

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
199105 B

(22) A bejelentés napja: 85.11.14. (21) 4344/85

(33) GB:
(32) 84.11.15.
(31) 8428932

(51) Int.Cl.
C 07 C 211/31
A 61 K 31/13



(41) (42) A közzététel napja: 1986.11.28.

(45) Megjelent: 1990.01.29.

(72) Feltaláló:
BAIR Kenneth Walter, Chapel Hill, North
Carolina, US

(73) Szabadalmas:
The Wellcome Foundation Limited, London,
GB

(54) ELJÁRÁS BIOCID HATÁSÚ POLICIKLUSOS AMINO- -ALKANOLOK ÉS ILYEN HATÓANYAGOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű policiklusos vegyületek és ilyen hatóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

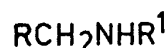
Az (I) általános képletben

R jelentése 15—20 szénatomos, adott esetben halogénatommal helyettesített karbociklusos, kondenzált gyűrűrendszer, amely négy vagy öt hattagú vagy egy öttagú és három hattagú aromás gyűrűt tartalmaz, kivéve a helyettesítetlen vagy helyettesített perilén-, fluorantén-, krizén-, pirén- és trifenilén gyűrűrendszereket:

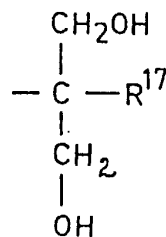
R¹ jelentése (n) általános képletű csoport, amelyben

R¹⁷ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport.

Az új vegyületek főként daganatellenes és gombaellenes készítmények hatóanyagai-ként alkalmazhatók.



(I)



(n)

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű policiklusos amino-alkanol-származékok és ilyen hatóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A vegyületek különösen mint daganatellenes készítmények hatóanyagai alkalmazhatók.

A Gazz. Chim. Ital., 93, 118 (1963) szakcikk ismerteti a 2-(fenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol előállítását, nem található azonban utalás arra, hogy ez a vegyület daganatellenes hatású lenne. A nitrakrin [1-nitro-9-(3-dimetil-amino-propil-amino)-akridin] 2-amino-2-metil-1,3-propándiol- és trisz-(hidroxil-metil)-metil-amin-csoportot tartalmazó két analógja daganatellenes hatást mutató patkányon [Arzneim. Forsch., 32 II, 1013 (1982)].

Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy az új (I) általános képletű polikarbociklusos aromás alkanolszármazékok biocid hatásúak. Ezért a találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket és savaddíciós sókat állítjuk elő; a képletben

R jelentése 15—20 szénatomos, adott esetben halogénatommal helyettesített karbociklusos, kondenzált gyűrűrendszer, amely négy vagy öt hattagú vagy egy öttagú és három hattagú aromás gyűrűt tartalmaz, kivéve a helyettesítetlen vagy helyettesített perilén-, fluorantén-, krizén-, pirén- és trifenilén gyűrűrendszereket;

R¹ jelentése (n) általános képletű csoport, amelyben

R¹⁷ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport.

Az R kondenzált gyűrűrendszer előnyösen planáris vagy csak kis mértékben tér el a planáristól. Így a kondenzált gyűrűrendszer célszerűen legfeljebb két nem-aromás szénatomot tartalmaz, amelyek elhelyezkedhetnek ugyanabban a gyűrűben, és ekkor szomszédosak, vagy különböző karbociklusos gyűrűkben helyezkednek el. Előnyösen legfeljebb egy nem-aromás szénatom van jelen a gyűrűrendszerben, vagy két nem-aromás szénatom van ugyanabban a gyűrűben.

A kondenzált karbociklusos gyűrűrendszer előnyösen 16—20 szénatomot, különösen előnyösen 16—18 szénatomot tartalmaz. Célszerű gyűrűrendszerek például az alábbiak:

(c) képletű 17 szénatomos 11H-benzo[a]-fluorén,

(d) képletű 17 szénatomos 7H-benzo[c]-fluorén,

(e) képletű 18 szénatomos naftacén,

(f) képletű 18 szénatomos benz[a]antracén,

(g) képletű 17 szénatomos 11H-benzo[b]-fluorén,

(j) képletű 16 szénatomos acefenantrilén és

(k) képletű 16 szénatomos acefenantrén.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R naftacén, benz[a]ant-

racén, 11H-benzo[b]fluorén, acefenantrilén vagy acefenantrilén gyűrűrendszert tartalmaz.

Az (I) általános képletű vegyületek egyik előnyös csoportjánál a -CH₂NHR¹ képletű oldallánc olyan gyűrűszénatomhoz kapcsolódik, amely a legnagyobb elektronsűrűségű, amikor R szubsztituátatlan. Így különösen előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol R jelentése 7-benz[a]antracén-, 5-naftacén-, 5-(11H-benzo[b]fluorén)-, 6-acefenantrilén- vagy 6-acefenantrén-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek célszerűen legfeljebb 28 szénatomot tartalmaznak.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek az alábbiak:

2-(7-benz[a]antracenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol,

2-(5-naftacenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol,

2-(11H-benzo[b]fluoren-5-il-metil)-2-metil-1,3-propándiol,

2-(6-acefenantrilenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol és

2-(6-acefenantrénil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol,

valamint ezek gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból el nem fogadható sói hasznos közbelső termékek az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati elfogadható sói előállításánál és tisztításánál. Ezért ezeknek a sóknak az előállítása is a találmányhoz tartozik, és annak tárgyát képezi. Így az (I) általános képletű vegyületek sói kiterjednek, de nem korlátozódnak a szervesen savakkal, például sósavval, hidrogénbromiddal, kénsavval és foszforsavval, valamint a szerves savakkal, például izetionsavval (2-hidroxil-etil-szulfonsavval), maleinsavval, malonsavval, borostyánkőssavval, szalicilsavval, borkőssavval, tejsavval, citromsavval, hangyasavval, laktobionsavval, pantoténsavval,

metán-szulfonsavval, etán-szulfonsavval, benzol-szulfonsavval, p-toluol-szulfonsavval, naftalin-2-szulfonsavval és askorbinsavval, továbbá aminosavakkal, például glicinnel alkotott sókra.

Előnyösek a farmakológiai és gyógyászati elfogadható sók, különösen azok, amelyek oldódnak a parenterális beadásra alkalmas oldószerekben; például ilyenek a hidrokloridok, metán-szulfonátok és izetionátok.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében oly módon állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyület — ahol R és R¹ jelentése egyezik a fentebb megadottal — redukálunk, és kívánt esetben a kapott vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk.

