

D VITAMIN ANALÓGOK

Kivonat

- 5 A találmány új és hasznos ipari termékként (I) általános képletű triaromás vegyületekre vonatkozik, amelyek a D vitamin analógjai. A találmány felöleli a vegyületek előállítására szolgáló eljárást és a vegyületek alkalmazását is humán vagy állatgyógyászati célú gyógyszerészeti készítményekben vagy kozmetikai készítményekben.

10



D VITAMIN ANALÓGOK

5 A találmány új és hasznos ipari termékként tri-aromás vegyületekre vonatkozik, amelyek a D vitamin analógjai.

A találmány vonatkozik a vegyületek előállítására szolgáló eljárásra, valamint a vegyületek alkalmazására is olyan gyógyszerészeti készítményekben, amelyek humán vagy állatgyógyászatban használhatók, továbbá kozmetikai készítményekben.

10 A találmány szerinti vegyületek erős hatással rendelkeznek a sejtburjánzás és differenciálódás területén, és ezért különösen jól alkalmazhatók a keratinizálódási rendellenességekkel kapcsolatos dermatológiai vagy egyéb rendellenességek, a gyulladásos és/vagy immunoallergén komponenst tartalmazó betegségek és a mind jóindulatú, mind rosszindulatú külső bőrszöveti (bőr, epitélium stb.) túlburjánzás helyi és szisztémikus kezelésében. A vegyületek felhasználhatók ezen kívül a bőr öregedése
15 ellen, legyen az fény által indukált vagy az idő múlásával kapcsolatos, és a hegesedési zavarok kezelésére is.

A találmány szerinti vegyületeket felhasználhatjuk ezen kívül test- és hajápoló kozmetikai készítményekben is.

20 A D vitamin elengedhetetlenül szükséges vitamin a porc és a csontok mineralizációja hiányosságainak megelőzésére és kezelésére (angolkór, illetve csontlágylás), továbbá időseknél az osteoporózis bizonyos formáinak megelőzésére és kezelésére is. Manapság már általánosan elfogadott az a nézet, amely szerint a szerepe jóval túl terjed a csont metabolizmus és a kalcium homeosztázis szabályozásán. A D vitamin hatásai közül megemlíthetjük még a sejtburjánzásra és differenciálódásra, valamint az immunrendszer szabályozására gyakorolt hatását. Ezek felismerése megnyitotta az utat, a bőrgyógyászatban, a rák kezelésben, továbbá az autoimmun betegségek területén és a szerv- és szövetátültetések területén, új gyógyászati eljárások felé.

25 A hatékony gyógyászati alkalmazásnak sokáig útját állta ennek a vitaminnak a toxicitása (hiperkalcémia, amely néha halálos). Jelenleg a D vitamin számos szerkezeti analógját szintetizálják, ezek némelyike csak a differenciálódásra hat, a kalcium metabolizmusra nincs hatása.



A WO 01/38303 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésünkben már javasoltunk néhány új D vitamin analóg vegyületet, amely a sejtburjánzásra és -differenciálódásra szelektív hatású, anélkül, hogy hiperkalcémiát okozna.

5 A közelmúltban arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy a WO 01/38303 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben konkrétan le nem írt néhány vegyületnek a konkrétan megnevezett vegyületeknél lényegesen nagyobb biológiai hatása van. Ez a hatás olyan erős, hogy megegyezik az 1,25-dihidroxivitamin D₃ hatásával vagy azt felül is múlja.

A találmány tárgya tehát (I) általános képletű vegyületek, ahol

10 – X-Y jelentése egy alábbiak közül választott összekötő elem:

-CH₂-CH₂-

-CH₂-O-

-O-CH₂-

-CH₂-N(R₄)-

15 ahol R₄ jelentését később adjuk meg,

– R₁ jelentése metil- vagy etilcsoport,

– R₂ jelentése etil-, propil- vagy izopropilcsoport,

– R₃ jelentése etil- vagy trifluormetil-csoport,

– R₄ jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy propilcsoport.

20 A találmány a vegyületek optikai és geometriai izomerjeit és sóit is magában foglalja.

A találmány további tárgya a fent említett vegyületek, amikor szerves vagy szervetlen savval alkotott só formában vannak, különösen sósavval, kénsavval, ecetsavval, fumársavval, félborostyánkőssavval, maleinsavval vagy mandulasavval alkotott só formában.

25

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül konkrétan is megemlíthetjük az alábbiakat:

1) {5-[4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}-metanol;

30

2) {5-[6,2'-dietil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}-metanol;

3) {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}-metanol;



- 4) {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-izopropilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometilfenil}-metanol;
- 5) (4-{2-[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]-etil}-2-hidroxiometilfenil)-metanol;
- 5 6) {4-[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilmetoksi]-2-hidroxiometilfenil}-metanol;
- 7) (4-{[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilamino]-metil}-2-hidroxiometilfenil)-metanol;
- 8) [4-({[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]-metilamino}-metil)-2-hidroxiometilfenil]-metanol;
- 10 9) [4-({etil-[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]-amino}-metil)-2-hidroxiometilfenil]-metanol;
- 10 10) [4-({[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]propilamino}-metil)-2-hidroxiometilfenil]-metanol;
- 15 11) (2-hidroxiometil-4-{2-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il]-etil}fenil)-metanol;
- 12) {2-hidroxiometil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-iloximetil]fenil}-metanol;
- 13) {2-hidroxiometil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-ilmetoksi]fenil}-metanol;
- 20 14) (2-hidroxiometil-4-{[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-ilamino]-metil}fenil)-metanol;
- 15) [2-hidroxiometil-4-({n-metil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il]-amino}-metil)fenil]-metanol;
- 25 16) [4-({n-etil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il]-amino}-metil)-2-hidroxiometilfenil]-metanol;
- 17) [2-hidroxiometil-4-({[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il]n-propil-amino}-metil)fenil]-metanol;
- 18) (4-{2-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]-etil}-2-hidroxiometilfenil)-metanol;
- 30 19) {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-ilmetoksi]-2-hidroxiometilfenil}-metanol;
- 20) (4-{[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-ilamino]-metil}-2-

- hidroximetilfenil)-metanol;
- 21) [4-({[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-il]-metilamino}-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 22) [4-({etil-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-il]-amino}-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 23) [4-({[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil--il]propilamino}-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 24) (4-{2-[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il]-etil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 25) {4-[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1 -hidroxi-1 -trifluormetil-etil)-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}-metanol;
- 26) {4-[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1 -hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-ilmetoxi]-2-hidroximetilfenil}-metanol;
- 27) (4-{[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-ilamino]-metil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 28) [4-({[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il] metilamino}-metil)-2-hidroximetil fenil] metanol;
- 29) [4-({n-etil[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il]-amino}-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 30) [4-({[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il]-n-propil-amino}-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 31) (4-{[4'-(1-etil-1-hidroxipropyl)-6,2'-dimetilbifenil-3-ilamino]-metil}-2-hidroximetilfenil)-metanol.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyek képletében legalább, egy előnyösen pedig valamennyi alábbi feltétel teljesül:

- (i) -X-Y- jelentése -CH₂-CH₂- csoport;
- (ii) R₁ jelentése etilcsoport;
- (iii) R₂ jelentése propilcsoport;
- (iv) R₃ jelentése etilcsoport.

A találmány vonatkozik az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárásokra is, az 1. ábrán bemutatott reakcióvázlatok szerint.

Amikor -X-Y- jelentése -CH₂-O- vagy -CH₂-N(R₄)- csoport, az (Ia) általános



képletű vegyületeket előnyösen (1) és (2) általános képletű vegyületekből állítjuk elő, ezeket pedig a 2. ábrán bemutatott reakcióvázlatok szerint kapjuk meg.

Az olyan (1) általános képletű vegyületeket, ahol Y jelentése oxigénatom, valamint a (2) általános képletű vegyületeket, a (4), illetve (9) általános képletű vegyületekből állítjuk elő úgy, hogy először előállítjuk a trifluormetán-szulfonátot, amely az első esetben az (5), második esetben a (10) általános képletnek felel meg, trifluormetánszulfonsav-anhidrid és egy bázis, például trietil-amin jelenlétében, diklórmetánban. Ezután Suzuki típusú kapcsolási reakciót végzünk a (6) általános képletű bórszármazékkal katalizátor, például tetrakisz(trifenilfoszfín)palládium(0) jelenlétében, így a (7), illetve (11) általános képletű vegyületet kapjuk, majd ezután a (8) általános képletű brómszármazékkal végzünk kapcsolási reakciót metiletilketonban kálium-karbonát jelenlétében. Amikor Y jelentése NR_4 általános képletű csoport, az (1) általános képletű vegyületet a (12) általános képletű vegyületből állíthatjuk elő úgy, hogy először a vegyületet Suzuki típusú kapcsolási reakcióban a (13) általános képletű bór vegyülettel reagáltatjuk katalizátor, például tetrakisz(trifenilfoszfín)palládium(0) jelenlétében, így a (14) általános képletű vegyületet kapjuk, majd ezt a (8) általános képletű brómszármazékkal kapcsoljuk össze nátrium-hidrid jelenlétében dimetilformamidban.

