



H U 0 0 0 2 1 8 9 1 7 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

218 917 B

- (21) A bejelentés ügyszáma: P 94 02905
(22) A bejelentés napja: 1993. 04. 08.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/866,690 1992. 04. 10. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/CA 93/00156
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/21159

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 215/18

A 61 K 31/47

A 61 P 29/00

A 61 P 37/00

- (40) A közzététel napja: 1995. 10. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 12. 28.

(72) Feltalálók:

Guay, Daniel, Ile Perrot, Québec (CA)
Labelle, Marc, Ile Perrot, Québec (CA)
Zamboni, Robert, Pointe-Claire, Québec (CA)

(73) Szabadalmaz:

Merck Frosst Canada & Co., Kirkland,
Québec (CA)

(74) Képviselő:

Molnár Imre, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

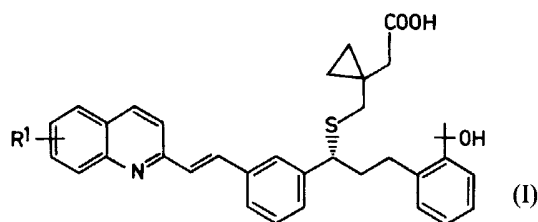
(54)

**Leukotriénantagonista hatású kinolinszármazékok
és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint eljárás
a kinolinszármazékok előállítására**

KIVONAT

A találmány az (I) általános képletű kinolinszármazékokra, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó, leukotriénantagonista és a leukotriének bioszintézisét gátló gyógyászati készítményekre vonatkozik. Az (I) általános képletben R¹ jelentése 6-os helyzetű fluoratom vagy 6-os és 7-es helyzetű fluoratomok.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények elsősorban antiasztmatikus, antiallergikus, gyulladásgátló, gyulladásgátló és citoprotektív felhasználásra kerülnek.



HU 218 917 B

A találmány új, leukotriénantagonista hatású kinolin-származékokra, ezek előállítására és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A leukotriének a helyileg ható hormonok egy csoportját alkotják, az élő szervezetben arachidonsavból képződnek. A legfontosabb leukotriének közé tartozik a leukotrién D₄ (LTB₄), LTC₄, LTD₄ és LTE₄. Ezeknek a leukotriéneknek a bioszintézise úgy kezdődik, hogy az 5-lipoxigenáz enzim az arachidonsavra hat, először a leukotrién A₄ (LTA₄) néven ismert epoxidot adva, amely azután a további leukotriénekké átalakul enzimatikus lépések során. A leukotriének bioszintézise, továbbá metabolizmusa vonatkozásában további részletek ismerhetők meg a „Leukotrienes and Lipoxigenases” c. könyvben, mely megjelent Rokach, J. szerkesztésében az Elsevier amszterdami kiadó gondozásában 1989-ben. Ugyanebben a könyvben Rokach tárgyalja az élő szervezetekben a leukotriének hatását és különböző megbetegedések vonatkozásában mutatott szerepüket.

A szakirodalomból ismeretesek olyan, kinolingyűrűt tartalmazó vegyületek, amelyek a leukotriének hatása vonatkozásában antagonisták. Így például a 318 093 számú európai szabadalmi leírásunkban az (A) általános képletű vegyületeket ismertetjük, míg a WO 89/12629 számú PCT-közrebocsátási iratban a (B) általános képletű vegyületeket ismertetik.

A találmány szerinti vegyületek a 480 717 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett (I') általános képletű vegyületek körébe tartoznak.

Felismertük, hogy a következőkben ismertetésre kerülő találmány szerinti fluorozott hidroxil-alkil-kinolin-karbonsavaknak kiváló leukotriénantagonista hatásuk van, így felhasználhatók emlősöknél, különösen az embernél gyógyászati célokra. A találmány szerinti vegyületek közelebből antiasztmatikus, antiallergikus, gyulladásgátló és citoprotektív hatásúak, így felhasználhatók többek között angina, agyi görcsök, érgomoly-vesegyulladás, hepatitis, endotoxémia, uveagyulladás és allograft kilökődés kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők. Ebben a képletben R¹ jelentése 6-helyzetű fluoratom vagy 6- és 7-helyzetű fluoratomok. A találmány oltalmi körébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerileg elfogadható sói is.

A találmány szerinti vegyületek úgy állíthatók elő, hogy valamely (Ia) általános képletű vegyületet – a képletben R¹ jelentése a fent és L jelentése kilépőcsoport – valamely (V) általános képletű vegyülettel – a képletben R jelentése hidrogénatom vagy észterképző csoport – reagáltatunk bázis jelenlétében, kívánt esetben egy így kapott vegyületet – ha R jelentése észterképző csoport – hidrolizálunk, és kívánt esetben egy (I) általános képletű szabad savat megfelelő bázissal kezelve gyógyszerileg elfogadható sóvá alakítunk.

A találmány továbbá olyan gyógyszereti készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerileg elfogadható sóját tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó és/vagy egyéb segédanyagok-

kal együtt. A „gyógyászati lag elfogadható sói” kifejezés alatt olyan sókat értünk, amelyek gyógyszerileg elfogadhatóak, nem toxikus bázisokkal, beleértve a szerves bázisokat és a szerves bázisokat, állíthatók elő. A szerves bázisokból előállítható sókra példaképpen megemlíthetünk alumínium-, ammónium-, kalcium-, réz-, vas(III)-, vas(II)-, lítium-, magnézium-, mangán(III)-, mangán(II)-, kálium-, nátrium- vagy cinksókat. Különösen előnyösek az ammónium-, kalcium-, magnézium-, kálium- és nátriumsók. A gyógyszerileg elfogadható szerves, nem mérgező bázisokból leszármaztatható sók közé tartoznak primer, szekunder és tercier aminokkal képzett sók, továbbá szubsztituált aminokkal, beleértve a természetben előforduló szubsztituált aminokat, gyűrűs aminokkal és bázikus ioncserélő gyantákkal képzett sók, így például az argininnel, betainnal, kaffeinnel, kolinnal, N,N'-dibenzil-etilén-diaminnal, dietil-aminnal, 2-(dietil-amino)-etanollal, 2-(dimetil-amino)-etanollal, etanol-aminnal, etilén-diaminnal, N-etil-morfolinnal, N-etil-piperidinnel, glükaminnal, glükózaminnal, hisztidinnel, N,N'-bisz(dehidro-abietil)-etilén-diaminnal, izopropil-aminnal, lizinnel, metil-glükaminnal, morfolinnal, piperazinnal, piperidinnel, poliamingyantákkal, prokainnal, purinokkal, teobrominnal, trietil-aminnal, trimetil-aminnal, tripropil-aminnal vagy 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propándiollal képzett sók.

Ha a találmány szerinti vegyület bázikus, akkor sókat képezhet gyógyszerileg elfogadható nem mérgező savakkal, beleértve a szerves és szerves savakat. Az ilyen savak közé tartozik az ecetsav, benzolszulfonsav, benzoészav, kámforszulfonsav, citromsav, etánszulfonsav, fumársav, glükonsav, glutaminsav, hidrogénbromid, hidrogén-klorid, izetionsav, tejsav, maleinsav, almasav, mandulasav, metánszulfonsav, nyálkasav, salétromsav, pamoészav, pantoténsav, foszforsav, borostyánkősav, kénsav, borkősav vagy p-toluolszulfonsav. Különösen előnyös a citromsav, hidrogénbromid, hidrogén-klorid, maleinsav, foszforsav, kénsav és borkősav.