A fenti reakcióhoz az ilyen típusú reakcióknál szokásos reakciókörülményeket és reagenseket alkalmazhatjuk. A (II) általá-

nos képletű vegyület vagy alkalmas módon védett származéka átalakítását redukálószerrel végezhetjük, majd adott esetben a jelenlevő védőcsoportokat eltávolítjuk. A redukcióhoz célszerűen fémhidridet, például lítium-alumínium-hidridet, nátrium-bór-hidridet, nátrium-ciano-bór-hidridet vagy katalitikus hidrogénezést alkalmazunk. A katalitikus hidrogénezést célszerűen hidrogénnel véghezük fém katalizátor, például palládium vagy platina jelenlétében. A redukcióhoz használhatunk a fentiekkel egyenértékű reagenseket is, lásd J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 2. kiadás, 819–820. oldal, McGraw Hill, New York, 1977.

A redukció során előnyösen úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű vegyületet közömbös oldószerrel vagy oldószerkelettel készült oldatban reagáltatjuk — ahol az oldószernek vagy oldószernek összeférhetőnek kell lenniük a redukálószerrel — nem túlságosan szélsőséges hőmérsékleten, például 0 és 80°C között, célszerűen szobahőmérsékleten.

Lítium-alumínium-hidrid és hasonló reagensek használata esetén alkalmas oldószer például az éterek, így tetrahidrofurán, dietiléter vagy 1,2-dimetoxi-etán, adott esetben további oldószerként alkalmazott szénhidrogén, így toluol, benzol vagy hexán jelenlétében.

Nátrium-bór-hidrid és hasonló reagensek használata esetén alkalmas oldószer például az alkoholok, így etanol, metanol vagy izopropanol, adott esetben további oldószerként alkalmazott szénhidrogén, mint toluol, benzol vagy hexán, vagy éter, mint dietiléter vagy tetrahidrofurán jelenlétében.

Nátrium-ciano-bór-hidrid és hasonló reagensek használata esetén hasonló oldószerket alkalmazhatunk, mint a nátrium-bór-hidrides redukciónál, és a redukciót célszerűen valamely sav, előnyösen jégcet vagy sósavas etanol jelenlétében vitelezzük ki [lásd például R. Hutchins és munkatársai, *Organic Preparations and Procedures International*, 11, 201 (1979)].

Katalitikus hidrogénezés esetén alkalmas oldószer például az alkoholok, így metanol és etanol, adott esetben további oldószerként alkalmazott szénhidrogén, mint toluol vagy benzol, vagy éter, mint dietiléter vagy tetrahidrofurán, valamint egy sav, például jégcet vagy sósavas etanol jelenlétében.

Célszerűen a (II) általános képletű vegyület védett származékaiból indulunk ki, ha redukálószerként lítium-alumínium-hidridet alkalmazunk. Előnyös védőcsoportok azok, amelyek összeférhetőek a felhasznált redukálószerrel, és könnyen eltávolíthatók a vegyületet nem károsító körülmények között. Ilyen előnyös védőcsoport a benzil-, tetrahidropiránil- és izopropilidén-éter-csoportok.

Gyakran előnyös, ha a (II) általános képletű vegyületet nem különítjük el az előállí-

tási elegyből, hanem úgy járunk el, hogy egy RCHO általános képletű aldehidet, ahol R jelentése a fenti, egy R'NH₂ általános képletű aminnal reagáltatunk, ahol R' jelentése a fenti, és a képződő (II) általános képletű vegyületet in situ redukáljuk. Az RCHO általános képletű aldehid és az R'NH₂ általános képletű amin reakcióját célszerűen az ilyen típusú reakcióknál szokásos reakciókörülmények között végezzük, például valamely sav, így egy szulfonsav, mint p-toluol-szulfonsav jelenlétében, alkalmas közömbös oldószerben, például aromás szénhidrogénben, előnyösen toluolban, miközben a vizet azeotropos desztillációval eltávolítjuk. Ezután lefolytatjuk a redukciót a redukálószerrel alkalmas oldószerben, célszerűen etanolban vagy metanolban.

Úgy is eljárhatunk, hogy az alkalmas oldószerben egyensúlyi körülmények között képződő (II) általános képletű vegyületet in situ redukáljuk megfelelő redukálószerrel, célszerűen nátrium-ciano-bór-hidriddel.

Az RCHO általános képletű vegyületet védett aldehid, például acetál alakjában is alkalmazhatjuk, amelyből az alkalmazott reakciókörülmények között szabadul fel az aldehid.

Az RCHO általános képletű aldehidet úgy állíthatjuk elő, hogy egy megfelelő policiklusos aromás szénhidrogént formilezőszerrel reagáltatunk. A formilezőszer például ön-(IV) tetraklorid és Cl₂CHOCH₃ reakciójával képződő vagy ezzel egyenértékű reagens, így az A. Reiche és munkatársai szerinti reagens [Chem. Ber., 93, 88 (1960)] lehet. Alkalmazhatunk más ismert formilező reagenseket és módszereket is, például a Gatterman-Koch-reakciót /CO/HCl/AlCl₃/CuCl/, a Gatterman-reakciót /HCN/HCl/ZnCl₂/ vagy a Vilsmeier-reakciót /POCl₃, PhN/Me/CHO vagy POCl₃, Me₂NCHO/ [lásd J. March fenti munkája 494–497. oldalát].

Az RCHO általános képletű vegyületet olyan policiklusos aromás szénhidrogénből is előállíthatjuk, amely alkalmas funkciós csoporttal van helyettesítve, például -CH₂OH, -CHBr₂, -CH₃, -COCH₃, -COOH vagy -CN csoporttal, és ezt a funkciós csoportot a szakember számára ismert módszerekkel aldehid-csoporttá alakítjuk.

Abban az esetben, ha a policiklusos aromás gyűrű szubsztituensként halogénatomot tartalmaz, a kiindulási vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy a policiklusos aromás szénhidrogént vagy közvetlenül egy halogénezőszerezrel, például klórral, brómmal vagy szulfurilkloriddal kezeljük, vagy közvetett módszert alkalmazunk, például a Sandmeyer-reakciót [H.H. Hodgson, Chem. Rev., 40, 251 (1947)]. Ha a szubsztituens alkilcsoport, a policiklusos aromás szénhidrogént a megfelelő reagensekkel reagáltatjuk a Friedel-Crafts-reakció körülményei között [G.A. Olah, Friedel Crafts and Related Reactions,

1—3. kötet, Interscience, New York, 1963—1965].