Amikor az -X-Y- jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ csoport, akkor az 1. ábrán szereplő (Ia) általános képletű vegyületet (3) általános képletű vegyületből állítjuk elő, amelyet a 3. ábrán szereplő reakcióvázlat szerint készítünk.

Ha az (5) általános képletű trifluormetánszulfonátot Suzuki reakcióval (15) általános képletű bór vegyülettel reagáltatjuk katalizátor, például tetrakisz(trifenilfoszfín)palládium(0) és egy bázis, például kálium-karbonát jelenlétében oldószerben, például 1,2-dimetoxietánban, akkor (16) általános képletű vegyületet kapunk. Ez utóbbit (18) általános képletű vegyületté alakítjuk Horner-Emmons típusú reakcióval (17) általános képletű vegyülettel, ezt azután (19) általános képletű vegyületté alakítjuk úgy, hogy a ketocsoportot dioxolán formában védjük (etilén-glikol, paratoluolszulfonsav, toluol). A kettőskötést csontszénre vitt palládium jelenlétében oldószerben, például metanolban redukáljuk, és így jutunk a (3) általános képletű vegyülethez.

A (6) általános képletű vegyületet a 4. ábrán bemutatott reakcióvázlattal állíthatjuk elő.

A (8) és (17) általános képletű vegyületet az 5. ábrán bemutatott reakcióváz-



lattal állíthatjuk elő.

A (12) és (13) általános képletű vegyületet a 6. ábrán bemutatott reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

5 A (15) általános képletű vegyületet a 7. ábrán bemutatott reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Amikor R_3 jelentése trifluormetil-csoport, az (I) általános képletű vegyületet a megfelelő brómszármazékból állíthatjuk elő magnézium- vagy lítiumszármazék kialakításával, majd hexafluoracetonnal végzett reakcióval.

10 A találmány szerinti vegyületek a D vitaminnal analóg biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, így a D vitaminra adott reakció elemeinek átkapcsolási tulajdonságaival (VDRE), például agonista vagy antagonistá hatással a D vitamin vagy származékai receptoraival szemben. D vitaminon és származékain például a D_2 vagy D_3 vitamin származékokat, különösen az 1,25-dihidroxivitamin D_3 -at (kalcitriol) értjük.

15 Ezt a D vitamin vagy származékai receptoraival szemben mutatott agonista hatást "in vitro" kimutathatjuk a gén transzkripció vizsgálata területén ismert eljárásokkal [lásd Hansen és munkatársai, The Society For Investigative Dermatology, 1. kötet, 1., (1996. április)].

20 A D vitaminnal analóg biológiai tulajdonságokat úgy is mérhetjük, hogy mérjük a vegyület kapacitását a HL60 promielocita leukémia sejtek differenciálódásának kiváltására. Ennek a vizsgálatnak a menetét, valamint a találmány szerinti vegyületekkel kapott eredményeket a későbbiekben a 8. példában ismertetjük.

25 Például a VDR agonista hatás vizsgálható a HeLa sejt vonalon egy humán VDR receptor expressziós vektor és a p240Hase-CAT riportör plazmid együttes transzfektálásával. Ebben az együttes transzfektálási rendszerben az agonista hatást jellemezhetjük úgy is, hogy meghatározzuk azt a dózist, amely a termék maximális hatása 50 %-a eléréséhez szükséges (AC_{50}). Ennek a vizsgálati eljárásnak a részleteit, valamint a találmány szerinti vegyületekkel kapott eredményeket a későbbiekben a 9. példában ismertetjük.

30 A D vitaminnal analóg biológiai tulajdonságokat úgy is mérhetjük, hogy meghatározzuk a termék kapacitását a normál humán keratinociták (KHN) burjánzásának gátlására tenyésztetben. A vizsgálandó terméket hozzáadjuk az olyan körülmények között tenyésztett KHN-hez, amelyek a burjánzó állapotnak kedveznek. A terméket a sejtekkel öt napig érintkeztetjük. A burjánzó sejtek számát úgy mérjük, hogy bróm-



dezoxiuridint (BRdU) építünk be a DNS-be. Ennek a vizsgálatnak a részleteit, valamint a találmány szerinti vegyületekkel kapott eredményeket a későbbiekben a 10. példában ismertetjük.

5 A találmány további tárgya a fentebb ismertetett vegyületek, mint gyógyszerek.

A találmány szerinti vegyületek különösen jól alkalmazhatók a különböző kezelési területeken:

1) keratinociták vagy szebociták differenciálódási vagy burjánzási rendellenességeivel kapcsolatos dermatológiai problémák kezelésére, különösen közönséges
10 akné, mitesszerek, polimorf akné, acne rosacea, csomós cisztás akné, acne conglobata, senile acne, szekunder aknék, például napfénytől keletkezett akné, gyógyszerrel kapcsolatos akné vagy foglalkozással összefüggő akné kezelésére;

2) keratinizációs zavarok, különösen ichtiózis, ichtiózisos állapotok, Darier-betegség, palmoplantáris keratoderma, leukoplákia és leukoplákia szerű állapotok,
15 valamint bőr- és nyálkahártya- (száj) sömörök kezelésére;

3) egyéb olyan dermatológiai problémák kezelésére, amelyek gyulladásos és/vagy immunoallergén komponenssel rendelkező keratinizációs rendellenességgel kapcsolatosak, különösen valamennyi pszoriázis forma, akár bőr-, nyálkahártya- vagy köröm-pszoriázisról van szó, továbbá a pszoriázisos reuma vagy bőr atópia, például
20 ekcéma, vagy légzési atópia, sőt íny hipertrófia kezelésére;

4) bizonyos olyan gyulladásos problémák kezelésére, amelyekben nem jelentkezik a keratinizáció zavara, például atópiás ekcéma vagy kontakt allergia kezelésére;

5) valamennyi bőr- vagy epidermisz-burjánzás kezelésére, mind jóindulatú, mind rosszindulatú esetben, akár vírusos eredetű az vagy más eredetű, például közönséges szemölcsök, lapos szemölcsök és verruciform epidermodysplasia, orális vagy
25 florid papillomatózis és olyan burjánzások, amelyeket ultraibolya sugárzás okozhat, különösen bazális és gerincsejtek epitéliája esetén;

6) egyéb dermatológiai rendellenességek, például hólyagos dermatózis és kollagén betegségek kezelésére;

30 7) a bőr öregedés kezelésére vagy megelőzésére, mind fény hatására, mind az idő múlásával bekövetkező öregedés esetén, vagy pigmentáció és sugárzás okozta keratózisos csökkentésére, vagy bármely olyan beteg állapot kezelésére, amely az idő múlásával kapcsolatos vagy sugárzás okozta öregedés miatt következik be;



8) hegesedési zavarok megelőzésére vagy kezelésére vagy nyújtás miatt bekövetkező csíkok megelőzésére vagy kezelésére;

9) faggyúműködés rendellenességei, így akné hiperszeborrea vagy egyszerű szeborrea vagy szeborreás ekcéma kezelésére;

5 10) bizonyos szemészeti problémák, különösen korneopátiák kezelésére;

11) olyan rákoknál rákos vagy rák előtti állapotok kezelésére vagy megelőzésére, amelyeknél a D vitamin receptorok szerepet játszanak vagy ez ezeknél kiváltható, ilyenek például korlátozás nélkül a mellrák, a leukémia, a mielodiszplázias szindrómák és limfómák, az epitélium sejtek Malpighi-féle karcinómái, valamint a gyomor-bélrendszeri rákok, melanómák és a csont szarkóma;

12) gyulladásos betegségek, például ízületi gyulladás vagy reumás sokizületi gyulladás kezelésére;

13) a bőrön vagy általában fellépő különféle vírusos eredetű betegségek kezelésére;

14) különböző eredetű kopaszság, például kemoterápia vagy sugárzás okozta kopaszság megelőzésére vagy kezelésére;

15) immunológiai komponenst tartalmazó dermatológiai vagy általános megbetegedések kezelésére;

16) immunrendszeri problémák, például autoimmun betegségek kezelésére (például, korlátozás nélkül, 1-es típusú cukorbetegség, szklerózis multiplex, lupus és lupus-szerű rendellenességek, asztma, glomerulonefritisz stb.), az immunrendszer szelektív működészavarai (például AIDS) kezelésére és az immunrendszeri kilökődés megelőzésére [például átültetett szerv kilökődése (például vese, szív, csontvelő, máj, hasnyálmirigy részek vagy teljes hasnyálmirigy, bőr stb.) vagy a graft verusz hoszt betegség megelőzésére];

17) endokrin rendellenességek kezelésére, mivel a D vitamin analógok képesek a hormon kiválasztás befolyásolására, például az inzulin kiválasztás növelésére vagy a mellékpajzsmirigy hormon kiválasztás szelektív megszüntetésére (például krónikus veseelégtelenség vagy a mellékpajzsmirigy szekunder túlműködése);

18) olyan rendellenességek kezelésére, amelyekre abnormális intracelluláris kalcium háztartás jellemző;

19) vitamin D hiány és egyéb a plazmában és csontban lévő egyéb ásványi anyagok egyensúlyi zavarainak, például angolkór, csontlágyulás, csonttritkulás, külö-



nősen klimaxos nőknél, vese eredetű oszteodisztrófia, a mellékpajzsmirigy működési zavarai.