Szakember számára érthető, hogy a találmány szerinti vegyületek gyógyhatásának tárgyalásánál az (I) általános képletű vegyületekre vonatkozó utalások alatt a gyógyszerileg elfogadható sókat is értjük.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknek a leukotriének hatása vonatkozásában kifejtett antagonizálóképessége lehetővé teszi ezeknek a vegyületeknek a felhasználását embernél a leukotriének által okozott tünetek megelőzésére vagy megfordítására. A leukotriének hatásának ez az antagonizmusa mutatja, hogy a találmány szerinti vegyületek és az ezeket tartalmazó gyógyszereti készítmények felhasználhatók emlősöknél, különösen az embernél a következő megbetegedések kezelésére, megelőzésére vagy az általuk okozott tünetek csökkentésére:

1. tüdőmegbetegedések, beleértve az asztmát, krónikus bronchitist és hasonló, elzáródással járó légúti megbetegedéseket;

2. allergiák és allergikus reakciók, például az allergikus nátha, kontakt dermatitis és allergikus kötőhártyagyulladás;

3. gyulladások, így például az arthritis vagy a gyulladásos bélbetegségek;

4. fájdalom;

5. bőrmegbetegedések, például a psoriasis és az atópiás ekcéma;

6. kardiovaszkuláris rendellenességek, például angina, miokardiális ischaemia, magas vérnyomás és a vérlemezkék aggregálódása;

7. veseelégtelenség, amely immunológiai vagy kémiai (ciklosporin) eredetű ischaemia következménye;

8. migrén vagy gyakori fejfájás;

9. szemmegbetegedések, például az uveitis;

10. kémiai, immunológiai vagy fertőzőes eredetű hepatitis;

11. trauma vagy sokkos állapotok, például égési sérülések vagy endotoxémia;

12. allograftkilökődés;

13. citokinek, például az interleukin II és a tumor-nekrózis-faktor terápiás alkalmazásakor jelentkező mellékhatások meggátlása;

14. krónikus tüdőmegbetegedések, például cisztás fibrózis, bronchitis és a légutak más megbetegedései; és

15. epehólyag-gyulladás.

A találmány szerinti vegyületek tehát felhasználhatók emlősöknél, különösen az embernél különböző megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére, így például a következő megbetegedéseknél: erozív gastritis; erozív nyelőcsőgyulladás; hasmenés; agyi görcsök; korai szülés; spontán abortusz; menstruációs zavar; ischaemia; a máj-, pancreas-, vese- vagy szívszövetek mérgező anyagok hatására bekövetkező károsodása vagy nekrozisa; hepatikus ágensek, például a széntetraklorid vagy a D-galaktóz-amin által okozott májparenchyma károsodása; ischaemiás veseelégtelenség; egyéb megbetegedés által kiváltott májkárosodás; epesók által kiváltott hasnyálmirigy- vagy gyomorkárosodás; trauma vagy stressz által kiváltott sejtkárosodás; és glicerin által kiváltott veseelégtelenség. A találmány szerinti vegyületek citoprotektív hatásúak is.

A találmány szerinti vegyületek citoprotektív hatása megfigyelhető mind állatoknál, mind az embernél úgy, hogy mérhető a gastrointestinalis nyálkahártya megnövekedett ellenálló képessége erősen irritáló anyagok, például az aszpirin vagy az indometacin ulcerogén hatásával szemben. A nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagoknak a gastrointestinalis traktusra kifejtett hatása vonatkozásában mutatott csökkentő hatás mellett állatkísérletekben megállapítható, hogy a citoprotektív hatású vegyületek lehetővé teszik például erős savak, erős bázisok, etanol vagy hipertóniás konyhasóoldatok orális beadás útján kiváltott gyomorsérülések megelőzését.

A citoprotektív hatás mérésére kétféle vizsgálati módszer alkalmazható. Ezek a módszerek a következők: (A) etanollal kiváltott sérüléssel vizsgálat és (B) indometacinnal kiváltott fekélyvizsgálat. Mindkét vizsgálat ismertetésre kerül a 140 684 számú európai szabadalmi leírásban.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek profilaktikus vagy terápiás dózisának nagysága szakember számára érthető módon számos tényezőtől,

így többek között a kezelendő megbetegedés súlyosságától, a konkrét esetben alkalmazott (I) általános képletű vegyület jellegétől és a beadás módjától függ. További meghatározó tényező az adott beteg kora, testtömege és reakciója. Általában a napi dózistartomány antiasztmatikus, antiallergikus vagy gyulladásgátló kezelés esetében és általában a citoprotektív hatástól eltérő más felhasználási területek esetében az emlős testének egy kilogrammjára vonatkoztatva 0,01 mg és 100 mg, előnyösebben 0,1 mg és 1 mg közötti, egyszeri vagy többszöri beadással. Másrészt egyes esetekben szükséges lehet az említett dózistartományokon kívüli értékek alkalmazása.

Intravénás beadásra alkalmas készítmények használata esetén antiasztmatikus, gyulladásgátló vagy antiallergikus alkalmazáshoz a célszerű dózistartomány naponta testtömegkilogrammmra vonatkoztatva a (I) általános képletű vegyületből 0,001 mg és 25 mg, előnyösen 0,01 mg és 1 mg közötti, míg citoprotektív alkalmazás esetén naponta testtömegkilogrammonként az (I) általános képletű vegyületből 0,1 mg és 100 mg, előnyösen 1 mg és 100 mg, különösen előnyösen 1 mg és 10 mg közötti.

Orálisan beadható készítmények esetén antiasztmatikus, gyulladásgátló vagy antiallergikus alkalmazási területen az alkalmas dózistartomány naponta testtömegkilogrammmra vonatkoztatva 0,01 mg és 100 mg, előnyösen 0,1 mg és 10 mg közötti, míg citoprotektív alkalmazás esetén naponta testtömegkilogrammonként az (I) általános képletű vegyületből 0,1 mg és 100 mg, előnyösen 1 mg és 100 mg, különösen előnyösen 10 mg és 100 mg közötti mennyiséget használhatunk.

A szem megbetegedéseinek kezelésére az úgynevezett optalmikus készítmények szuszpenzió vagy oldat formájában 0,001 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazhatnak (I) általános képletű vegyületeket.

A citoprotektív hatóanyagként használt (I) általános képletű vegyület konkrét mennyisége függ többek között attól, hogy már sérült sejtek gyógyítására vagy a jövőben bekövetkezendő károsodás megelőzésére kerül felhasználására, továbbá a károsodott sejtek jellegétől (így például gastrointestinalis fekélyek esetében más, mint nefrotikus nekrozis esetében) és a megbetegedést okozó ágens jellegétől. A jövőben bekövetkező károsodások megelőzésére például valamely (I) általános képletű vegyületet együtt adhatunk be egy nem szteroid gyulladásgátló hatóanyaggal, amely egyébként ilyen károsodást okozna. Ilyen típusú gyulladásgátló anyagként például az indometacint említhetjük. Ilyen típusú alkalmazás esetén az (I) általános képletű vegyületet a nem szteroid gyulladásgátló hatóanyag beadását megelőző 30 perctől a beadást követően 30 percig tartó időszakon belül adjuk be. Előnyös, ha az (I) általános képletű vegyület a nem szteroid gyulladásgátló anyag beadását megelőzően vagy vele együtt (például kombinációs dózisforma alakjában) kerül beadásra.