Az R^1NH_2 általános képletű aminokat és ezek étereit szintén önmagukban ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Ha például R^1 jelentése a fenti, egy $R^{18}NO_2$ általános képletű vegyületet, ahol R^{18} jelentése egy (o) általános képletű csoport, ahol R^6 , R^7 , R^8 és m jelentése a fenti, alkalmas aldehiddel, célszerűen acetaldehiddel vagy formaldehiddel reagáltatunk [hasonlóan mint B.M. Vanderbilt és H.B. Hass, Ind. Eng. Chem., 32, 34 (1940)], majd pedig redukciót végzünk [hasonlóan mint J. March, fentebb idézett mű, 1125—1126. oldal], célszerűen hidrogénnel fém katalizátor, például platinatartalmú katalizátor jelenlétében, alkalmas oldószerben, célszerűen jégcetben.

A találmány szerint előállított vegyületek biocid hatásúak, így toxikusak olyan élő sejtekre, amelyek károsak például az emlősökre és a szárnyas állatokra. Ilyen élő sejtek például a patogén organizmusok és daganatok.

A találmány szerint előállított vegyületek olyan organizmusokra is toxikusak, amelyek patogének vagy károsak a növényekre és a növényi anyagokra.

A patogén organizmusokkal szembeni toxicitást egy vagy több alábbi organizmussal szembeni aktivitás alapján mutattuk ki: vírusok, például Herpes simplex 1/vero; gombák, például Microsporum fajták, Fusarium solani és trychophyton fajták; protozoonok, például Eimeria tenella és Trichomonas vaginalis; baktériumok, például Mycoplasma smegmatis és Streptococcus pyogenes; és bélférgesek, például Nippostrongylus brasiliensis és Brugia pahangi. Az (I) általános képletű vegyületek daganatellenes hatását több elfogadott vizsgálati módszerrel is kimutattuk elsősorban a hasvízkezős P388 /0 leukémia elleni aktivitás alapján.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek daganatellenes hatással rendelkeznek. A hasvízkezős daganatokkal, közöttük a P388/0 leukémiával szembeni aktivitást annak alapján mutattuk ki, hogy csökkent a daganatsejtek száma emlősökön, például hasvízkezős daganatos egereken, és ennek következtében meghosszabbodott a túlélés időtartama a kontroll állatcsoportéhoz képest, ahol a daganatot nem kezeltük az (I) általános képletű vegyülettel.

A vegyületek daganatellenes hatását az is igazolta, hogy mérhetően csökkent a tömör daganatok mérete, miután az emlősöket az (I) általános képletű vegyületekkel kezeltük, összehasonlítva a kontroll csoportba tartozó, kezetlen állatok daganataival.

Az (I) általános képletű vegyületek hatékonyak az egéren és patkányon megfigyelhető daganatokkal szemben, mint amilyenek a következők: limfocitás leukémia P388/0, limfocitás leukémia L1210, melanotikus pigmentsejtek rák B16, P815 hízósejtes daganat,

MDAY/D2 fibroszarkoma, 38 vastagbél adenokarcinoma, M5076 rhabdomyosarkoma és Lewis-féle tüdőkarzinoma.

Egy vagy több fenti vizsgálat során tapasztalt aktivitás arra mutat, hogy a vizsgált vegyület daganatellenes hatást fejt ki emberen is [A. Goldin és munkatársai, Methods in Cancer Research, 16, 165, szerkesztő V.T. DeVita Jr. és H. Busch, Academic Press, New York, 1979].

Kialakultak olyan P388/0 alvonalak, amelyek rezisztensek a gyógyászatban használt következő hatóanyagokra: citozin-arabinozid, doxorubicin, ciklofoszfamid, L-fenil-alanin-mustár, metotrexát, 5-fluor-uracil, aktinomycin D, cisz-platin és bisz-klór-etil-nitrozokarbamid. Az (I) általános képletű vegyületek kiemelkedő aktivitást mutatnak ezekkel a rezisztens daganatokkal szemben, amint azt a P388/0 leukémiát alkalmazó fenti vizsgálat jelezte.

Az (I) általános képletű vegyületek emberi daganatsejtekkel szemben is hatékonyaknak bizonyultak a tüdőrák, petefészekrák, emlőrák, veserák, pigmentsejtes rák, ismeretlen elsődleges rák, gyomorrák, hasnyálmirigyrák, mesotelioma, mieloma és/vagy vastagbélrák elsődleges tenyésztetein. (A leírásban a „rák” kifejezést azonosnak tekintjük a „rosszindulatú daganat” vagy általánosabban a „daganat” kifejezéssel, hacsak másképpen nem adjuk meg.) Ennél a vizsgálatnál, ha a vizsgált vegyület gátolja a daganatsejt tenyésztetének képződését, azaz a daganatsejt-replikációt, akkor úgy tekinthetjük, hogy daganatellenes hatást fejt ki emberen [D.D. Von Hoff és munkatársai, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 6, 265 (1980); S. Salmon és D.D. Von Hoff, Seminars in Oncology, 8, 377 (1981)].

A daganatellenes hatással rendelkező (I) általános képletű vegyületek in vitro összekapcsolódnak a dezoxiribonukleinsavval — ezt a tulajdonságot vizskometriás módszerekkel határozhatjuk meg W.D. Wilson és munkatársai szerint [Nucleic Acids Research, 4, 2697 (1954)] —, és a C. Hansch és A. Leo szerint kiszámított [Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley and Sons, New York, 1979] log P értékük —2,0 és +2,5 között van.

A találmány szerint előállított vegyületek tehát alkalmasak a daganatok kezelésére, állatokon, különösen emlősökön és embereken. A kezelés folyamán az (I) általános képletű vegyület gyógyászati lag hatékony mennyiségét adjuk be gyógyászati készítmény alakjában, naponta egy vagy több alkalommal, orálisan, rektálisan, parenterálisan vagy helyi kezelést alkalmazunk.

Az (I) általános képletű vegyületeket emelt patogén organizmusokkal, például gombákkal szemben is felhasználhatjuk.