A találmány vonatkozik az olyan gyógyszerészeti készítményekre is, amelyek legalább egy fent meghatározott vegyületet tartalmaznak gyógyszerészetileg elfogadható hordozóban.

A találmány szerinti vegyületek adagolását végezhetjük enterálisan, parenterálisan, helyileg vagy szembe.

Az enterális adagolás esetén a gyógyszerészeti készítmények lehetnek tablettá, kapszula, drazsé, szirup, szuszpenzió, oldat, por, granulátum, emulzió, mikrogömb- vagy nanogömb-szuszpenzió vagy szabályozott hatóanyagleadást biztosító lipid vagy polimer vezikula-szuszpenzió formájában.

Parenterális adagolás esetén a készítmények lehetnek infúzióhoz vagy injekcióhoz alkalmas oldat vagy szuszpenzió formában.

A találmány szerinti vegyületeket általában körülbelül 0,001 µg/kg - 1000 µg/kg, előnyösen körülbelül 0,01 µg/kg - 100 µg/kg testtömeg napi dózisban adagoljuk egyszerre vagy legfeljebb három részre elosztva.

Helyi adagolás esetén a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerészeti készítmények a bőr, a hajas fejbőr és a nyálkahártya kezelésére alkalmasak, és kenőcs, krém, tej, por, átitatott tampon, oldat, gél, spray, vizes-alkoholos oldat vagy szuszpenzió formában fordulnak elő. Előfordulhatnak továbbá mikrogömb vagy nanogömb szuszpenzió vagy lipid vagy polimer vezikula-szuszpenzió vagy polimert és hidrogéleket tartalmazó tapasz formában is, amely formák szabályozott hatóanyagleadást tesznek lehetővé. Ezek a helyi úton adagolandó készítmények előfordulhatnak vízmentes formában vagy vizes formában a klinikai indikáció függvényében.

A szembe történő adagolás esetén elsősorban szemcseppekről van szó.

A helyileg vagy szembe adagolandó készítmények legalább egy találmány szerinti vegyületet tartalmaznak, előnyösen 0,0001-5 %, különösen előnyösen 0,001-1 % koncentrációban a készítmény összes tömegére vonatkoztatva.

A találmány szerinti vegyületeket a kozmetika területén is alkalmazni lehet, különösen a test- és hajápolásban, elsősorban aknére hajlamos bőr kezelésére, a hajnövekedés elősegítésére vagy a hajhullás lassítására, a bőr vagy a haj zsíros küllemének kezelésére, a nap káros hatása elleni védelemre vagy száraz bőr kezelésére, a fény által kiváltott vagy a természetes öregedéssel kapcsolatos bőr-öregedés megelőzésére



és/vagy kezelésére.

A találmány tárgya tehát az olyan kozmetikai készítmény is, amely kozmetikailag elfogadható hordozóban legalább egy fent meghatározott vegyületet tartalmaz.

5 Az ilyen kozmetikai készítmény előfordulhat például krém, tej, vizes-alkoholos oldat, gél, mikrogömb- vagy nanogömb-szuszpenzió vagy lipid vagy polimer vezikula-szuszpenzió vagy szappan vagy sampon formájában.

Az (I) általános képletű vegyület koncentrációja a találmány szerinti kozmetikai készítményben lehet például 0,001 - 3 % a készítmény összes tömegére vonatkoztatva.

10 A gyógyszerészeti és kozmetikai területen a találmány szerinti vegyületeket előnyösen alkalmazhatjuk inert adalékokkal vagy olyanokkal is, amelyek farmakodinamikai vagy kozmetikai szempontból aktívak, vagy ilyen adalékok keverékével kombinálva. Ezek közül a következőket említjük:

- nedvesítőszeresek,
- 15 - ízjavító szerek,
- konzerválószeresek, például parahidroxibenzoésav-észterek,
- stabilizátorok,
- nedvesség szabályozó szerek,
- pH szabályozó szerek,
- 20 - ozmózis nyomást módosító szerek,
- emulgeálószeresek,
- UV-A és UV-B szűrők,
- antioxidánsok, például α -tokoferol, butilhidroxianizol, butilhidroxitoluol, szuper oxid dizmutáz, ubikinol és bizonyos fém kelátképzők,
- 25 - depigmentálószeresek, például hidrokinon, azelainsav, kávésav, kojiksav;
- puhítószeresek,
- hidratálószeresek, például glicerin, PEG 400, tiamorfolinon és származékai vagy a karbamid,
- szeborrea-ellenes és akné-ellenes szerek, például S-karboximetilcisztein, S-benzil-ciszteamin, sóik és származékaik vagy a benzoil-peroxid,
- 30 - antibiotikumok, például az eritromicin és észterei, a neomicin, a klindamicin és észterei, a tetraciklinek,
- gombaellenes szerek, például a ketokonazol vagy a polimetilén-4,5-izotia-

zolinon-3,

- a haj növekedését elősegítő szerek, például a minoxidil (2,4-diamino-6-piperidino-pirimidin-3-oxid) és származékai, a diazoxid (7-klór-3-metil-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dioxid) vagy a fentoin (5,4-difenil-imidazolidin-2,4-dion),
- nem-szteroid gyulladásgátló szerek,
- karotinoidok, például a β -karotin,
- pszoriázis-ellenes szerek, például az antralin és származékai,
- az eikoz-5,8,11,14-tetrainsav és az eikoz-5,8,11-triinsav, észtereik és amidjaik,
- retinoidok, vagyis az RAR vagy RXR receptorok ligandumai, lehetnek természetes vagy szintetikus eredetűek,
- kortikoszteroidok vagy ösztrogének,
- α -hidroxisavak és α -ketosavak, valamint származékaik, például tejsav, almasav, citromsav, glikolsav, mandulasav, borkősav, glicerinsav, aszkorbin-sav, és sóik, amidjaik vagy észtereik, vagy β -hidroxisavak és származékaik, például szalicilsav, valamint sói, amidjai és észtereik,
- ioncsatorna, például kálium-csatorna blokkolók,
- továbbá, különösen gyógyszerészeti készítményekhez, olyan gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy az immunrendszerrel kölcsönhatásba lépnek (például ciklosporin, az FK 506, a glükokortikoidok, a monoklonális antitestek, citokinek és növekedési faktorok).

Természetesen a szakember ügyel arra, hogy a készítményekhez esetleg hozzáadandó komponenseket úgy válassza meg, hogy a találmány szerinti vegyületek előnyös tulajdonságait az ne vagy lényegében ne befolyásolja.

Az alábbiakban korlátozó jelleg nélkül néhány példát mutatunk be a találmány szerinti (I) általános képletű hatóanyagok előállítására, valamint az ilyen vegyületeket tartalmazó különféle konkrét összetételű készítmények előállítására, valamint a találmány szerinti vegyületek biológiai hatásának vizsgálatára.

1. példa

{5-[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroxi-metil-fenil}-metanol

(a) 1-(4-Hidroxi-3-propil-fenil)-propan-1-on

Egy lombikba nitrogénáramban 7,1 g (53 mmól) alumínium-klorid 70 ml nitrobenzollal készített elegyét adagoljuk. Az elegyet 70 °C-on teljes oldódásig melegítjük, majd 0 °C-ra hűtjük és hozzáadunk 7,2 l (52 mmól) 2-propilfenolt. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 40 °C-on melegítjük. Hozzá-
 5 csepegtetünk 4,6 ml (52 mmól) propionil-kloridot, majd 2 órán keresztül 40 °C-on melegítjük és 48 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután jégre öntjük, 20 ml koncentrált sósavat adunk hozzá. Dietil-éteres extrakció után a szerves fázist 2 N nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, a vizes fázisokat egyesítjük, sósavval savanyítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézi-
 10 um-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott fekete szilárd anyagot heptánnal eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk. 3,5 g cím szerinti vegyületet kapunk fekete por formájában. Kitermelés: 35 %.

(b) 4-Propionil-2-propil-fenil-1,1,1-trifluor-metánszulfonát

Egy lombikba nitrogénáramban 3,4 g (18 mmól) 1-(4-hidroxi-3-propil-fenil)-
 15 -propan-1-on 100 ml diklórmétánnal készített elegyét adagoljuk. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, majd hozzáadunk 3,3 ml (23 mmól) trietil-amint. 15 perccel később az elegyhez 4,3 ml (26 mmól) trifluormetánszulfonsav-anhidridet adunk. 1 órával később a reakcióelegyet telített vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük és diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűr-
 20 jük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk. Az oldószert lepároljuk, és így 5,4 g cím szerinti vegyületet kapunk sötétbarna olaj formájában. Kitermelés: 93 %.

(c) 3-Bróm4-metil-fenil-amin

25 Egy lombikba nitrogénáramban 30 g (139 mmól) 2-bróm-4-nitrotoluol 180 ml vízzel készített elegyét, 400 ml etanolt és 110 ml ecetsavat adagolunk. A reakcióelegyet 70 °C-ra melegítjük, majd kis részletekben 31 g (556 mmól) vasat adunk hozzá. Az elegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük és lassan hozzáadunk 180 ml 34 %-os ammóniát. A reakcióelegyet celit szűrőn szűrjük, a szerves fázist vízzel és etil-acetáttal extraháljuk, majd vízmentes magnézium-szulfát fe-
 30 lett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 25,5 g cím szerinti vegyületet kapunk sötétbarna olaj formájában, kitermelés: 100 %.