A találmány szerinti vegyületek hatásos dózist bár mely ismert módon beadhatjuk emlősöknek, különösen az embernek. Így például alkalmazhatunk orálisan, rek-

tálisan, topikálisan, parenterálisan, okulárisan, pulmonárisan vagy nazálisan alkalmazható készítményeket. E célra használhatunk tablettákat, ostyázott készítményeket, diszperziókat, szuszpenziókat, oldatokat, kapszulákat, krémekeket, kenőcsöket vagy aeroszolókat többek között.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények – miként említettük – valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazó hatóanyagként a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok mellett. A „gyógyászatiilag elfogadható sók” kifejezés alatt – miként ugyancsak említettük – gyógyászatiilag elfogadható nem toxikus bázisokkal vagy savakkal, beleértve a szervetlen bázisokat vagy savakat és szerves bázisokat vagy savakat, előállított sókat értjük.

Az alkalmazható gyógyászati készítmények közé tartoznak orális, rektális, topikális, parenterális (beleértve a szubkután, intramuszkuláris és intravénás), okuláris (optalmikus), pulmonáris (nazális vagy bukkális inhalálás) vagy nazális beadásra alkalmas készítmények, bár a konkrét esetben alkalmazott beadási mód függ többek között a kezelendő megbetegedés jellegétől és súlyosságától, továbbá a konkrét esetben alkalmazott hatóanyag jellegétől. Ezek a gyógyászati készítmények könnyen előállíthatók dózisegységek formájában a szakirodalomból e célra jól ismert módszerek bármelyikével.

Inhalálós beadáshoz a találmány szerinti vegyületeket célszerűen aeroszolpermet formájában hasznosítjuk, e célra nyomás alatti palackot vagy permetezőszekőt alkalmazva. Elkészíthetők por alakú készítmények, mely por alakú készítmények inhalálhatók por belélegzésére alkalmas inhalálóeszköz segítségével. Az inhalálásra előnyösen alkalmazott eszköz az úgynevezett szabályozott dózisu inhalációs aeroszol, amely elkészíthető mint valamely (I) általános képletű vegyület szuszpenziója vagy oldata egy alkalmas hajtógázzal, például egy fluorozott szénhidrogénnel vagy egy szénhidrogénnel.

A topikális vagy helyi alkalmazásra célszerűen az (I) általános képletű vegyületeket transzdermális készítmények, aeroszolókat, krémekeket, kenőcsöket, borogatóvizeket vagy porozószerkeket formájában alkalmazzuk.

Gyakorlati felhasználásuk során tehát az (I) általános képletű vegyületeket mint hatóanyagokat elkeverjük a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott módszerekkel, a gyógyszergyártásban ugyancsak szokásos módon alkalmazott hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal. A hordozóanyag különbözőféle lehet attól függően, hogy a beadásra kerülő készítmény milyen formájú, azaz például orálisan vagy parenterálisan, beleértve az intravénás beadást, kerül alkalmazásra. Az orális beadásra alkalmas készítmények esetében szokásos hordozóanyagokat és segédanyagokat, például vizet, glikolokat, olajokat, alkoholokat, ízesítőszerkeket, konzerválószerkeket vagy színezékeket használhatunk folyékony halmazállapotú készítményekhez, például szuszpenziókhoz, elixírekhez és oldatokhoz; vagy pedig használhatunk keményítőféleségeket, cukrokat, mikrokristályos cellulózt, hígítószerkeket, granulálószerkeket,

csúsztatókat, kötőanyagokat és szétesést elősegítő anyagokat szilárd halmazállapotú készítmények, például porok, kapszulák és tabletták esetén, mimellett a szilárd, orálisan beadható készítmények előnyösebbek a folyékony halmazállapotú készítményeknél. Beadásuk egyszerűségére tekintettel a tablettákat és kapszulákat tekintjük a leginkább előnyös orális dózisegységeknek, melyek esetében nyilvánvaló módon szilárd halmazállapotú hordozó- és segédanyagokat hasznosítunk. Kívánt esetben a tablettákat bevonhatjuk szokásos vizes vagy nem vizes módszerekkel.

A fentiekben említett szokásos dózisformákon túlmenően a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók a 3 845 770, 3 916 899, 3 536 809, 3 598 123, 3 630 200 és 4 008 719 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetett, hatóanyag szabályozott leadására alkalmas eszközökkel és/vagy hatóanyagot a szervezetbe bejuttatni képes berendezésekkel.

Az orális beadásra alkalmas találmány szerinti gyógyászati készítményeket tehát olyan diszkrét egységek formájában állíthatjuk elő, mint a kapszulák, ostyázott készítmények vagy tabletták, melyek mindegyike a hatóanyagból előre meghatározott mennyiséget tartalmaz; előállíthatunk továbbá porokat, granulált készítményeket, oldatokat vagy szuszpenziókat, az utóbbi kettőt vizes folyadékban, nem vizes folyadékban, olaj a vízben típusú emulzióban vagy víz az olajban típusú emulzióban. Az ilyen típusú készítmények a gyógyszergyártásból jól ismert módszerekkel állíthatók elő, bár az összes alkalmazható módszer lényege, hogy a hatóanyagot a hordozóanyaggal és/vagy az egyéb segédanyagokkal összekeverjük. Általában a gyógyászati készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot a folyékony hordozóanyaggal vagy a finom aprítású szilárd hordozóanyaggal vagy mindkettővel egyenletesen összekeverjük, majd kívánt esetben a kapott keveréket megfelelő alakú termékbe alakítjuk. Így például tabletták állíthatók elő sajtolással vagy ömlesztéssel, adott esetben egy vagy több további segédanyag felhasználásával. A sajtolott tabletták elkészíthetők egy alkalmas sajtolóberendezésen, amikor a szabadon folyó formában, például por vagy granula formájában lévő hatóanyagot adott esetben kötőanyaggal, csúsztatóanyaggal, közömbös hígítóanyaggal, felületaktív anyaggal vagy diszpergálószerekkel keverjük össze. Az ömlesztett tablettákat úgy állítjuk elő, hogy az alkalmas berendezésen kiöntjük a tablettákat, aminek során a por alakú hatóanyagot egy közömbös folyékony hígítóanyaggal keverjük össze. Célszerűen mindegyik tablettát 2,5 mg és 500 mg közötti mennyiségű hatóanyagot, illetve mindegyik ostyázott készítmény vagy kapszula 2,5 mg és 500 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaz.

A következőkben a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre adunk néhány reprezentatív példát.