Az, hogy az (I) általános képletű vegyületnek milyen mennyiségére van szükség a

biocid hatás eléréséhez, természetesen különféle tényezőktől függ, és végül is az orvos megítélésén múlik. Figyelembe veendő tényezők, például a következők: a kezelést igénylő állapot, a beadás módja, a gyógyászati készítmény típusa, a kezelt egyed testsúlya, testfelületének nagysága, életkora és általános állapota, valamint a kezeléshez felhasznált konkrét vegyület. A hatékony daganatellenes dózis általában 0,1–120 mg/kg testsúly, előnyösen 1,5–50 mg/kg, például 10–30 mg/kg. A teljes napi dózist beadhatjuk egyetlen adagban, vagy több részletben, például naponta 2–6 alkalommal vagy meghatározott időtartamú intravénás infúzióval. Egy 75 kg testsúlyú egyed esetén a napi dózis 8–9000 mg, célszerűen 2000 mg. Ha különálló adagokban történő beadás javallott, akkor naponta 4 alkalommal 500–500 mg mennyiséget adhatunk be az (I) általános képletű vegyületből, gyógyászati készítmény alakjában.

Jóllehet a hatóanyagot, amely az (I) általános képletű vegyület vagy annak étere, észtere vagy a felsorolt sója, önmagában is beadhatjuk, előnyösen gyógyászati készítményt készítünk belőle. A találmány szerint előállított gyógyászati készítmény a hatóanyagot tartalmazza egy vagy több gyógyszeriatilag elfogadható vivőanyaggal és adott esetben más gyógyszerhatású komponens mellett. A vivőanyagoknak olyan értelemben kell gyógyszeriatilag elfogadhatónak lenniük, hogy összeférhetők legyenek a készítmény többi alkotórészeivel és ne legyenek hátrányosak a kezelt egyedre.

A gyógyászati készítményeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet vagy éterét, észterét vagy a felsoroltak sóját a gyógyszerkészítésnél szokásos, gyógyszeriatilag elfogadható vivőanyaggal/anyagokkal összekeverjük, és a keveréket gyógyszeriatilag készítménnyé alakítjuk.

Jóllehet az (I) általános képletű vegyületek daganatellenes hatása valószínűleg a szabad bázishoz kapcsolódik gyakran célszerű, ha az (I) általános képletű vegyület savaddíciós sóját adjuk be.

A találmány szerint előállított gyógyszeriatilag készítmény orálisan, rektálisan vagy parenterálisan (szubkután, intramuszkulárisan és intravénásan) beadható lehet. Előnyösek az orálisan vagy parenterálisan beadható gyógyszeriatilag készítmények.

A gyógyszeriatilag készítmények egységnyi dózist tartalmazhatnak, és a gyógyszerkészítésnél ismert bármilyen módszerrel készülhetnek. Valamennyi ismert módszerrel a hatóanyagot vivőanyaggal keverjük össze, ahol egy vagy több segédanyagot is felhasználhatunk. Általában a gyógyszeriatilag készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot egyenletesen összekeverjük folyékony vivőanyaggal vagy finom eloszlású szilárd vivőanyaggal vagy mindkettővel, majd kívánt esetben

a keveréket a kívánt készítményekké formáljuk.

Az orális beadásra alkalmas gyógyszeriatilag készítmények állhatnak elkülönülő egységekből, ilyenek például a kapszulák, tabletták, drázsék, amelyek mindegyik egy előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz; lehetnek továbbá porok vagy granulátumok; vagy vizes vagy nemvizes folyadékokban lévő szuszpenziók, mint amilyenek a szirupok, elixírek vagy emulziók.

A tabletták sajtolással vagy öntéssel készülhetnek, egy vagy több segédanyag felhasználásával. A sajtolt tabletták készítéséhez az önthető alakban lévő hatóanyagot, amely például por vagy granulátum, adott esetben kötőanyaggal, kenőanyaggal, közömbös hígítószerrel, felületaktív anyaggal vagy diszpergálószerrel együtt sajtoljuk. Öntött tablettákat úgy készíthetünk, hogy a porított hatóanyag és az alkalmas vivőanyagok keverékét megfelelő gép segítségével öntjük.

Szirupot úgy készíthetünk, hogy a hatóanyagot tömény vizes cukoroldathoz, például szacharóz-oldathoz adjuk, adott esetben segédanyagokkal együtt. Segédanyagként használhatunk ízesítő szereket, a cukor kristályosodását késleltető szert vagy bármelyik másik alkotórész oldhatóságát növelő szert, például többázisú alkoholt, így glicerint vagy szorbitot.

A reaktálisan beadható gyógyszeriatilag készítményeket kúpok alakjában állíthatjuk elő, amelyekben a vivőanyag például kakaóvaj.

A parenterálisan beadható gyógyszeriatilag készítmények célszerűen a hatóanyag steril vizes készítményéből állnak, amely előnyösen izotóniás a kezelt egyed vérével. Ez a készítmény célszerűen az (I) általános képletű vegyület gyógyszeriatilag és farmakológiaiilag elfogadható savaddíciós sójának a kezelt egyed vérével izotóniás oldatát tartalmazza. A parenterálisan beadható előnyös készítmény tehát desztillált vizet, desztillált vízzel készült 5%-os dextróz-oldatot vagy fiziológiás sóoldatot tartalmaz oldószerként, amelyben oldva van az (I) általános képletű vegyület gyógyszeriatilag és farmakológiaiilag elfogadható savaddíciós sója, például a hidrokloridja, izetionátja vagy metán-szulfonátja, különösen előnyösen a metán-szulfonátja.

Hasznos gyógyszeriatilag készítmények azok is, amelyek az (I) általános képletű vegyület tömény oldatából állnak, és megfelelő oldószerrel történő hígítással szolgáltatnak parenterálisan beadható oldatot.

A felsorolt alkotórészekon kívül a gyógyszeriatilag készítmények egy vagy több segédanyagot is tartalmazhatnak, például hígítószer, pufferanyagot, ízesítőszer, kötőanyagot, felületaktív anyagot, sűrítőszer, kenőanyagot, tartósítószer (ideértve az antioxidánsokat is) stb.

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

A példákkal kapcsolatos általános megjegyzések:

Valamennyi oldószer reagens minőségű volt, és további tisztítás nélkül került felhasználásra az alábbi kivételekkel. A tetrahidrofuránt nátrium/kálium ötvözetéről, nitrogén alatt végzett desztillálással vízmentesítettük, és azonnal felhasználtuk. A toluolt kalciumhidriddel desztilláltuk le nitrogén alatt majd 3A molekulaszitán tároltuk. A felhasznált vegyszerek reagens minőségűek voltak, és tisztítás nélkül használtuk fel őket, hacsak másképpen nem adjuk meg. A reagensok és vegyszerek szállítóinak teljes nevét és címét közöljük, amikor az illető reagens vagy vegyszer először szerepel a példában. Ezt követően már csak a szállító nevének rövidítését adjuk meg.