(d) 3-Bróm-4-metil-fenol

Egy lombikba 25 g (134 mmól) 2-bróm-4-aminotoluol 400 ml 1 mólos kénsav-
val készített elegyét adagoljuk, majd a reakcióelegye t_0 °C-ra hűtjük. Hozzáadjuk
13 g (190 mmól) nátrium-nitrit 30 ml vízzel készített oldatát, majd 21 ml koncentrált
5 kénsavat adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 4 órán keresztül visszafolyató hűtő
alatt forraljuk, majd dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-
szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkro-
matográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 90:10 térfogatarányú
elegyét használjuk. 12,1 g cím szerinti vegyületet kapunk sötétbarna olaj formájában,
10 kitermelés: 48 %.

(e) 2-Bróm-4-etoximetoxi-1-metil-benzol

Egy lombikba nitrogénáramban 12,1 g (65 mmól) 3-bróm-4-metil-fenol 100 ml
vízmentes dimetilformamiddal készített oldatát adagoljuk. 0 °C-on lassan hozzáadunk
3,1 g (78 mmól) 60 %-os nátrium-hidridet. 1 óra elteltével a reakcióelegyhez csep-
15 penként hozzáadunk 7,3 ml (78 mmól) metoxietil-kloridot, majd az elegyet éjszakán
át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután vízre öntjük és etil-acetáttal
extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és
bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk,
eluensként heptán/etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyét használjuk. 13,2 g cím sze-
20 rinti vegyületet kapunk olaj formájában, kitermelés: 83 %.

(f) 5-Etoximetoxi-2-metil-fenilbórsav

Egy lombikba nitrogénatmoszférában 1,4 g (59 mmól) magnézium forgácsot
adagolunk tetrahidrofuránban. Lassan hozzáadunk 13,2 g (54 mmól) 2-bróm-4-etoxi-
metoxi-1-metil-benzolt kevés tetrahidrofuránnal hígítva. A reakcióelegyet 20 percig
25 visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd kanül segítségével 15 ml (65 mmól)
triizopropil-boráthoz adjuk. Az elegy besűrűsödik, ezután 1 N sósavoldatra öntjük és
dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárít-
juk, szűrjük és bepároljuk. 9,8 g cím szerinti vegyületet kapunk sötétbarna olaj for-
májában, kitermelés: 87 %.

30 (g) 1 -(5'-Etoximetoxi-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-on

Egy lombikban nitrogénatmoszférában 50 ml 1,2-dimetoxietánban feloldunk
1,56 g (7,4 mmól) 5-etoximetoxi-2-metil-fenilbórsavat, 2 g (6,2 mmól) 4-propionil-
-2-propil-fenil-1,1,1-trifluor-metánszulfonátot, 517 mg (12 mmól) lítium-kloridot és

7,4 ml 2 mólos kálium-karbonát-oldatot. A reakcióelegyet 10 órán keresztül visszafolyatató hűtő alatt melegítjük, majd vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Sötétbarna olajat kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a szintézis további lépéséhez.

(h) 1-(5'-Hidroxi-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-on CS 755.064

A (g) lépés szerint előállított 1-(5'-etoximetoxi-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-ont metanolban feloldjuk, és hozzáadunk néhány csepp kénsavat. Az elegyet éjszakán át keverjük, majd etil-acetáttal és vízzel extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 75:25 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,53 g cím szerinti vegyületet kapunk sötétbarna olaj formájában, kitermelés: 88 %.

(i) Dimetil-4-hidroximetil-ftalát

Egy lombikba nitrogén áramban 50 g (260 mmól) trimellitsav-anhidrid 500 ml dioxánnal készített elegyét adagoljuk. Cseppenként hozzáadunk 520 ml (520 mmól) 1 mólos tetrahidrofurános boránt, és az elegyet 48 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután lassan telített vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük, és diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 400 ml metanolban feloldjuk, és hozzáadunk 5 ml kénsavat. Az elegyet éjszakán át 80 °C-on melegítjük, majd a metanolt lepároljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük és vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szűrjük és bepároljuk. 52,7 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában, kitermelés: 90 %.

(j) Dimetil-4-(terc-butyl-dimetil-szilaniloximetil)-ftalát

Egy lombikba nitrogén áramban 19 g (84,8 mmól) dimetil-4-hidroximetil-ftalát 250 ml dimetilformamidos elegyét adagoljuk. Hozzáadunk 14 g (93 mmól) terc-butildimetilszilán-kloridot és 8 g (118 mmól) imidazolt. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk, és a maradékot dietil-éterben feloldjuk, majd leszűrjük. A szűrletet bepároljuk, a kapott terméket szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. 23,7 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga olaj formájában, kitermelés: 83 %.

(k) [4-(terc-Butil-dimetil-szilaniloximetil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol

Egy lombikba nitrogénáramban 17,8 g (469 mmól) lítiumalumínium-hidrid 800 ml dietil-éteres elegyét adagoljuk. 0 °C-on cseppenként hozzáadjuk 66,4 g (196 mmól) dimetil-4-(terc-butil-dimetil-szilaniloximetil)-ftalát 200 ml dietil-éterrel és 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on 2 órán keresztül keverjük, majd nagyon lassan 18 ml vizet, 18 ml 15 %-os nátrium-hidroxid-oldatot, majd 54 ml vizet adunk hozzá. A képződött csapadékot leszűrjük, dietil-éterrel mosuk, és a szűrletet bepároljuk. 52 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában. Kitermelés: 94 %.

(l) 2-Benzoiloximetil-4-(terc-butil-dimetil-szilaniloximetil)-benzil-benzoát

Egy lombikba nitrogénáramban 40 g (141 mmól) [4-(terc-butil-dimetil-szilaniloximetil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol 400 ml tetrahidrofuránnal készített elegyét adagoljuk. 0 °C-on hozzáadunk 49 ml (352 mmól) trietil-amint, majd cseppenként 34,5 ml (297 mmól) benzoil-kloridot. A reakcióelegyből csapadék válik ki, ekkor 350 mg (2,8 mmól) dimetilaminopiridint adunk hozzá. Az elegy hőmérsékletét éjszakán át hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni, majd a reakcióelegyet leszűrjük, és a szilárd anyagot etil-acetáttal mossuk. A szűrletet bepároljuk, a maradékot diklórmétánnal felvesszük. A szerves fázist telített vizes ammónium-klorid-oldattal, majd vízzel mossuk, végül vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 69,5 g cím szerinti vegyületet kapunk narancsszínű olaj formájában, kitermelés: 100 %.

(m) 2-Benzoiloximetil-4-hidroximetil)-benzil-benzoát

Egy lombikba nitrogénáramban 69 g (140 mmól) 2-benzoiloximetil-4-(terc-butil-dimetil-szilaniloximetil)-benzil-benzoát 450 ml etil-acetáttal készített elegyét adagoljuk. Hozzáadunk 178 ml tetrabutilammónium-fluoridot (1 mólos tetrahidrofurános). A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 40:60 térfogatarányú elegyét használjuk. 46,6 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér por formájában, amelynek olvadáspontja 92 °C, kitermelés: 88 %.

(n) 3,4-bisz-Benziloximetil)-benzil-bromid

Egy lombikba nitrogénáramban 40 g (106 mmól) 2-benziloximetil-4-hidroxi-



metil)-benzil-benzoát 500 ml diklórmétánnal és 77,6 g (234 mmól) szén-tetra-bromiddal alkotott elegyét adagoljuk. 0 °C-on cseppenként hozzáadjuk 61,3 g (233 mmól) trifenilfoszfin 200 ml diklórmétánnal alkotott oldatát. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni 2 órán keresztül, majd vízre öntjük és diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk. 32,6 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér por formájában, kitermelés: 70 %.

(o) 1-[5'-(3,4-bisz-Benzoiloximetil-benziloxi)-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-7-on

Egy lombikba nitrogénáramban 1,5 g (5,4 mmól) 1-(5'-hidroxi-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-on, 2,5 g (5,7 mmól) (3,4-bisz-benzoiloximetil)-benzol-bromid és 750 mg (5,4 mmól) kálium-karbonát 50 ml metiletiketonnal alkotott elegyét adagoljuk. A reakcióelegyet éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük és celit szűrőn leszűrjük. A szűrletet vízzel és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyét használjuk, és így 1,93 g cím szerinti vegyületet kapunk sötétsárga színű olaj formájában. Kitermelés: 56 %.

(p) 1-[5'-(3,4-bisz-Hidroximetil-benziloxi)-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-on

Egy lombikban 1,9 g (3 mmól) 1-[5'-(3,4-bisz-benzoiloximetil-benziloxi)-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-ont feloldunk 40 ml 2 %-os metanolos kálium-karbonát-oldatban. Az elegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük, majd vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk, és így 890 mg cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés: 69 %.