Injektálható szuszpenzió	mg/ml
(I) általános képletű hatóanyag	10
Metil-cellulóz	5,0

Injektálható szuszpenzió	mg/ml
Tween 80 márkanevű felületaktív anyag	0,5
Benzil-alkohol	9,0
Benzalkónium-klorid	1,0
Injektálásra alkalmas víz 1 ml-hez szükséges mennyiségben	
Tabletta	mg/tabletta
(I) általános képletű vegyület	25
Mikrokristályos cellulóz	415
Povidone	14,0
Előzselatinizált keményítő	43,5
Magnézium-sztearát	2,5
Összesen	500
Kapszula	mg/kapszula
(I) általános képletű vegyület	25
Laktózzpor	573,5
Magnézium-sztearát	1,5
Összesen	600
Aeroszol	tartályonként
(I) általános képletű vegyület	24
Lecitin (gyógyszerkönyvi minőségű folyékony koncentrátum)	1,2
Triklór-fluor-metán	
(gyógyszerkönyvi minőségű)	4,025 g
Diklór-difluor-metán	
(gyógyszerkönyvi minőségű)	12,15 g

Az (I) általános képletű vegyületeken túlmenően a találmány szerinti gyógyászati készítmények tartalmazhatnak más hatóanyagokat, például ciklooxigenáz inhibitorokat, nem szteroid típusú gyulladásgátló hatóanyagokat vagy perifériális fájdalomcsillapítókat, például a zomepirac vagy diflunisal triviális nevű hatóanyagok valamelyikét is. Az (I) általános képletű vegyületnek a második hatóanyagra vonatkoztatott tömegaránya változtatható, általában mindegyik hatóanyag hatásos dózisától függ. Általában mindegyik hatóanyagból hatásos dózist használunk. Így például, ha valamelyik (I) általános képletű vegyületet egy nem szteroid típusú gyulladásgátló hatóanyaggal kombináljuk, akkor az (I) általános képletű vegyületnek az utóbbi vegyületre vonatkoztatott tömegaránya általában 1000:1 és 1:1000, előnyösen 200:1 és 1:200 közötti tartományban változhat. Az (I) általános képletű vegyületeknek és más hatóanyagoknak a kombinációi is rendszerint az előzőekben említett arányértékeken belüliek lehetnek, de mindegyik esetében mindegyik hatóanyagból hatásos dózist kell alkalmazni.

A nem szteroid típusú gyulladásgátló hatóanyagok öt csoportba sorolhatók:

1. propionsav-származékok;
2. ecetsavszármazékok;
3. fenaminsav-származékok;
4. oxicamszármazékok; és
5. bifenil-karbonsav-származékok.

Az említett csoportokhoz tartoznak a vegyületek gyógyszerként elfogadható sói is.

A propionsav-származékokra példaképpen megemlíthetjük a következőket: alminoprofen, benoxaprofen, bucloxsav, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, mioprofen, naproxen, oxaprozin, pirofen, pranoprofen, suprofen, tiaprofensav és tioxaprofen. Ebbe a csoportba tartozóknak tekintjük a hasonló szerkezetű, hasonló fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatást mutató propionsav-származékokat.

Így a „propionsav-származékok” kifejezés alatt a leírásban olyan, nem narkotikus fájdalomcsillapító, illetve nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagokat értünk, amelyek egy szabad $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ vagy $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ csoportot tartalmaznak [mely csoport adott esetben gyógyszerként elfogadható só formájában lehet, azaz például formája $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^-\text{Na}^+$ vagy $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$ formában lehet, jellegzetesen ez a csoport ugyanakkor közvetlenül vagy karbonilcsoporton át gyűrűrendszerhez, előnyösen aromás gyűrűrendszerhez kapcsolódik].

A találmány értelmében alkalmazható ecetsav-származékok közé tartoznak például a következő vegyületek: indomethacin (ez egy előnyös nem szteroid típusú gyulladásgátló), acematacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, fenclozinsav, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin és zomepirac. Ugyanebbe a csoportba tartozóknak tekintjük a hasonló fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatású, szerkezetileg rokon ecetsavszármazékokat.

Így az „ecetsavszármazékok” kifejezés alatt a leírásban olyan, nem narkotikus fájdalomcsillapító, illetve nem szteroid gyulladásgátló hatású anyagokat értünk, amelyek szabad $-\text{CH}_2\text{COOH}$ -csoportot (amely adott esetben gyógyszerként elfogadható só formájában lehet, például a $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$ formájában) tartalmaznak, jellegzetesen közvetlenül egy gyűrűrendszerhez, előnyösen egy aromás vagy heteroaromás gyűrűrendszerhez kapcsolódva.

A találmány értelmében alkalmazható fenaminsav-származékokra példaképpen megemlíthetjük a következőket: flufenaminsav, meklofenaminsav, mefenaminsav, nifluminsav és tolfenaminsav. Ugyanebbe a csoportba tartozóknak tekintjük a hasonló fájdalomcsillapító és gyulladásgátló tulajdonságú, szerkezetileg rokon fenaminsav-származékokat.

Így a „fenaminsav-származékok” kifejezés alatt a leírásban olyan, nem narkotikus fájdalomcsillapító, illetve nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagokat értünk, amelyek alapszerkezete a (II) képlettel jellemezhető, amely alapszerkezet a legkülönbözőbb szubsztituenseket hordhatja, és amelynél a szabad karboxilcsoport gyógyszerként elfogadható só, például $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ formájában lehet.

A bifenil-karbonsav-származékok közül például a következőket alkalmazhatjuk: diflunisal és flufenisal. Ugyanebbe a csoportba tartoznak hasonló fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatású, hasonló szerkezetű bifenil-karbonsav-származékok.

Így a „bifenil-karbonsav-származékok” kifejezés alatt a leírásban olyan, nem narkotikus fájdalomcsillapító, illetve nem szteroid gyulladásgátló hatású anyagokat értünk, amelyek alapszerkezete a (III) képlettel jellemezhető, továbbá ez az alapszerkezet a szubsztituensek legkülönbözőbb variációit hordozhatja, illetve a szabad karboxilcsoport gyógyászatilag elfogadható só formájában, például COONa^+ formában lehet.

A találmány értelmében felhasználható oxicam-származékokra a következőket említhetjük: isoxicam, piroxicam, sudoxicam és tenoxicam. Ugyanebbe a csoportba tartozóknak tekintjük a hasonló gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatású, hasonló szerkezetű oximokat.

Így tehát a leírásban az „oxicamszármazékok” kifejezés alatt olyan, nem narkotikus fájdalomcsillapító, illetve nem szteroid típusú gyulladásgátló hatású vegyületeket értjük, amelyeket a (IV) általános képlettel jellemezhetjük, és ebben a képletben R jelentése aril- vagy heteroaril-gyűrűrendszer.

Hasznosíthatók továbbá a következő nem szteroid gyulladásgátlók: amfenac-nátrium, aminoprofen, anirazafen, antrafenine, auranofin, bendazac-lizinát, benzydanine, beprozín, broperamole, bufezolac, cinmetacin, ciproquazone, cloximate, dazidamine, deboxamet, delmetacin, detomidine, dexindoprofen, diacerein, difisalamine, difenpyramide, emorfazone, enfenaminsav, enolicam, epirizole, etersalate, etodolac, etofenamate, fanetizole-mezilát, fenclorac, fendosal, fenflumizole, feprazone, floctafenine, flunixin, flunoxaprofen, fluproquazone, fopirtoline, fosfosal, furclopuprofen, glucametacin, guaimesal, ibuprofen, isofezolac, isonixim, isoprofen, isoxicam, lefetamine-HCl, leflunomide, lofemizole, lonazolac calcium, lotifazole, loxoprofen, lysin clonixinate, meclofenamate-nátrium, meseclazone, nabumetone, nictindole, nimesulide, orpanoxin, oxametacin, oxapadol, perisoxal citrate, pimeprofen, pimetacin, piroxén, pirazolac, pifenidone, proglumetacin maleate, proquazone, pyridoxiprofen, sudoxicam, talmetacin, talniflumate, tenoxicam, thiazolinobutazone, thielavin B, tiaramide-HCl, tiflamizole, timegadin, tolpadol, tryptamid és ufenamate.