A preparatív nagynyomású folyadékkromatográfiát Waters Prep LC/System 500A készülékkel végeztük, két 500 g-os szilikagél töltetűt használva, hacsak másképpen nem adjuk meg. A tisztításokhoz használt kis szilikagél oszlopok anyaga „gyorskromatográfiás” szilikagél volt (gyártó: Merck Co., Inc., Merck Chemical Division, Rahway, NJ, 07065; 230–400 közötti szítaméretű szilikagél 60). Megfelelő térfogatú zsugorított üveg-szűrőt közelítőleg a 3/4 részéig megtöltöttünk szilikagéllel, és a tölcser külső részének ütögetésével, egyenletesen tömörítettük. A szilikagél tetejére szűrőpapírdarabot helyeztünk, és egyenletesen ráöntöttük a tisztítandó anyag oldatát. Szívópalackon keresztül végzett enyhe szívással gyorsan áthajtottuk az eluáló oldószert a szilikagél oszlopon. A megfelelő frakciókat egyesítettük, és elvégeztük a további feldolgozásukat.

A példákban az általános módszereket részletesen ismertetjük. Az analóg módszereknél megadjuk az olvadáspontot, az átkristályosításhoz használt oldószereket és az elemvizelések eredményét (valamennyi elemvizelésnél a talált értékek eltérése a számítottól $\pm 0,4\%$). Utalunk az általános módszerhez képest alkalmazott változtatásokra az oldószert, a reakcióhőmérsékletet, a reakcióidőt vagy a feldolgozást illetően.

Valamennyi új vegyület MMR (^1H , ^{13}C) spektrum, infravörös spektrum és tömegspektrum adatai megfeleltek a várt és javasolt szerkezetnek. A szerkezeti izomereknek tulajdonított helyzeteket egyértelműen meghatároztuk több MMR spektrum módszerrel. A végtermékeket minden esetben vákuum-száritószerkényben szárítottuk 2666,44 Pa nyomáson a jelzett hőmérsékleten egy éjszakán (12–16 órán) át.

1. példa

2-(7-Benz[a]antraceniil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)

Mágneses keverővel, hűtővel, hőmérővel, Dean-Stark-csapdával és nitrogénbevezetővel és buborékolatóval ellátott gömblombikba bemértünk 5,13 g (20 mmól) benz[a]ant-

racén-7-karbaldehydet (gyártó: Cambridge Chemical Inc., 202 E. Smith, St., Milwaukee, WI, 53207), 4,20 g (40 mmól) 2-amino-2-metil-1,3-propándiol (gyártó: Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, 53201), 0,1 g p-toluol-szulfonsav-monohidrátot (gyártó: Aldrich) és 250 ml toluolt. A reakcióelegyet visszafolyatató hűtő alatt forraltuk a víz eltávolítása mellett 3 órán át (illetve más példák esetén addig, amikor már több víz nem gyűlt össze). A toluol legnagyobb részét lepároltuk, a maradékot jeges fürdővel lehűtöttük, 200 ml abszolút etanollal hígítottuk, és tovább hűtöttük. 1,51 g (40 mmól) szilárd nátrium-bór-hidridet (gyártó: MCB Manufacturing Chemists, Inc., 2909 Highland Ave., Cincinnati, OH, 45212) adtunk az elegyhez egy részletben, majd a jeges fürdőt eltávolítottuk, hagytuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletre melegedjen fel, és egy éjszakán át tovább kevertük. Az elegyet ezután 2 liter 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk. A kivált fehér csapadékot szűrtük, 4 liter vízzel mostuk, és vákuum segítségével félig szárazra szívattuk. A szilárd anyagot abszolút etanol és 3 ml 99,5%-os metán-szulfonsav (gyártó: Morton Thiokol, Inc. — Alfa Products, POB. 299, 152 Andover Street, Danvers, MA, 01923) elegyében oldottuk, szűrtük, és dietiléterrel 2 liter térfogatra hígítottuk. Szűrés, etanol és dietiléter elegyből végzett két további kristályosítás és szárítás után 7,48 g (84,7%) 2-(7-benz[a]antraceniil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)-ot kaptunk, op. 233–234°C (bomlik). A termék elemvizelése (C, H, N, S) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

2. példa

2-(Benzo[a]piren-6-il-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)

Az 1. példában ismertetett redukzív aminálást alkalmaztuk, benzo[a]pirén-6-karbaldehydből (gyártó: Cambridge Chemical Inc.) és 2-amino-2-metil-1,3-propándiolból (gyártó: Aldrich) kiindulva. Így 53,1%-os termékkel kaptunk 2-(benzo[a]piren-6-il-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát) 0,25 H_2O -t, op. 275°C (bomlik, 195°C felett sötétedik). A termék elemvizelése (C, H, N, S) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

3. példa

2-(5-Naftaceniil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol

3A. 5-Naftaceniil-karbaldehyd és

3B. 5,11-Naftaceniil-dikarbaldehyd

Felülről meghajtott mechanikai keverővel, hűtővel, adagoló tölcserrel, nitrogénbevezető csővel és buborékolatóval ellátott háromnyakú gömblombikba bemértünk 89,21 g (81 ml, 0,66 mól) N-metil-formaldehidet és 200 ml diklór-benzolt (mindkét vegyszert az Aldrich cégtől szereztük be). Az elegyet je-

ges fürdővel 10°C-ra hűtöttük, és hozzácsépegettünk 101,21 g (60 ml, 0,66 mól) foszforoxi-kloridot (gyártó: Aldrich), ügyelve arra, hogy a reakcióhőmérséklet ne lépje túl a 10°C értéket. Ezután hagytuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletre melegedjen, majd 5 perc alatt öt részletben hozzáadtunk 50 g (0,22 mól) szilárd naftacént (gyártó: Cambridge Chemical Inc.). Az elegyet lassan 80°C-ra melegítettük, és a bíborszínű elegy majdnem feketévé vált. 12 órán át kevertük 80°C-on, lehűtöttük, 2 liter jeges vízbe öntöttük, és további 2 órán át kevertük szobahőmérsékleten. Az elegyet szűrtük, és a szűrlet szerves fázisát 500 g szilikagélből készült oszlopra öntöttük. Az oszlopot először toluallal, majd diklórmétánnal eluáltuk. A megfelelő frakciókat egyesítettük, az oldószeri forgó bepárló segítségével eltávolítottuk, a maradékot pedig diklórmétán és etilacetát elegyből átkristályosítottuk. Ilyen módon 17,5 g 5-naftacén-karbaldehydet kaptunk, op. 163–164°C [irodalmi op. 164°C, lásd N.P. Buu-Hoi és munkatársai, Recueil, 76, 674 (1957)]. A termék elemanalízise megfelelt (C, H) a neki tulajdonított szerkezetnek.