(q) {5-[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-iloximetil]-2'-hidroximetil-fenil}-metanol

Egy lombikba nitrogénáramban 890 mg (2 mmól) 1-[5'-(3,4-bisz-hidroximetil-benziloxi)-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-on 40 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített elegyét adagoljuk. 0 °C-on hozzáadunk 4,1 ml (12 mmól) etilmag-



nézium-bromidot. Szobahőmérsékleten a reakcióelegyet 1,5 órán keresztül keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid oldatra öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk, és így 550 mg {5-[4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-iloimetil]-2-hidroxiemetil-fenil}-metanolt kapunk fehér kristályok formájában, olvadáspont: 97 °C.

2. példa

10 {5-[6,2'-Dietil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-bifenil-3-iloimetil]-2-hidroxiemetil-fenil}-metanol

(a) 4-Bróm-2-etil-fenol

Egy lombikba nitrogénáramban 5,57 g (45 mmól) 2-etilfenolt és 250 ml kloroformot adagolunk. Kis részletekben hozzáadunk 43,4 g (90 mmól) tetrabutylammónium-tribromidot. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd telített vizes nátrium-tioszulfát-oldattal hidrolizáljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. 9,1 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában. Kitermelés: 100 %.

(b) (4-Bróm-2-etil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-szilán

20 Az 1. példa (j) lépésében leírtakkal analóg módon 9,1 g (45 mmól) 4-bróm-2-etil-fenolból, szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynél eluensként heptánt heptánt használunk, 11,9 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában. Kitermelés: 83 %.

(c) 1-[4-(terc-Butil-dimetil-szilanoiloxi)-3-etil-fenil]-propan-1-ol

25 Egy lombikba nitrogénáramban 11,9 g (38 mmól) (4-bróm-2-etil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-szilán 200 ml tetrahydrofuránnal készített elegyét adagoljuk. A reakcióelegyet -78 °C-ra hűtjük, majd cseppenként hozzáadunk 16,6 ml (41 mmól) 2,5 mólos tetrahydrofuránnal készített n-butillítiumot. 30 perccel később cseppenként 3,2 ml (45 mmól) propion-aldehydet adunk az elegyhez. A reakcióelegyet ezután 3 órán keresztül -78 °C-on keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 11,1 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában. Kitermelés: 100 %.



(d) 1-[4-(terc-Butil-dimetil-szilanoiloxi)-3-etil-fenil]-propan-1-on

Egy lombikba 1,11 g (37 mmól) 1-[4-(terc-butil-dimetil-szilanoiloxi)-3-etil-fenil]-propan-1-ol 100 ml diklórmétánnal alkotott elegyét adagoljuk, majd hozzáadunk 32,8 g (377 mmól) mangán-dioxidot. A reakcióelegyet éjszakán át szobahő-
 5 mérsékleten keverjük, majd celit szűrőn leszűrjük és diklórmétánnal mossuk. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. 6,8 g cím szerinti vegyületet kapunk narancsszínű olaj formájában. Kitermelés: 62 %.

(e) 1-(3-Etil-4-hidroxi-fenil)-propan-1-on

10 Az 1. példa (m) lépésében leírtakkal analóg módon 6,8 g (23 mmól) 1-[4-(terc-butil-dimetil-szilanoiloxi)-3-etil-fenil]-propan-1-on 50 ml tetrahidrofuránnal készített elegyből 4,1 g cím szerinti vegyületet kapunk bézs színű olaj formájában. Kitermelés: 100 %.

(f) 2-Etil-4-propionil-fenil-1,1,1-trifluor-metánszulfonát

15 Az 1. példa (b) lépésében leírtakkal analóg módon 4,6 g (26,3 mmól) 1-(3-etil-4-hidroxi-fenil)-propan-1-on és 4,8 ml (28,9 mmól) trifluormetánszulfonsav-anhidrid reakciójával 8,1 g cím szerinti vegyületet kapunk sötétbarna olaj formájában. Kitermelés: 99 %.

(g) 1-Bróm-2-etil-5-nitro-benzol

20 Egy lombikba nitrogénáramban 25 g (165 mmól) 4-etilnitrobenzolt adagolunk 200 ml diklórmétánban. Hozzáadunk 20 ml (230 mmól) trifluormetánszulfonsavat és 33 g (115 mmól) 1,3-dibróm-5,5-dimetil-hidantoint. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd telített vizes nátrium-hidroszulfít-oldatot adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 2 mólos telített vizes nátrium-
 25 karbonát-oldattal semlegesítjük, majd vízzel mossuk, végül vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. szűrjük és bepároljuk. 35 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában, kitermelés: 92 %.

(h) 3-Bróm-4-etil-fenilamin

30 Az 1. példa (c) lépésében leírtakkal analóg módon 34 g (148 mmól) 1-bróm-2-etil-5-nitrobenzol és 33 g (591 mmól) vas reakciójával szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk, 27 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában, kitermelés: 89 %.



(i) 3-Bróm-4-etil-fenol

Az 1. példa (d) lépésében leírtakkal analóg módon 27 g (135 mmól) 3-bróm-4-
-etil-fenil-amin és 11 g (162 mmól) nátrium-nitrit reakciójával szilikagélen oszlop-
kromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként hep-
tán/etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk, 13 g cím szerinti vegyületet
5 kapunk sötétbarna olaj formájában, kitermelés: 49 %.

(j) 1-Bróm-2-etil-5-etoximetoxi-benzol

Az 1. példa (e) lépésében leírtakkal analóg módon 13 g (65 mmól) 3-bróm-4-
-etil-fenol és 6,7 ml (72 mmól) metoxietil-klorid reakciójával szilikagélen oszlop-
10 kromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként hep-
tán/etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk, 12 g cím szerinti vegyületet
kapunk sárga színű olaj formájában, kitermelés: 76 %.

(k) 2-Etil-5-etoximetoxi-fenilbórsav

Egy lombikba nitrogénáramban 12 g (49 mmól) 1-bróm-2-etil-5-etoximetoxi-
15 -benzol 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített elegyét adagoljuk. A reakció-
elegyet -78 °C-ra lehűtjük, majd cseppenként hozzáadunk 23 ml 2,5 mólos hexánnal
készített n-butillítiumot (58 mmól). 20 perccel később a reakcióelegyhez lassan hoz-
záadunk 13,6 ml (59 mmól) triizopropil-borátot. Az elegyet -78 °C-on 1 órán keresz-
tül keverjük, majd vizes sósavra öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist
20 vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot
szilikagélen oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát
50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. Az oldószert lepároljuk, és így 6,7 g cím
szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában. Kitermelés: 65 %.

(l) 1-(5'-Etoximetoxi-2,2'-dietil-bifenil-4-il)-propan-1-on

25 Az 1. példa (g) lépésében leírtakkal analóg módon 2 g (8,9 mmól) 2-etil-5-
-etoximetoxi-fenilbórsav és 2,1 g (6,9 mmól) 2-etil-4-propionil-fenil-1,1,1-trifluorme-
tánszulfonát reakciójával fekete színű olajat kapunk, amelyet további tisztítás nélkül
használunk fel a következőkben.

(m) 1-(2,2'-Dietil-5'-hidroxi-bifenil-4-il)-propan-1-on

30 Az 1. példa (h) lépésében leírtakkal analóg módon 1-(5'-etoximetoxi-2,2'-di-
etilbifenil-4-il)-propan-1-onból kiindulva szilikagélen oszlop-kromatográfiás eljárással
végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 50:50 térfogatará-
nyú elegyét használjuk, 1,6 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formá-



jában. Kitermelés: 86 %.

(n) 1-[5'-(3,4-bisz-Benzoiloximetil-benziloxi)-2,2'-dietil-bifenil-4-il]-propan-1-on

5 Az 1. példa (o) lépésében leírtakkal analóg módon 1,67 g (5,9 mmól) 1-(2,2'-dietil-5'-hidroxi-bifenil-4-il)-propan-1-on és 2,73 g (6,2 mmól) (3,4-bisz-benzoiloximetil)-benzol-bromid reakciójával szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk, 1,88 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában. Kitermelés: 50 %.

10 (o) 1-[5'-(3,4-bisz-Hidroximetil-benziloxi)-2,2'-dietil-bifenil-4-il]-propan-1-on

15 Az 1. példa (p) lépésében leírtakkal analóg módon 1,8 g (2,9 mmól) 1-[5'-(3,4-bisz-benzoiloximetil-benziloxi)-2,2'-dietil-bifenil-4-il]-propan-1-onból kiindulva szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 40:60 térfogatarányú elegyét használjuk, 840 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában. Kitermelés: 68 %.

(p) {5-[6,2'-Dietil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol

20 Az 1. példa (q) lépésében leírtakkal analóg módon 840 mg (1,9 mmól) 1-[5'-(3,4-bisz-hidroximetil-benziloxi)-2,2'-dietil-bifenil-4-il]-propan-1-on és 5,2 ml (16 mmól) etilmagnézium-bromid (3 mólos éteres oldat formájában) reakciójával szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 40:60 térfogatarányú elegyét használjuk, 254 mg {5-[6,2'-dietil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanolt kapunk fehér kristályok formájában. Olvadáspont: 93 °C, kitermelés: 29 %.