Hasznosíthatók továbbá a következő nem szteroid típusú gyulladásgátló hatóanyagok, amelyeket a gyártó cégek azonosító kódszámával (lásd például a Pharmaprojects szakirodalmi helyet) azonosítunk: 480156S, AA861, AD1590, AFP802, AFP860, AI77B, AP504, AU8001, BPPC, BW540C, CHINOIN127, CN100, EB382, EL508, F1044, GV3658, ITF182, KCNTEI6090, KME4, LA2851, MR714, MR897, MY309, ON03144, PR823, PV102, PV108, R830, RS2131, SCR152, SH440, SIR133, SPAS510, SO27239, ST281, SY6001, TA60, TAI-901, (4-benzoil-1-indánkarbonsav), TVX2706, U60257, UR2301 és WY41770.

Végül nem szteroid típusú gyulladásgátló hatóanyagként hasznosíthatunk szalicilátszármazékokat, különösen az acetyl-szalicilsavat, valamint fenil-butazon-származékokat, továbbá ezek gyógyászatilag elfogadható sóit.

Az indomethacinon túlmenően további előnyös nem szteroid gyulladásgátló hatóanyagok az acetyl-szalicilsav, diclofanac, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, phenylbutazone, piroxicam, sulindac és tolmetin.

A találmány szerinti, (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények tartalmazhatnak továbbá a leukotriének bioszintézisét gátló anyagokat, például a 138 481, 115 394, 136 893 és 140 709 számú európai szabadalmi leírásokban ismertetett vegyületeket.

Az (I) általános képletű vegyületek hasznosíthatók olyan leukotriénantagonistákkal kombinációban is, amelyeket például a 106 565 és 104 885 számú európai szabadalmi leírásokban, az 56 172 és 61 800 számú európai közrebocsátási iratokban, valamint a 2 058 785 számú angol szabadalmi leírásban ismertetnek.

A találmány szerinti, (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények második hatóanyagként tartalmazhatnak továbbá prosztaglandin-antagonistákat, például a 11 067 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett vegyületeket, vagy pedig tromboxánantagonistákat, például a 4 237 160 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett vegyületeket. Ugyancsak tartalmazhatnak hisztidin-dekarboxiláz inhibitorokat, például a 4 325 961 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett α -fluor-metil-hisztidint. Az (I) általános képletű vegyületek előnyösen hasznosíthatók H_1 - vagy H_2 -receptorantagonistákkal, például a következő vegyületek valamelyikével: acetamazole; a 40 696 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett amino-tiadiazol-származékok; benadryl, cimetidin; famotidin; framamine; histadyl; phenergan; ranitidin; terfenadine és például a 4 283 408, 4 362 736 és 4 394 508 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetett vegyületek. A találmány szerinti gyógyászatilag készítmények tartalmazhatnak továbbá K^+/H^+ ATP-áz inhibitorokat, például a 4 255 431 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett omeprazole-t. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók továbbá a legtöbb sejtsztabilizáló ágenssel, például az 1 144 905 és 1 144 906 számú angol szabadalmi leírásokban ismertetett 1,3-bisz(2-karboxi-kromon-5-il-oxi)-2-hidroxi-propánnal és ezzel rokon szerkezetű vegyületekkel. További hasznosítható gyógyászati készítmények azok, amelyek az (I) általános képletű vegyületek mellett szerotoninantagonistákat, például a Nature, 316, 126–131 (1985) szakirodalmi helyen ismertetett methysergide-t tartalmaznak.

További előnyös gyógyászati készítmények azok, amelyek az (I) általános képletű vegyületeken kívül antikolinerg hatású anyagokat, például ipratropium-bromidot; hörgőtágítókat, például a β -agonista salbutamol, metaproterenolt, terbutaline-t vagy fenoterolt; antiasztmatikus hatóanyagként theophyllint, choline-theophyllinate-ot vagy enprofylline-t; kalcium antagonistaként nifedipine-t, diltiazem, nitrendipine-t, verapamil, nimodipine-t vagy felodipine-t; és kortikoszte-

roidként hydrocortisone-t, methylprednisolone-t, beta-methasone-t, dexamethasone-t vagy beclomethasone-t tartalmaznak.

A I. táblázatban soroljuk fel a találmány szerinti vegyületeket.

I. táblázat
I" általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	*	R ¹	A	B
1.	R	6,7-F2	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
2.	R	6-F	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

A találmány szerinti vegyületek a 480 717 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett módszerekkel állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek biológiai hatékonyságának megállapítása céljából emlőseknél a leukotriénantagonista aktivitásukat, illetve a leukotrién bioszintézisének gátlásában kifejtett hatékonyságukat vizsgáljuk.

E célból tengerimalacból elkülönített tüdőmembránon vagy nyelőcsővön az LTD₄ receptorok megkötése vonatkozásában végzünk vizsgálatot, illetve elaltatott tengerimalacokon in vivo vizsgálatokat végzünk. Mind a háromféle vizsgálat teljes leírása megtalálható a következő szakirodalmi helyen: Jones, T. R. és munkatársai: Can. J. Physiol. Pharmacol., 67, 17–28 (1989).

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknek a leukotriénbioszintézis vonatkozásában kifejtett gátlóhatása a 480 717 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett tesztekben vizsgálható.

Az egyik ilyen vizsgálat az 5-lipoxigenáz gátlásának meghatározása, a másik a humán polimorfonukleár (angolszász rövidítése: PMN) leukocitákkal végzett (LTB₄) vizsgálat.

Ugyancsak a 480 717 számú európai szabadalmi leírásban ismertetnek olyan in vivo módszereket, amelyekkel mind a leukotriénantagonista, mind a leukotriének bioszintézisének gátlásában kifejtett hatás vizsgálható. Ezek a vizsgálatok az asztmatikus patkányokkal végzett teszt, illetve a trenírozott, eszméletükön lévő mókusmajmokkal végzett tüdővizsgálatok, valamint allergiában szenvedő juhoknál kiváltott hörgő-összehúzó-dás gátlása.