A szilárd anyagot 5×200 ml metanollal mostuk, 4 liter tetrahidrofuranban oldottuk, és az oldatot 500 g szilikagélből készített oszlopon vezettük át, majd eluáló oldószerként további 2 liter tetrahidrofuránt használtunk. Az oldatot 300 ml térfogatig bepároltuk, etilacetáttal 800 ml-re hígítottuk, 250 ml térfogatra pároltuk be, a kivált anyagot szűrtük és szárítottuk. 10,90 g 5,11-naftacén-dikarbaldehydet kaptunk, op. 247–250°C, amelynek az elemanalízise (C, H) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

3C. 2-(5-Naftacénil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)

Az 1. példában ismertetett redukzív aminálást alkalmaztuk a fenti 3A. pont szerint előállított 5-naftacén-karbaldehydből és 2-amino-2-metil-1,3-propándiolból kiindulva. Így 2-(5-naftacénil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)-ot kaptunk, op. 197,5–199°C (etanol-dietiléter). A termék elemanalízise (C, H, N, S) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

4. példa

2-(11H-Benzo[b]fluoren-5-il-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol

4A. 11H-Benzo[b]fluorén-5-karbaldehyd
11H-Benzo[b]fluorént (gyártó: Cambridge Chemical Inc.) A Rieche és munkatársai módszerével formileztünk [Chem. Ber., 93, 88 (1960)]. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat azt mutatta, hogy a nyers aldehid főleg egy izomerből áll. A nyers terméket szilikagél oszlopon vezettük át, eluáló oldószerként toluolt használva. Az oldószer lepárlása és a maradékknak diklórmétán és hexán elegyből történő átkristályosítása után 86%-

os termeléssel kaptunk 11H-benzo[b]fluorén-5-karbaldehydet, op. 104,5–106,5°C. A termék elemanalízise (C, H) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

5 4B. 2-(11H-Benzo[b]fluoren-5-il-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)

Az 1. példában ismertetett redukzív aminálást alkalmaztuk a fenti 4A. pont szerint előállított 11H-benzo[b]fluorén-5-karbaldehydből és 2-amino-2-metil-1,3-propándiolból kiindulva. Így 49,6%-os termeléssel kaptunk 2-(11H-benzo[b]fluoren-5-il-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)-ot, op. 211–213°C, amelynek az elemanalízise (C, H, N, S) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

5. példa

20 2-(Benzo[c]fenantren-5-il-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol

5A. Benzo[c]fenantren-5-karbaldehyd

Benzo[c]fenantrent (gyártó: Cambridge Chemical Inc.) A Rieche módszerével formileztünk [Chem. Ber., 93, 88 (1960)]. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat azt mutatta, hogy a nyers aldehid főleg egyetlen izomerből állt. A nyers terméket szilikagélen végzett kromatografálással tisztítottuk, eluálószerként toluolt használva, majd diklórmétán és hexán elegyből átkristályosítottuk. A tiszta terméket 74%-os termeléssel különítettük el, és az MMR spektrum alapján tiszta benzo[c]fenantren-5-karbaldehyd izomer volt, op. 133–134°C, amelynek az elemanalízise (C, H) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

35 5B. 2-(Benzo[c]fenantren-5-il-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metil-szulfonát)

Az 1. példában ismertetett redukzív aminálást alkalmaztuk a fenti 5A. pont szerint előállított benzo[c]fenantren-5-karbaldehydből és 2-amino-2-metil-1,3-propándiolból kiindulva. 2-(Benzo[c]fenantren-5-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)-ot kaptunk, op. 205–207°C (bomlik) (etanol-dietiléter). A termék elemanalízise (C, H, N, S) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

50

6. példa

2-(12-Klór-5-naftacénil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol

55 6A. 12-Klór-5-naftacén-karbaldehyd

Felül meghajtott keverővel, hűtővel, adagoló tölcserrel, nitrogénbevezető csővel és buborékolatóval ellátott háromnyakú gömbömbikba bemértünk 57,3 g (0,235 mól) 2,3-benz-9-antront, amelyet L.F. Fieser és munkatársai módszerével állítottunk elő [J. Am. Chem. Soc., 53, 2329 (1931)] és 400 ml dimetil-formamidot (gyártó: Aldrich). Az elegyet 0°C-ra hűtöttük, majd 167,5 g (100 ml, 1,09 mól) foszforoxikloridot csepegtetünk hozzá 1,5 óra alatt, miközben a reakcióhőmérsékletet 0–10°C között tartottuk. Az elegy

színe sötétbíbor lett, miközben a reakcióhőmérsékletet lassan 75°C-ra emeltük. Az elegyet további 2 óráig át kevertük ezen a hőmérsékleten, majd lehűtöttük, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet 2 liter 2,8 M nátrium-acetát-oldatba öntöttük, 30 percig erőteljesen kevertük, majd szűrtük. A sötétbíbor színű csapadékot 1 liter vízzel mostuk, majd 3×500 ml metanolal mostuk, és egy éjszakán át vákuum-száritószekrényben szárítottuk 40°C-on. Így 63,9 g (97,6%) 12-klór-5-naftacen-karbaldehidet kaptunk, amelyet további tisztítás nélkül használtunk fel. Egy analitikai mintát diklórmétán és metanol elegyből átkristályosítottunk, op. 211,5–213,5°C, az elemanalízise (C, H) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

6B. 2-(12-Klór-5-naftacenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)

Az 1. példában ismertetett aminálást alkalmaztuk a 6A. pont szerint előállított 12-klór-5-naftacen-karbaldehidből és 2-amino-2-metil-1,3-propándiolból kiindulva. Így 2-(12-klór-5-naftacenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)-ot kaptunk op. 219–220°C (bomlik) (metanol-dietiléter), amelynek az elemanalízise (C, H, N, Cl, S) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

6C. 2-(6-Klór-11-naftacenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-hidroklorid

Az 1. példában ismertetett redukzív aminálást alkalmaztuk, azzal az eltéréssel, hogy a nyers szabad bázist sósavas etanolban oldottuk. A fenti 6A. pont szerint előállított 12-klór-5-naftacen-karbaldehidből és 2-amino-2-metil-1,3-propándiolból kiindulva 2-(12-klór-5-naftacenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-hidrokloridot kaptunk, op. 300°C felett (metanol-dietiléter), amelynek az elemanalízise (C, H, N, Cl) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