3. példa

{4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-propil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol

(a) 1-(5'-Etoximetoxi-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-on

30 Az 1. példa (d) lépésében leírtakkal analóg módon 1,58 g (7,1 mmól) 2. példa (j) lépése szerint előállított 2-etil-5-etoximetoxi-fenilboronsav és 1,76 g (5,4 mmól) 1. példa (b) lépése szerint előállított 4-propionil-2-propil-fenil-1,1,1-trifluor-metán-szulfonát reakciójával sötétbarna színű olajat kapunk, amelyet tisztítás nélkül hasz-



nálunk fel a következő lépéshez.

(b) 1-(2'-Etil-5'-hidroxi-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-on

5 Az 1. példa (h) lépésében leírtakkal analóg módon 1-(5'-etoximetoxi-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il)-1-onból kiindulva szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk, 1,28 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában. Kitermelés: 80 %.

(c) 1-[5'-(3,4-bisz-Benzoiloximetil-benziloxi)-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-on

10 Az 1. példa (o) lépésében leírtakkal analóg módon 1,28 g (4,3 mmól) 1-(2'-etil-5'-hidroxi-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-on és 1,98 g (4,5 mmól) (3,4-bisz-benzoiloximetil)-benzil-bromid reakciójával olajat kapunk, amelyen tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez.

15 (d) 1-[5'-(3,4-bisz-Hidroximetil-benziloxi)-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-on

20 Az 1. példa (p) lépésében leírtakkal analóg módon 1-[5'-(3,4-bisz-benzoiloximetil-benziloxi)-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-onból kiindulva szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 30:70 térfogatarányú elegyét használjuk, 830 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában, kitermelés: 43 %.

(e) {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-propil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol

25 Az 1. példa (q) lépésében leírtakkal analóg módon 830 mg (1,9 mmól) 1-[5'-(3,4-bisz-hidroximetil-benziloxi)-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-on és 5,1 ml (15,2 mmól) 3 mólos dietiléteres etilmagnézium-bromid reakciójával szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 40:60 térfogatarányú elegyét használjuk, 700 mg {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-propil-bifenil--3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanolt kapunk fehér kristályok formájában, olvadáspont: 101 °C, kitermelés: 77 %.

30 **4. példa**

{4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-izopropil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol

(a) 1-(4-Hidroxi-3-izopropil-fenil)-propan-1-on



Az 1. példa (a) lépésében leírtakkal analóg módon 10 g (73 mmól) 2-izopropilfenol és 6,3 ml (73 mmól) propionil-klorid reakciójával 4,5 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában. Olvadáspont: 105 °C, kitermelés: 32 %.

(b) 2-Izopropil-4-propionil-fenil-1,1,1-trifluor-metánszulfonát

5 Az 1. példa (b) lépésében leírtakkal analóg módon 4,5 g (24 mmól) 1-(4-hidroxi-3-izopropil-fenil)-propan-1-on és 4,4 ml (26 mmól) trifluormetánszulfonsav-anhidrid reakciójával 7,5 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés: 100 %.

(c) 1-(5'-Etoximetoxi-2'-etil-2-izopropil-bifenil-4-il)-propan-1-on

10 Az 1. példa (g) lépésében leírtakkal analóg módon 1,8 g (8 mmól) 2. példa (j) lépése szerint előállított 2-etil-5-etoximetoxi-fenilboronsav és 2 g (6,2 mmól) 2-izopropil-4-propionil-fenil-1,1,1-trifluormetánszulfonát reakciójával sötétbarna színű olajat kapunk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel.

(d) 1-(2'-Etil-5'-hidroxi-2-izopropil-bifenil-4-il)-propan-1-on

15 Az 1. példa (h) lépésében leírtakkal analóg módon 1-(5'-etoximetoxi-2'-etil-2-izopropil-bifenil-4-il)-propan-1-onból kiindulva szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk, 660 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában, kitermelés: 35 %.

20 (e) 1-[5'-(3,4-bisz-Benzoiloximetil-benziloxi)-2'-etil-2-izopropil-bifenil-4-il]-propan-1-on

Az 1. példa (o) lépésében leírtakkal analóg módon 660 mg (2,2 mmól) 1-(2'-etil-5'-hidroxi-2-izopropil-bifenil-4-il)-propan-1-on és 1 g (2,3 mmól) 3,4-bisz-benzoiloximetil)-benzil-bromid reakciójával olajat kapunk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez.

25 (f) 1-[5'-(3,4-bisz-Hidroximetil-benziloxi)-2'-etil-2-izopropil-bifenil-4-il]-propan-1-on

30 Az 1. példa (p) lépésében leírtakkal analóg módon 1-[5'-(3,4-bisz-benzoiloximetil-benziloxi)-2'-etil-2-izopropil-bifenil-4-il]-propan-1-onból kiindulva szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk, 810 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaja formájában, kitermelés: 83 %.

(g) {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-izopropil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol



Az 1. példa (q) lépésében leírtakkal analóg módon 810 mg (1,8 mmól) 1-[5'-(3,4-bisz-hidroximetil-benziloxi)-2'-etil-2-izopropil-bifenil-4-il]-propan-1-on és 4,8 ml (15 mmól) 3 mólos dietil-éterrel készített etilmagnézium-bromid reakciójával szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 35:65 térfogatarányú elegyét használjuk, 600 mg {4-[6-
5 -etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-izopropil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanolt kapunk fehér kristályok formájában. Olvadáspont: 109 °C, kitermelés: 70 %.

5. példa

10 {2-[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol

(a) (3-Bróm-4-metil-fenil)-metanol

Egy lombikba nitrogénáramban 15 g (70 mmól) 3-bróm-4-metilbenzoesavat adagolunk 150 ml vízmentes tetrahidrofuránban. Cseppenként hozzáadunk 84 ml
15 1 mólos tetrahidrofuránnal készített boránt, majd a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. 0 °C-on lassan hozzáadunk tetrahidrofuránt és vizet 50:50 térfogatarányban, majd az elegyet telített vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. 14,4 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj
20 formájában, kitermelés: 100 %.

(b) 3-Bróm-4-metil-benzaldehid

Egy lombikba 14,4 g (72 mmól) (3-bróm-4-metil-fenil)-metanol 200 ml di-
klórmétánnal készített elegyét adagoljuk. Hozzáadunk 62,6 g (72 mmól) mangán-
oxidot, és a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet
25 ezután celit szűrőn leszűrjük, és az oldószert lepároljuk. 11,8 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában. Kitermelés: 85 %.

(c) 2-(3-Bróm-4-metil-fenil)-[1,3]dioxolán

Egy lombikba nitrogénáramban 11,8 g (60 mmól) 3-bróm-4-metil-benzaldehid
150 ml toluollal alkotott elegyét adagoljuk. Hozzáadunk 16,5 ml (300 mmól) etilén-
30 -glikolt és 571 mg (3 mmól) paratoluolszulfonsavat. Az elegyet 36 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és a képződő vizet Dean-Stark készülékkel elválasztjuk. Szobahőmérsékleten a reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntjük, majd dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magné-

zium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 13 g cím szerinti vegyületet kapunk sötétbarna olaj formájában, kitermelés: 89 %.

(d) 5-[1,3]Diololán-2-il-2-metil-fenilboronsav

5 A 2. példa (k) lépésében leírtakkal analóg módon 11,1 g (46 mmól) 2-(3-bróm-4-metil-fenil-[1,3-dioxolán és 12,3 ml (55 mmól) triizopropil-borát reakciójával 6 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában. Kitermelés: 88 %.

(e) 6-Metil-4'-propionil-2'-propil-bifenil-3-karbaldehid

10 Az 1. példa (g) lépésében leírtakkal analóg módon 2 g (6,2 mmól) 4-propionil-2-propil-fenil-1,1,1-trifluor-metánszulfonát és 1,2 g (8 mmól) 5-[1,3]dioxolán-2-il-2-metil-fenilboronsav reakciójával szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk, 1,42 g cím szerinti vegyületet kapunk világossárga színű olaj formájában. Kitermelés: 78 %.

(f) Dimetil-4-brómmetil-ftalát

15 Egy lombikba nitrogénáramban 10 g (44,6 mmól) 1. példa (i) lépése szerint előállított dimetil-4-hidroximetil-ftalát 75 ml diklórmétánnal alkotott elegyét adagoljuk. 5 °C-on hozzáadunk 2,1 ml (22 mmól) foszfor-tribromid-oldatot. 2 óra elteltével lassan vizet adunk a reakcióelegyhez. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 8,8 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában, kitermelés: 69 %.

(g) Dimetil-4-(dietoxi-foszforsilmetil)-ftalát

25 Egy lombikba 65,7 g (229 mmól) dimetil-4-brómmetil-ftalátot adagolunk 100 ml (583 mmól) trietilfoszfátban. Az elegyet 4 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt melegítjük, majd a trietilfoszfátot ledesztilláljuk. 60,7 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga olaj formájában, kitermelés: 77 %.