A találmányt közelebből a következő példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

Nátrium-1-(R)-(3-(2-(6,7-difluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-3-(2-(2-hidroxil-2-propil)-fenil)-propil-tio-metil)-ciklopropán-acetát

1. lépés

6,7-Difluor-2-metil-kinolin

417,27 g (3,23 mol) 3,4-difluor-anilin, 794,65 g (3,23 mol) p-klóranil és 808 ml tömény vizes sósavoldat 5,4 liter 2-butanollal készült, visszafolyató hűtő alkalmazásával forrásban tartott oldatához cseppenként hozzáadjuk 226,34 g (3,23 mol) krotanaldehid 100 ml 2-butanollal készült oldatát, majd 2 órán át tartó forrást követően vákuumban közel 60 °C-on 2,7 liter oldószert eltávolítunk. Ezután a reakcióelegyhez 2 liter to-

luolt adunk, majd 2,5–3 liter oldószert eltávolítunk, amikor igen sűrű pasztaszerű csapadékot kapunk. Ekkor 2 liter tetrahydrofuránt adagolunk, majd a reakcióelegyet 30 percen át forraljuk, ezután pedig 0 °C-ra lehűtjük. A kivált csapadékot elkülönítjük, majd tetrahydrofuránnal addig mossuk, míg vékonyréteg-kromatográfián tisztának bizonyul. A csapadékot ezután feloldjuk vizes kálium-karbonát-oldat és etil-acetát elegyében, majd a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháljuk, majd a szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. A kapott terméket végül minimális mennyiségű etil-acetátból kristályosítjuk, amikor 328,08 g (57%) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CD₃COCD₃) δ: 8,19 (1H, d), 7,75 (2H, m), 7, 4 (1H, d), 2, 64 (3H, s).

2. lépés

3-(2-(6,7-Difluor-2-kinolinil)-etenil)-benzaldehyd

A 4 851 409 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 24. példájának 1. lépésében ismertetett módon eljárva, de a fenti 1. lépésben kapott difluor-metil-kinolint használva a lépés címadó vegyületét kapjuk. ¹H-NMR-spektrum (CD₃COCD₃) δ: 10,12 (1H, s), 8,4 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,1–7,85 (6H, m), 7,7–7,55 (2H, m).

3. lépés

1-(3-(2-(6,7-Difluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-2-propén-1-ol

A 480 717 számú európai szabadalmi leírás 80. példájának 1. lépésében ismertetett módon eljárva, de a fenti 2. lépés szerinti 3-(2-(6,7-difluor-2-kinolinil)-etenil)-benzaldehydet használva a lépés címadó vegyületét kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CD₃COCD₃) δ: 8,32 (1H, d), 7,92–7,8 (4H, m), 7, 75 (1H, széles s), 7, 6 (1H, m), 7,5–7, 35 (3H, m), 6,05 (1H, ddd), 5,37 (1H, ddd), 5,25 (1H, m), 5,1 (1H, ddd), 4,61 (1H, d).

4. lépés

Etil-2-(3-(3-(2-(6,7-difluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-3-oxo-propil)-benzoát

A 480 717 számú európai szabadalmi leírás 146. példájának 1. lépésében ismertetett módon eljárva, de a fenti 3. lépés szerinti 1-(3-(2-(6,7-difluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-2-propén-1-olt használva a lépés címadó vegyületét kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CD₃COCD₃) δ: 8,35 (2H, m), 8,0–7,8 (7H, m), 7,6–7,3 (5H, m), 4,33 (2H, q), 3,5–3,3 (4H, m), 1,32 (3H, t).

5. lépés

Etil-2-(3(S)-(3-2-(6,7-difluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-3-hidroxi-propil)-benzoát

A 480 717 számú európai szabadalmi leírás 146. példájának 2. lépésében ismertetett módon eljárva, de a fenti 4. lépés szerinti etil-2-(3-(2-(6,7-difluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-3-oxo-propil)-benzoátot használva a lépés címadó vegyületét kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CD₃COCD₃) δ: 8,31 (1H, d), 7,92–7,75 (6H, m), 7,6–7,25 (7H, m), 4,78 (1H, m), 4,47 (1H, d), 4,3 (2H, q), 3,2–2,95 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,32 (3H, t).

6. lépés

2-(2-(3(S)-(3-2-(6,7-Difluor-2-kinoinil)-etenil)-fenil)-3-hidroxi-propil)-fenil)-2-propanol

Aktivált, 3 Å típusú molekulaszitával töltött Dean–Stark-feltétell ellátott visszafolyató hűtő alkalmazásával 40,5 g (164 mmol) vízmentes cérium-triklorid 500 ml tetrahidrofuránnal készült keverékét egy éjszakán át forraljuk, majd 0 °C-on a cérium-klorid szuszpenziójához 30 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadunk 263 ml, tetrahidrofuránnal készült 3,0 mólus metil-magnézium-klorid-oldatot (790 mmol). A reakcióelegyet 0 °C-on 2 órán át keverjük, majd –5 °C-ra lehűtjük, és ezután 1 óra leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 71,8 g (152 mmol), az 5. lépés szerinti etil-2-(3(S)-(3-2-(6,7-difluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-3-hidroxi-propil)-benzoát 600 ml toluollal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet további 1 órán át keverjük, majd hozzáadunk 600 ml 2 mólus vizes ecetsav-oldatot és 600 ml toluolt. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként 30 térfogat etil-acetátot tartalmazó toluolt használva. Így 63,48 g (91%) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk. Tömegspektrum gyors atombombázásos módszerrel (a továbbiakban rövidítve: MF–FAB): MH⁺ 460,2-nél, MH⁺–H₂O 442,2-nél. Fajlagos forgatóképessége [α]_D = –19,0° (c=2, acetone).

¹H-NMR-spektrum (CD₃COCD₃) δ: 8,4 (1H, d), 8,0–7,8 (5H, m), 7,65 (1H, m), 7,5 (3H, m), 7,35–7,1 (4H, m), 4,88 (1H, m), 4,58 (1H, d), 4,19 (1H, s), 3,22 (2H, m), 2,15 (2H, m), 1,70 (3H, s), 1,68 (3H, s).

7. lépés

1,1-Ciklopropán-dimetanol gyűrűs szulfid

Nitrogéngáz-atmoszférában 25 °C-on 262 ml, tetrahidrofuránnal készült 1 mólus bór-hidrid-tetrahidrofuran komplex oldathoz hozzáadunk 25 g (134 mmol) dietil-1,1-ciklopropán-dikarboxilátot, majd az így kapott oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 órán át forraljuk, és ezután szobahőmérsékletre lehűtjük. Ezt követően a reakcióelegyhez óvatosan hozzáadunk 300 ml

metanolt, majd egy órán át keverést végzünk. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, majd az így olaj formájában kapott nyersdiolt feloldjuk 234 ml metilén-kloridban. Az így kapott oldathoz 25 °C-on 15 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadunk 15,9 g (134 mmol) tionil-kloridot, majd további 15 percen át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd a szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így kvantitatív hozammal a lépés címadó vegyületét kapjuk fehér csapadékként.

