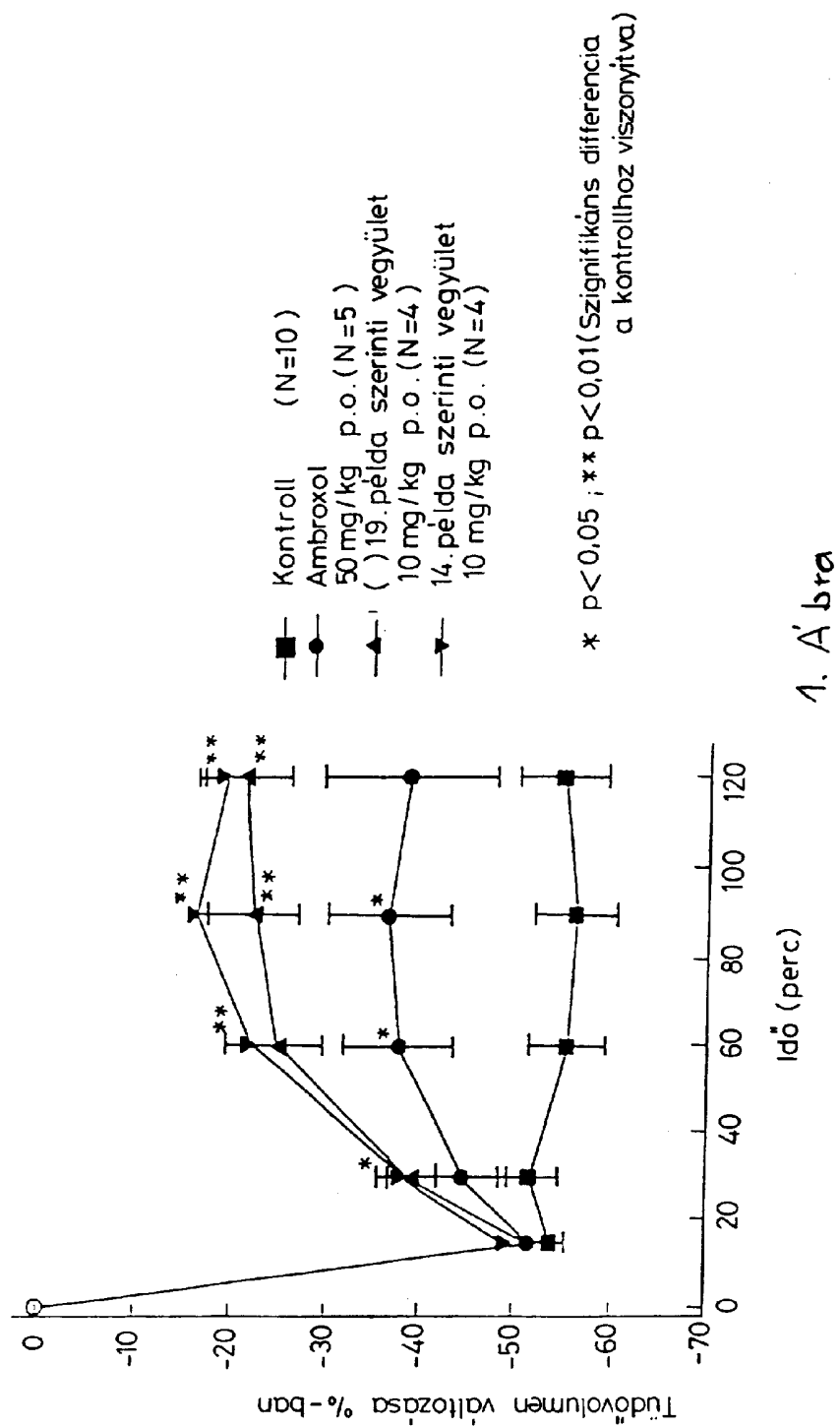


10. reakcióvázlat



11. reakcióvázlat





1. Ábra