(h) Dimetil-4-[(Z)-2-(6-metil-4'-propionil-2'-propil-bifenil-3-il)-vinil]-ftalát

30 Egy lombikba nitrogénáramban 2 g (6 mmól) dimetil-4-(dietoxi-foszforsilmetil)-ftalát 50 ml tetrahidrofuránnal készített elegyét adagoljuk. Hozzáadunk 3 ml 2 mólos tetrahidrofuránnal készített lítium-diizopropilamidot, majd 1,42 g (5 mmól) 6-metil-4'-propionil-2'-propil-bifenil-3-karbaldehidet. A keverést 3 napig szobahőmérsékleten fenntartjuk. A reakcióelegyet ezután vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük,

majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. Az oldószer lepárlása után 900 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában, kitermelés: 39 %.

- 5 (i) Dimetil-4-[(Z)-2-[4'-(2-etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-vinil]-ftalát

A 6. példa(c) lépésében leírtakkal analóg módon 900 mg (1,9 mmól) dimetil-4-[(Z)-2-(6-metil-4'-propionil-2'-propil-bifenil-3-il)-vinil]-ftalátból 700 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában. Kitermelés: 70 %.

- 10 (j) Dimetil-4-{2-[4'-(2-etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil}-ftalát

Egy reaktorba 700 mg (1,3 mmól) dimetil-4-[(Z)-2-[4'-(2-etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-vinil]-ftalát 15 ml metanollal, 15 ml etil-acetáttal és 1 ml trietil-aminnal alkotott elegyét adagoljuk. A reakcióelegyet gáztalanítjuk, majd hozzáadunk 100 mg 10 %-os csontszénre vitt palládiumot, és az elegyet 3,5 bar-on 80 °C hőmérsékleten hidrogénezzük. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, bepároljuk, és így 640 mg cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában. Kitermelés: 93 %.

- (k) (4-{2-[4'-(2-Etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol

20 Egy lombikba nitrogénáramban 182 mg (4,8 mmól) lítiumaluminium-hidridet adagolunk 20 ml vízmentes tetrahidrofuránban. 0 °C-on cseppenként hozzáadjuk 640 mg (1,2 mmól) dimetil-4-{2-[4'-(2-etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil}-ftalát 5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd nagyon lassan hozzáadunk 200 µl vizet, majd 200 µl 15 %-os nátrium-hidroxid-oldatot, végül 600 ml vizet. Az elegyet leszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. 640 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában. Kitermelés: 100 %.

- 25 (l) 1-{5'-[2-(3,4-bisz-Hidroximetil-fenil)-etil]-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il}-propan-1-on

30 Egy lombikba 640 mg (1,4 mmól) (4-{2-[4'-(2-etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol 15 ml acetonnal és 15 ml vízzel alkotott elegyét adagoljuk. Hozzáadunk egy spatula-hegynyi paratoluolszulfonsavat, és az oldatot 2,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Szobahőmér-

sékleten az elegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 30:70 térfogatarányú elegyét használjuk. 300 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen olaj formájában, kitermelés: 50 %.

(m) (4-{2-[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol

Az 1. példa (q) lépésében leírtakkal analóg módon 300 mg (0,7 mmól) 1-{5'-[2-(3,4-bisz-hidroximetil-fenil)-etil]-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il}-propan-1-on és 1,9 ml (5,6 mmól) 3 mólos dietil-éterrel készített etilmagnézium-bromid reakciójával szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után, amelynek során eluensként heptán/etil-acetát 40:60 térfogatarányú elegyét használjuk, 180 mg (4-{2-[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil}-2-hidroximetil-fenil)-metanolt kapunk fehér kristályok formájában. Olvadáspont: 76 °C, kitermelés: 56 %.

6. példa

(4-{[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6,2'-dimetil-bifenil-3-ilamino]-metil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol

(a) 1-(4-Bróm-3-metil-fenil)-propan-1-on

24,7 g (126 mmól) 4-bróm-3-metil-benzonitrilt feloldunk 400 ml vízmentes dioxánban, majd az elegyet 0 °C-ra lehűtjük. Cseppenként hozzáadunk 124 ml (372 mmól) etilmagnézium-bromidot, és a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, 4 órán keresztül keverjük. Ezután hozzáadunk 250 ml 3 N sósavat, és víz/dietil-éter eleggyel extraháljuk. Heptánnal történő eldörzsölés után 14,5 g fehér szilárd anyagot kapunk. Kitermelés: 52 %.

(b) 2-(4-Bróm-3-metil-fenil)-2-etil-[1,3]dioxolán

13 g (57 mmól) 1-(4-bróm-3-metil-fenil)-propan-1-ont feloldunk 130 ml toluolban. Hozzáadunk 54 ml (800 mmól) etilén-glikolt, majd 1,4 g (7,4 mmól) para-toluolszulfonsavat. A reakcióelegyet Dean-Stark típusú desztilláló szereléssel látjuk el és 14 órán keresztül 125 °C-on melegítjük. A reakcióelegyhez ezután híg nátrium-hidroxidot adunk, a szerves fázist vízzel mossuk és vákuumban bepároljuk. 13,6 g sárga színű olajat kapunk, kitermelés: 88 %.

(c) 2-Metil-4-propionil-benzolboronsav

1,6 g (65 mmól) magnéziumot 5 ml tetrahydrofurán és 0,5 ml 1,2-dibrometán elegyében szuszpendálunk. Egy jódkristályt hozzáadunk, majd az elegyhez lassan hozzáadjuk 13,6 g (50 mmól) 2-(4-brom-3-metil-fenil)-2-etil-[1,3]dioxolán és 0,4 ml 1,2-dibrometán 70 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet az adagolás után 45 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd -78 °C-ra hűtjük. Ezután 6,2 ml (55 mmól) trimetil-borátot adunk hozzá, és azonos hőmérsékleten tartjuk 45 percig. Az elegyhez 100 ml 1 N sósavat adunk, és hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet elválasztjuk, a szerves fázist bepároljuk, a kapott maradékot heptánnal eldörzsöljük. 5,1 g bézs színű szilárd anyagot kapunk. Kitermelés: 54 %.

(d) 1-(2,2'-Dimetil-5'-nitro-bifenil-4-il)-propan-1-on

Egy lombikba 2,5 g (13 mmól) 2-metil-4-propionil-benzolboronsav 100 ml dimetoxietánnal készített elegyét adagoljuk, és hozzáadunk 2,2 g (10 mmól) 2-brom-4-nitrotoluolt és 13 ml 2 mólos vizes kálium-karbonát-oldatot. A reakcióelegyet 10 percig nitrogénárammal gáztalanítjuk, majd hozzáadunk 580 mg (0,5 mmól) tetrakis(trifenilfoszfin)-palládiumot. A reakcióelegyet 14 órán keresztül 90 °C-on keverjük, majd szokásos módon feldolgozzuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással végzett tisztítás után kapjuk meg, eluensként etil-acetát/heptán 1:9 térfogatarányú elegyét használjuk. 2,3 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában. Kitermelés: 81 %.

(e) 1-(5'-Amino-2,2'-dimetil-bifenil-4-il)-propan-1-on

2,2 g (7,8 mmól) 1-(2,2'-dimetil-5'-nitro-bifenil-4-il)-propan-1-ont feloldunk 80 ml etanol, 40 ml víz és 10 ml ecetsav elegyében. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és közben hozzáadunk 1,7 g (31 mmól) vasport. Az elegyet még egy órán keresztül melegítjük, majd ammóniát adunk hozzá, lehűtjük és celit szűrőn szűrjük. A kapott oldatot etil-acetáttal hígítjuk, vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 60:40 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,9 g sárga színű olajat kapunk, kitermelés: 96 %.

(f) terc-Butil-(6,2'-dimetil-4'-propionil-bifenil-3-il)-karbamát

800 mg (3,15 mmól) 1-(5'-amino-2,2'-dimetil-bifenil-4-il)-propan-1-ont feloldunk 50 ml diklórmétánban. Hozzáadunk 500 µl (3,5 mmól) trietil-amint, majd 760 mg (3,5 mmól) di-terc-butil-dikarbonátot. Az elegyet szobahőmérsékleten 12 órán

keresztül, majd 50 °C-on 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez ezután vizet adunk, a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,05 g sárga színű kristályos anyagot kapunk, olvadáspont: 119 °C, kitermelés: 94 %.

- 5 (g) 2-Benzoiloximetil-5-{{terc-butoxikarbonil-(6,2'-dimetil-4'-propionil-bifenil-3-il)-amino}-metil}-benzil-benzoát

900 mg (2,5 mmól) terc-butil-(6,2'-dimetil-4'-propionil-bifenil-3-il)-karbamátot feloldunk 30 ml dimetilformamidban. Hozzáadunk 110 mg (2,8 mmól) 60 %-os nátrium-hidridet, és az elegyet 15 percig keverjük. Ezután 1,23 g (2,8 mmól) (3,4-
10 -bisz-benzoiloximetil)-benzil-bromidot adunk hozzá és 12 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Szokásos kezelés után a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 8:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 1 g színtelen olajat kapunk, kitermelés: 55 %.

- 15 (h) 2-Benzoiloximetil-5-[(6,2'-dimetil-4'-propionil-bifenil-3-ilamino)-metil]-benzil-benzoát

1 g (1,4 mmól) 2-benzoiloximetil-5-[[terc-butoxikarbonil-(6,2'-dimetil-4'-propionil-bifenil-3-il)-amino]-metil]-benzil-benzoátot feloldunk 50 ml diklórmétánban. Hozzáadunk 1,1 ml (14 mmól) trifluorecetsavat, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán keresztül keverjük. Az elegyet vízzel/diklórmétánnal extraháljuk, és így
20 820 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárgás színű olaj formájában, kitermelés: 95 %.