8. lépés

1-(Hidroxi-metil)-ciklopropán-acetonitril

14,7 g (99 mmol), a 7. lépés szerinti 1,1-ciklopropán-dimetanol gyűrűs szulfid 83 ml dimetil-formamiddal készült oldathoz hozzáadunk 9,74 g (199 mmol) nátrium-cianidot, majd az így kapott reakcióelegyet 90 °C-on tartjuk 20 órán át. Lehűtése után a reakcióelegyhez 400 ml etil-acetátot adunk, majd a kapott elegyet 55 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal egyszer, 55–55 ml vízzel négyszer, és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Vízmentes nátrium-szulfát fölött végzett szárítást követően az oldatot bepároljuk, amikor 7,1 g (65%) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

9. lépés

1-(Acetil-tio-metil)-ciklopropán-acetonitril

–30 °C-on 42 g (378 mmol), a 8. lépés szerinti 1-(hidroxi-metil)-ciklopropán-acetonitril 450 ml vízmentes metilén-kloriddal készült oldathoz hozzáadunk 103,7 ml (741 mmol) trietil-amint, majd cseppenként 43,3 ml (562 mmol) metán-szulfonil-kloridot. A reakcióelegyet ezután 25 °C-ra felmelegítjük, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Az ekkor kapott megfelelő mezilátot feloldjuk 450 ml dimetil-formamidban, majd a kapott oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Ezután beadagolunk 55,4 g (485 mmol) kálium-tioacetátot, majd az így kapott reakcióelegyet 25 °C-on 18 órán át keverjük. 1,5 liter etil-acetát adagolását követően a reakcióelegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 45 g (70%) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

10. lépés

Metil-1-(tio-metil)-ciklopropán-acetát

45 g (266 mmol), a 9. lépés szerinti 1-(acetil-tio-metil)-ciklopropán-acetonitril 1,36 liter metanollal készült oldathoz hozzáadunk 84 ml vizet és 168 ml tömény vizes kénsavoldatot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 20 órán át forraljuk. 25 °C-ra való lehűtés után a reakcióelegyhez 1 liter vizet adunk, majd a kapott vizes elegyet 1,5–1,5 liter metilén-kloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így 36 g (93%) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

11. lépés

Metil-1-(R)-(3-(2-(6,7-difluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)-fenil-propil-tio-metil)-ciklopropán-acetát

1 ml tetrahidrofuran és 1 ml dimetil-formamid elegyében feloldunk 1,0 g (2, 1 mmol), a 6. lépés szerinti 2-(2-(3(S)-(3-(2-(6,7-difluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-3-hidroxi-propil)-fenil)-2-propanolt, majd az így kapott oldatot -40°C -ra lehűtjük. Az oldathoz ezután 383 μl (2,2 mmol) diizopropil-etil-amint, majd 170 μl (2,2 mmol) metán-szulfonil-kloridot adunk. Az így kapott reakcióelegyet lassú melegítés közben 2 órán át keverjük, a hőmérsékletet -30°C -ra emelkedni hagyva. Az így kapott zavaros reakcióelegyhez ezután hozzáadunk 370 mg (2,3 mmol), a 10. lépés szerinti metil-1-(tio-metil)-ciklopropán-acetátot, majd ezt követően cseppenként beadagolunk 2,5 ml, tetrahidrofuránnal készült 1,75 mólos kálium-terc-butilat-oldatot (4,4 mmol). A reakcióelegyet ezután -30°C -on 3,5 órán át keverjük, majd hirtelen hozzáadunk 25%-os vizes ammónium-acetát-oldatot. Ezt követően etil-acetáttal háromszor extrahálást végzünk, majd az egyesített extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és bepároljuk. A kapott maradékot flash-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens eluálást végezve 5 térfogat% és 10 térfogat% közötti mennyiségű etil-acetátot tartalmazó toluollal. Így 658 mg (53%) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk.

^1H -NMR-spektrum (CD_3COCD_3) δ : 8,21 (1H, d), 7,9–7,7 (5H, m), 7,57 (1H, m), 7,4 (3H, m), 7,25–7,05 (4H, m), 4,07 (1H, t), 3,95 (1H, s), 3,58 (3H, s), 3,2 (1H, ddd), 2,93 (1H, ddd), 2,58 (2H, s), 2,41 (2H, dd), 2,25 (2H, m), 1,58 (6H, s), 0,55–0,35 (4H, m).

12. lépés

Nátrium-1-(1R)-(3-(2-(6,7-difluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)-fenil-propil-tio-metil)-ciklopropán-acetát

A 480 717 számú európai szabadalmi leírás 146. példájának 11. lépésében ismertetett hidrolízises módszer szerint eljárva, de a 11. lépés szerinti metil-1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)-fenil-propil)-tio)-metil)-ciklopropán-acetátot használva a cím szerinti vegyületnek megfelelő savat kapjuk.

^1H -NMR-spektrum (CD_3COCD_3) δ : 8,32 (1H, d), 7,95–7,77 (5H, m), 7,65–7,38 (5H, m), 7,2–7,0 (3H, m), 4,07 (1H, t), 3,18 (1H, ddd), 2,9 (1H, ddd), 2,8 (1H, br s), 2,6 (2H, s), 2,42 (2H, s), 2,2 (2H, m), 1,53 (6H, s), 0,55–0,35 (4H, m).

Ha ezt a savat a 480 717 számú európai szabadalmi leírás 146. példájának 12. lépésében ismertetett módon kezeljük, akkor a cím szerinti vegyületet kapjuk.

^1H -NMR-spektrum (CD_3COCD_3) δ : 8,2 (1H, d), 7,85–7,7 (5H, m), 7,52–7,25 (5H, m), 7,1–7,0 (3H, m), 4,04 (1H, t), 3,2 (1H, m), 2,8–2,5 (4H, m), 2,3–2,05 (4H, m), 1,54 (3H), 1,50 (3H, s), 0,45 (2H, m), 0,25 (2H, m). MF–FAB: MH^+ 610-nél, $[\text{M}+23]^+$ 632-nél.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{SF}_2\text{Na}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C%=63,99, H%=5,97, N%=2,07;
talált: C%=64,53, H%=5,95, N%=2,07.

2. példa

Nátrium-1-(R)-(3-(2-(6-fluor-2-kinolinil)-etenil)-fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)-fenil-propil-tio-metil)-ciklopropán-acetát

Az 1. példa 2. lépésétől kezdődően eljárva, de kiindulási anyagként a Leir, C. M. által a J. Org. Chem. 42, 911–913 (1977) szakirodalmi helyen ismertetett 6-fluor-2-metil-kinolint használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

sav

^1H -NMR-spektrum (CD_3COCD_3) δ : 8,15 (1H, d), 8,02 (1H, dd), 7,9 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,8 (1H, s), 7,55–7,35 (6H, m), 7,25–7,0 (4H, m), 4,05 (1H, t), 3,18 (1H, ddd), 2,9 (1H, ddd), 2,59 (2H, s), 2,43 (2H, d), 2,2 (2H, m), 1,52 (6H, s), 0,55–0,35 (4H, m).

nátriumsó

^1H -NMR-spektrum (CD_3COCD_3) δ : 8,35 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 8,0–7,35 (1 OH, m), 7,1 (3H, m), 4,09 (1H, t), 3,2 (2H, m), 2,85–2,55 (3H, m), 2,35–2,0 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,49 (3H, s), 0,45 (2H, m), 0,25 (2H, m).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{FNNaO}_3\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C%=68,93, H%=6,13, N%=2,30;
talált: C%=68,42, H%=5,99, N%=2,29.

MF–FAB: MH^+ 592-nél (36%), $[\text{M}+23]^+$ 614-nél (30%).

3. példa (kísérleti példa)

Az 1. és 2. példák szerinti vegyületek gyógyhatását kiértékeljük leukotrién D_4 megkötési tesztben tengerimalac tüdejéből készült membránnal a következőkben ismertetett kísérleti módszerrel.