7. példa

2-(3-Benz[a]antracenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol

7A. 5,6,8,9,10,11-Hexahidrobenz[a]antracén-3-karbaldehid

38,0 g (0,162 mól) 5,6,8,9,10,11-hexahidrobenz[a]antracén A. Rieche és munkatársai módszerével formileztünk [Chem. Ber., 93, 88 (1960)]. A nyers aldehidkeveréket 40×10 cm nagyságú szilikagél oszlopon vezettük át, eluáló oldószerként toluolt használva. Három aldehidfrakciót különítettünk el. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint legkevésbé mozgékony frakció 11,23 g (26,5%) nyers 5,6,8,9,10,11-hexahidrobenz[a]antracén-3-karbaldehidet tartalmazott (¹H-MMR spektrum alapján azonosítottuk). Ezt a nyers terméket közvetlenül felhasználtuk, további tisztítás nélkül.

7B. Benz[a]antracén-3-karbaldehid

Mágneses keverővel, visszafolyató hűtővel és nitrogénbevezető csővel ellátott gömb-lombikba bemértünk a fenti 7A. pont szerint

előállított 10,41 g (39,7 mmól) 5,6,8,9,10,11-hexahidrobenz[a]antracén-3-karbaldehidet, 27,02 g (0,119 mól) 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinont (gyártó: Aldrich) és 500 ml vízmentes toluolt. A reakcióelegyet addig foraltuk visszafolyató hűtő alatt, amíg a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat kiindulási anyag jelenlétét nem mutatta (ehhez 2 órára volt szükség). Az elegyet lehűtöttük, szűrtük, és a kapott mélyvörös oldatot 40×10 cm méretű szilikagél oszlopra öntöttük. Az oszlopot további toluollal eluáltuk, a megfelelő frakciókat egyesítettük, és az oldószerrel lepároltuk. A kapott 6,01 g nyers terméket toluol és hexán 1:4 arányú elegyből kétszer átkristályosítottuk. Szárítás után 2,94 g (28,9%) benz[a]antracén-3-karbaldehidet kaptunk.

7C. 2-(3-Benz[a]antracenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)

Az 1. példában ismertetett redukzív aminálást alkalmaztuk a fenti 7B. pont szerint előállított benz[a]antracén-3-karbaldehidből és 2-amino-2-metil-1,3-propándiolból kiindulva. Így 52,7%-os termeléssel kaptunk 2-(3-benz[a]antracenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)-ot, op. 189–191,5°C, amelynek az elemanalízise (C, H, N, S) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

8. példa

2-(4H-Ciklopenta[def]fenantren-1-il-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol

8A. 4H-Ciklopenta[def]fenantren-1-karbaldehid

4H-Ciklopenta[def]fenantrent (gyártó: Aldrich) A. Rieche és munkatársai módszerével formileztünk [Chem. Ber., 93, 88 (1960)]. A nyers aldehidet szilikagél oszlopon vezettük át, eluáló oldószerként diklórmétánt használva. A megfelelő frakciókat egyesítettük, és az oldószerrel lepároltuk. A visszamaradó 48 g nyers terméket hexánból átkristályosítottuk. Ilyen módon 28,1 g (53,6%) tiszta 4H-ciklopenta[def]fenantren-1-karbaldehidet kaptunk, amelynek az elemanalízise megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

8B. 2-(4H-Ciklopenta[def]fenantren-1-il-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)

Az 1. példában ismertetett redukzív aminálást alkalmaztuk a fenti 8A. pont szerint előállított 4H-ciklopenta[def]fenantren-1-karbaldehidből és 2-amino-2-metil-1,3-propándiolból kiindulva. Így 10%-os termeléssel kaptunk 2-(4H-ciklopenta[def]fenantren-1-il-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)-ot (1/20 n-PrOH), op. 160–162°C. A termék elemanalízise (C, H, N, S) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

9. példa

2-(4,5-Dihidro-6-acefenantrilenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol

Az 1. példában ismertetett redukzív aminálást alkalmaztuk 4,5-dihidro-6-acefenantri-

lén-karbaldehidből [J. P. Hoeffinger, P. Jacquignon és N. P. Buu-Hol, Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 974] és 2-amino-2-metil-1,3-propándiolból kiindulva. Így 74%-os termeléssel kaptunk 2-(4,5-dihidro-6-acefenantrilenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)-ot, op. 240—242°C (bomlik), amelynek az elemanalízise (C, H, N, S) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

10. példa

2-(6-Acefenantrilenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol

10A. 6-Acefenantrilén-karbaldehid

A 7. példa 7B. pontjában ismertetett dehidrogénező eljárást alkalmaztuk, és 4,5-dihidro-6-acefenantrilén-karbaldehidből [J.P. Hoeffinger, P. Jacquignon és N.P. Buu-Hol, Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 947] kiindulva 35,8%-os termeléssel állítottunk elő 6-acefenantrilén-karbaldehidet. A termék elemanalízise (C, H) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

10B. 2-(6-Acefenantrilenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)

Az 1. példában ismertetett reduktív aminálást alkalmaztuk a fenti 10A. pont szerint előállított 6-acefenantrilén-karbaldehidből és 2-amino-2-metil-1,3-propándiolból kiindulva. Így 61,5%-os termeléssel kaptunk 2-(6-acefenantrilenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol-(metán-szulfonát)-ot, op. 232—233°C (bomlik), amelynek az elemanalízise (C, H, N, S) megfelelt a neki tulajdonított szerkezetnek.

11. példa

A daganatellenes hatás vizsgálata

A vegyületek daganatellenes hatásának kiértékelésére lényegében A. Goldin és munkatársai módszereit alkalmaztuk [Methods in Cancer Research XVI. kötet, 165. oldal, Academic Press (1979)]. A vizsgálat hatékonyságának növelése érdekében azonban módosítottuk a dózisokat és az adagolást.