Tengerimalac tüdejéből membrán készítése

350 g tömegű hím tengerimalacokat cervikális diszlokáció útján leölünk, majd a tüdőszöveteket eltávolítjuk. Az összes ezután következő műveletet jégen vagy 4°C hőmérsékleten hajtjuk végre. A kötőszöveteket és a nagy véredényeket kimentesszük, majd a tüdőszövetet finomra aprításnak vetjük alá a Brinkman Instruments amerikai egyesült államokbeli cég által szállított „Polytron” márkanévű, gyorsan forgó lapátokkal felszerelt laboratóriumi keverővel (a keverőt periodikusan 5 másodpercen át üzemeltetjük, majd 5 másodpercre leállítjuk a túlmelegedés, illetve a levegővel telítődés és habosodás megelőzése céljából) azt megelőzően, hogy tízszeres térfogatmennyiségű 10 mM HEPE/KOH oldatban (pH-értéke: 7,4) homogenizálnánk. A homogenizátumot differenciális centrifugálásnak vetjük alá $1000\times g$ értéken 10 percen át, $10\,000\times g$ értéken 10 percen át, és végül $100\,000\times g$ értéken 30 percen át. A végső felülúszót elöntjük, majd a kapott membránpelleteteket -80°C hőmérsékleten tároljuk.

 $[^3\text{H}]$ -leukotrién D_4 kötési vizsgálat

$[^3\text{H}]$ -leukotrién (LT) D_4 radioreceptor kötési vizsgálatot hajtunk végre 500 mikroliter 10 mM HEPES/KOH

oldatban (pH-értéke: 7,4), amely 20 mM kalcium-kloridot, 200 pM [^3H]LTD₄-et (180 Ci/mmol) és 20 mM L-penicillinamint mint peptidáz inhibitor tartalmaz. A reakciót 30 μg tengerimalactüdőmembrán-preparátum mint fehérje adagolása útján iniciáljuk. A nem specifikus kötést 200 nM LTD₄ jelenlétében határozzuk meg. Az összes kompetitív ligandumot 5 μl dimetilszulfoxidban oldva adagoljuk 1 térfogat%-os végkoncentrációt beállítva. A [^3H]LTD₄ kötési vizsgálatokat rutinszerűen 0,05 vegyes % humán szérumalbumin (HSA) jelenlétében vagy távollétében hajtjuk végre. Az inkubálást 22 °C hőmérsékleten 60 percen át végezzük a kötött és a szabad [^3H]LTD₄ szétválasztását megelőzően, az utóbbit úgy hajtjuk végre, hogy vákuum alatt gyors szűrést végzünk a Whatman amerikai egyesült államokbeli cég által GF/B márkanéven szállított olyan szűrőkön át, amelyeket 4 °C hőmérsékleten 10 percen át előnedvesítettünk 0,01 vegyes % borjúszerum-albumint tartalmazó 10 mM HEPES/KOH oldatban (pH-értéke: 7,4). A szűrőket ezután 4 °C hőmérsékleten 16 ml, 0,01 vegyes % borjúszerum-albumint tartalmazó 10 mM HEPES/KOH oldattal (pH-értéke: 7,4) mossuk, majd a New England Nuclear amerikai egyesült államokbeli cég által Biofluor néven szállított folyadékból 5 ml-ben végzett ekvibrálás után a visszamaradt

[^3H]LTD₄-t folyadékszintillációs számlálással meghatározzuk. A számlálás hatékonysága jellegzetesen 50–55% [^3H]LTD₄ esetén.

Minden egyes kísérletben a specifikus kötést mint az összkötés és a nem specifikus kötés különbségét definiáljuk. Az említett kísérleti körülmények között a membránkészítmények az inkubáláshoz hozzáadott [^3H]LTD₄ közel 5–10%-át kötötték meg. A specifikus kötés lineáris volt mind a membránfehérje koncentrációja, mind a radioligandum koncentrációja vonatkozásában, és rutinszerűen 90%-át jelentette a tengerimalactüdőmembrán-preparátumokhoz kötött [^3H]LTD₄ összmenyiségének. Az IC₅₀-értékek meghatározása céljából négyparaméteres logisztikai egyenlőség alapján nem lineáris legkisebb négyzetekre vonatkozó görbét közelítő rutint alkalmazva szigmoid egyensúlyi kompetíciós görbéket analizáltunk.

Eredmények

Az LTD₄-kötési vizsgálatban az 1. és 2. példa szerinti vegyületeket vizsgáltuk 0,05% humán szérumalbumin (HSA) jelenlétében vagy távollétében annak kiértékelése céljából, hogy a szérumproteinek jelenlétében az antagonista-receptor kötés látszólagos affinitása módosult-e. A kapott eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

Kísérleti vegyület	IC ₅₀ (nM)*				Antagonistaeltolódás	
	-HSA		+HSA			
1. példa szerinti vegyület	0,16,	0,2	0,18,	0,17	1,1,	0,85
2. példa szerinti vegyület	0,28,	0,24	0,73,	0,52	2,6,	2,2

* A titrálásokat kétszeres ismételtesben végeztük, és az individuális értékeket adjuk meg.

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az 1. és 2. példa szerinti vegyületeknek alacsony az LC₅₀-értékük, ha titrást végzünk velük kompetitív megkötési kísérletekben tengerimalac-tüdő LTD₄-receptorához [^3H]LTD₄-kötődésével szemben. Ha továbbá ezekkel a vegyületekkel titrást végzünk megkötési kísérletekben tengerimalac-tüdő LTD₄-receptorához [^3H]LTD₄-kötődésével szemben 0,05 vegyes % HSA jelenlétében, affinitásuk nem csökken szignifikánsan. Ezek az adatok jelzik, hogy ezeknek a vegyületeknek a hatékonyságát feltételezhetően nem befolyásolja a vérérszérumfehérjéhez in vivo kötődés.

Összehasonlító példa

A találmány szerinti vegyületek közül az 1. példa szerinti vegyületet és a 480 717 számú európai szabadalmi leírás vegyületei közül a 161. példában ismertetett, a 7-helyzetben klóratomot hordozó (I) általános képletű vegyületet (összehasonlító vegyület) Frey és munkatársai által az Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol. Sect., 244, 239–250 (1993) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel, humán leukémia U937 sejtvonalat használva leukotrién D₄-receptor-kötési vizsgálatnak vetjük alá az IC₅₀ értékek megállapítása céljából. A kapott eredmények a következők:

Kísérleti vegyület	IC ₅₀ (nM)
1. példa szerinti vegyület	0,17±0,07
Összehasonlító vegyület	0,57±0,02

Mindkét vizsgált vegyület tehát jó aktivitást mutat az említett vizsgálatban, azonban a találmány szerinti vegyületek hatékonysága mintegy háromszorosa az összehasonlító vegyületének.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik – a képletben R¹ jelentése 6-helyzetű fluoratom vagy 6- és 7-helyzetű fluoratomok.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek nátriumsói.

3. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmaz a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

4. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik – a képletben R¹ jelentése 6-helyzetű fluoratom vagy 6- és 7-helyzetű fluoratomok – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy va-

lamely (Ia) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 jelentése a tárgyi körben megadott és L jelentése ki-
lépőcsoport – valamely (V) általános képletű vegyü-
lettel – a képletben R jelentése hidrogénatom vagy
észterképző csoport – reagáltatunk bázis jelenlétében,

5

kívánt esetben egy így kapott vegyületet – ha R jelen-
tése észterképző csoport – hidrolizálunk, és kívánt
esetben egy (I) általános képletű szabad savat megfele-
lő bázissal kezelve gyógyászatilag elfogadható sóvá
alakítunk.