10 Limfocitás leukémia P388/0 vizsgálat

A vizsgálatához 20 ± 3 g testsúlyú, azonos nemű CD2-F₁ egereket használtunk. Mind a kontroll, mind a vizsgálati csoportokba tartozó állatokba a 0. (zérus) napon 10^6 életképes P388/0 daganatsejtet fecskendeztünk be szuszpenzióban, intraperitoneálisan. Minden egyes vizsgált vegyületnél olyan dózisokat alkalmaztunk, amelyek átfogták az LD₂₀ értékét. Az egyes dózisokkal kezelt állatcsoportok 6-6 állatból álltak. A vizsgált vegyületei vagy 0,05% Tween 80-at tartalmazó fiziológiás sóoldatban vagy 5% dextrózt tartalmazó desztillált vízben adtuk be intraperitoneálisan, a daganatsejtek bevitelétől számított 1., 5. és 9. napon. A dózisok az egyes állatok testsúlyára vonatkoztatva mg/kg dimenzióban lettek megadva. Mindegyik állatnál feljegyeztük az elhullás napját, meghatároztuk az egyes csoportokra vonatkozó átlagot, és kiszámítottuk a kezelt állatok átlagos túlélési idejének (T), valamint a kontroll átlagos túlélési idejének (C) hányadosát. Azt a vegyületet tekintettük aktívnak, amelynél $T/C \times 100$ értéke nagyobb 120%-nál. A P388/0 sejtekkel végzett vizsgálat eredményeit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

I. táblázat

Vegyület /példa száma/	Optimális dózis, mg/kg	T/C $\times 100$, % /figyelman kívül hagyva a 30 napnál tovább élő állatokat/	LD ₂₀ mg/kg
1.	220	+270	180
2.	111	+204	100
3C.	60	+195	50
4B.	225	+280	300
5B.	15	+140	10
6B.	75	+150	70
6C.	40	+150	70

In vitro gombaölő hatás

Az (I) általános képletű vegyületek különböző gombákkal szembeni minimális fungisztatikus koncentrációját a hagyományos módszerekkel határoztuk meg. A vizsgálá-

tokat vagy A. táptalajon vagy B. táptalajon viteleztük ki, és összehasonlító anyagként minden esetben mikonazol-nitrátot használtunk. A kapott eredményeket a II. táblázat tartalmazza.

II. táblázat

Organizmus	Minimális fungisztatikus koncentráció, mikrogramm/milliliter	Vegyület	Mikonazol-nitrát
		/példa száma/	
		5	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	≤ 0,4		≤ 0,4
<i>Aspergillus fumigatus</i>	"		"
<i>Fusarium solani</i>	"		"
<i>Microsporum canis</i>	"		"
<i>Microsporum gypsum</i>	"		"
<i>Tricophyton equinum</i>	"		"
<i>Tricophyton mentagrophytes</i>	"		"
<i>Tricophyton rubrum</i>	"		"
<i>Epidermophyton floccosum</i>	"		"
<i>Sporothrix schenckii</i>	"		"
<i>Exophiala werneckii</i>	"		"

A. táptalaj:

Difco élesztő nitrogén alap, kiegészítve L-aszparaginnal és D-glukózzal.

B. táptalaj:

Difco élesztő nitrogén alap, kiegészítve L-aszparaginnal, D-glukózzal, kazeinhidrolizátummal és Difco agar-aggarral.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű polikliklusos amino-alkanolok — ahol

R jelentése adott esetben halogénatommal helyettesített 15—20 szénatomos karbociklusos, kondenzált gyűrűrendszer, amely négy vagy öt hattagú vagy egy öttagú és három hattagú aromás gyűrűt tartalmaz, kivéve a helyettesítetlen vagy helyettesített perilén-, fluorantén-, pirén-, krien- és trifenilén gyűrűrendszereket,

R¹ jelentése (n) általános képletű csoport, amelyben

R¹⁷ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport —

és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános ké-

40

letű vegyületet — ahol R és R¹ jelentése egyezik a tárgyi körben megadottal — vagy ennek védett származékát redukáljuk; és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítunk.

45

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése egy (f) képletű benz[a]-antracéncsoport, (j) képletű acefenantrilén-csoport, (k) képletű acefenantréncsoport, (g) képletű 11H-benzo[b]fluoréncsoport vagy (e) képletű naftacéncsoport, R¹ jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

55

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az R helyén 7-benz[a]antracén-, 5-naftacén-, 5-(11H-benzo[b]fluorén)-, 6-acefenantrilén- vagy 6-acefenantrén-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R¹ jelentése egyezik a fent megadottal — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

60

65

19

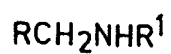
4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás
 2-(7-benz[a]antraceniil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol,
 2-(5-naftaceniil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol,
 2-(11H-benzo[b]fluoren-5-il-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol,
 2-(6-acefenantrilenil-metil-amino)-2-metil-1,3-propándiol
 és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

5. Eljárás biocid hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol R és R¹ jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal összekeverve, gyógyászati felhasználásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

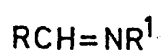
1 lap rajz képletekkel

199105

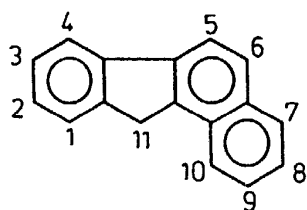
Int.Cl. C 07 C 211/31, A 61 K 31/13



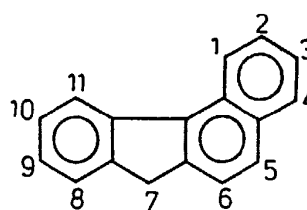
(I)



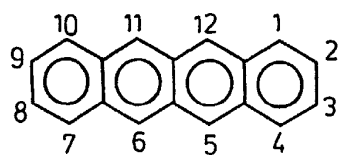
(II)



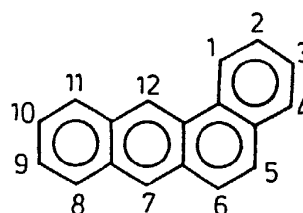
(c)



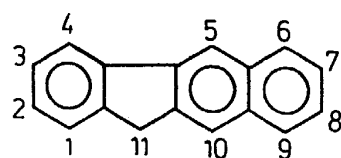
(d)



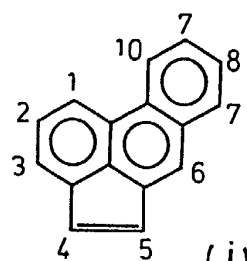
(e)



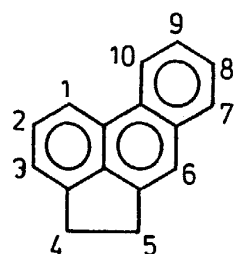
(f)



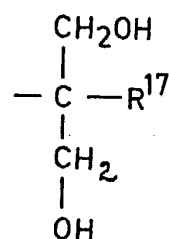
(g)



(j)



(k)



(n)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 596. Nyomdaipari vállalat, Únóvár