- (i) 1-[5'-(3,4-bisz-Hidroximetil-benzilamino)-2,2'-dimetil-bifenil-4-il]-propan-1-on

800 mg (1,3 mmól) 2-benzoiloximetil-5-[(6,2'-dimetil-4'-propionil-bifenil-3-ilamino)-metil]-benzil-benzoátot feloldunk 2 %-os metanolos kálium-karbonát-oldatban, és az elegyet 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet víz/diklórmétánnal extraháljuk, a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 30:70 térfogatarányú elegyét használjuk. 470 mg sárga színű olajat kapunk, kitermelés: 88 %.

- 30 (j) (4-{{4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6,2'-dimetil-bifenil-3-ilamino}-metil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol

450 mg (1,1 mmól) 1-[5'-(3,4-bisz-hidroximetil-benzilamino)-2,2'-dimetil-bifenil-4-il]-propan-1-ont feloldunk 30 ml tetrahidrofuranban. Hozzáadunk 1,5 ml (4,5

mmól) etilmagnézium-bromidot, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A szokásos kezelés után a maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként heptán/etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 130 mg fehér szilárd anyagot kapunk, kitermelés: 27 %.

- 5 ^1H NMR: 0,80 (t, 6H, $J = 7,4$ Hz); 1,85 (q, 4H, $J = 7,5$ Hz); 1,91 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,86 (bs, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,72 (s, 2H), 4,73 (s, 2H); 6,45 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 6,55 (dd, 1H, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz); 7,04 (m, 2H); 7,15 (m, 1H); 7,24-7,37 (m, 4H).

7. példa

10 Formálási példa

1) Orálisan adagolható készítmények

(a) Készítményt állítunk elő 0,2 g-os tablettá formájában az alábbi összetétellel:

2. példa szerinti vegyület	0,005 g
előgélesített keményítő	0,065 g
mikrokristályos cellulóz	0,075 g
laktóz	0,050 g
magnézium-sztearát	0,005 g

- 15 Ichtiózis kezelésére felnőttek napi 1-3 tablettát adagolunk a kezelt eset súlyosságának függvényében 1-12 hónapon keresztül.

(b) Iható szuszpenziót készítünk, amelyet 5 ml-es ampullában szerelünk ki, a következő összetétellel:

6. példa szerinti vegyület	0,050 mg
glicerín	0,500 g
szorbit 70 %-os	0,500 g
nátrium-szacharinát	0,010 g
metil-parahidroxibenzoát	0,040 g
aroma	amennyi szükséges
tisztított víz	amennyi 5 ml-hez szükséges

Akné kezelésére felnőtt egyednek napi 1 ampullát adagolunk a kezelt eset súlyosságának függvényében 1-12 hónapon keresztül.

(c) Kapszulában kiszerelendő készítményt állítunk elő az alábbi összetétellel:

5. példa szerinti vegyület	0,0001 mg
kukoricakeményítő	0,060 g
laktóz	amennyi 0,300 g-hoz szükséges

5 Az alkalmazott kapszula zselatinból, titán-dioxidból és konzerválószerből áll. Pszoriázis kezelésére felnőtt egyednek napi 1 kapszulát adagolunk 1-12 hónapon keresztül.

(d) Kapszulában kiszerelendő készítményt állítunk elő az alábbi összetétellel:

1. példa szerinti vegyület	0,02 mg
ciklosporin	0,050 g
kukoricakeményítő	0,060 g
laktóz	amennyi 0,300 g-hoz szükséges

10 Az alkalmazott kapszula zselatinból, titán-dioxidból és konzerválószerből áll. Pszoriázis kezelésére felnőtt egyénnek napi 1 kapszulát adagolunk 1-12 hónapon keresztül.

2) Helyileg adagolandó készítmények

(a) Nemionos víz-az-olajban típusú krémet állítunk elő az alábbi összetétellel:

5. példa szerinti vegyület	0,100 g
emulgeáló hatású lanolin alkoholok, viaszok és finomított olajok keveréke, amelyet a Beiersdorf cég "Vízmentes Eucerin" néven forgalmaz	39,900 g
metil-parahidroxibenzoát	0,075 g
propil-parahidroxibenzoát	0,075 g
steril ionmentes víz	amennyi szükséges 100,00 g-hoz

15 A krémet pszoriázishoz bőrre napi 1-2-szer alkalmazzuk 1-12 hónapon keresztül.



(b) Gélt állítunk elő az alábbi összetétellel:

2. példa szerinti vegyület	0,001 g
eritromicin bázis	4,000 g
butrilhidroxitoluol	0,050 g
hidroxipropilcellulóz, amelyet a Hercules cég "KLUCCEL HF" néven forgalmaz	2,000 g
98°-os etanol	amennyi 100,00 g-hoz szükséges

A gélt dermatózisos bőrre vagy aknés bőrre visszük fel napi 1-3 alkalommal a kezelt eset súlyosságának függvényében 6-12 héten keresztül.

5 (c) Szeborrea-ellenes lotiont készítünk az alábbi komponensek összekeverésével:

1. példa szerinti vegyület	0,030 g
propion-glikol	5,000 g
butilhidroxitoluol	0,100 g
95°-os etanol	amennyi 100,00 g-hoz szükséges

A folyadékot naponta kétszer szeborreás fejbőre visszük fel, 2-6 héten belül lényeges javulást tapasztalunk.

(d) Kozmetikai készítményt állítunk elő nap káros hatása ellen az alábbi komponensek összekeverésével:

3. példa szerinti vegyület	1,000 g
benzilidén-kámfor	4,000 g
zsírsav-trigliceridek	31,000 g
glicerín-monosztearát	6,000 g
sztearinsav	2,000 g
cetil-alkohol	1,200 g
lanolin	4,000 g
konzerválószer	0,300 g

propilén-glikol	2,000 g
trietanol-amin	0,500 g
illatanyag	0,400 g
ionmentes víz	amennyi 100,00 g-hoz szükséges

A készítményt naponta alkalmazzuk, a fény által kiváltott öregedés ellen hatékony.

(e) Olaj-a-vízben típusú krémet állítunk elő az alábbi összetétellel:

5. példa szerinti vegyület	0,500 g
retinsav	0,020 g
cetil-alkohol	4,000 g
glicerín-monosztearát	2,500 g
PEG 50 sztearát	2,500 g
karité vaj	9,200 g
propilén-glikol	2,000 g
metil-parahidroxibenzoát	0,075 g
propil-parahidroxibenzoát	0,075 g
steril ionmentes víz	amennyi szükséges 100,00 g-hoz

A krémet pszoriázisos bőrre naponta 1-2 alkalommal visszük fel 30 napon keresztül, ha kezelésre van szükség, és határidő korlátozás nélkül, ha fenntartásra kívánjuk használni.

(f) Helyileg alkalmazandó gél¹t állítunk elő az alábbi komponensek összekeverésével

2. példa szerinti vegyület	0,050 g
etanol	43,000 g
α - tokoferol	0,050 g
karboxivinil polimer, amelyet a Goodrich cég "Carbopol 941" néven forgalmaz	0,500 g



trietanol-amin 20 tömeg%-os vizes oldat formájában	3,800 g
víz	9,300 g
propilén-glikol	amennyi szükséges 100,00 g-hoz

A gélt akné kezelésére alkalmazzuk naponta 1-3 alkalommal a kezelt eset súlyosságának függvényében 6-12 héten keresztül.

(g) Hajhullás elleni és hajnövesztő hatású vizes-alkoholos oldatot (lotion) állítunk elő az alábbi komponensek összekeverésével:

4. példa szerinti vegyület	0,05 g
"Minoxidil" néven forgalmazott vegyület	1,00 g
propilén-glikol	20,00 g
etanol	34,92 g
polietilén-glikol (molekulatömeg = 400)	40,00 g
butilhidroxianizol	0,01 g
butilhidroxitoluol	0,02 g
víz	amennyi szükséges 100,00 g-hoz

- 5 Ezt a folyadékot naponta 1-2 alkalommal visszük fel 3 hónapon keresztül hajhullás utáni hajás fejbőrre, és idő korlátozás nélkül fenntartó kezelés céljából.

(h) Akné-ellenes krémet állítunk elő az alábbi komponensek összekeverésével:

6. példa szerinti vegyület	0,050 g
retinsav	0,010 g
glicerín és polietilén-glikol (75 mól) sztearát keveréve, amelyet a GATTEFOSSE cég "Gelot 64" néven forgalmaz	15,000 g
6 mól etilén-oxiddal polietoxilezett magu olaj, amelyet a GATTEFOSSE cég "Labrafil M2130 CS" néven forgalmaz	8,000 g
perhidroszkvalén	10,000 g
konzerválószer	amennyi szükséges



polietilén-glikol (molekulatömeg = 400)	8,000 g
etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó	0,050 g
tisztított víz	amennyi szükséges 100 g-hoz

Ezt a krémet dermatózisos bőrre vagy aknés bőrre visszük fel naponta 1-3 alkalommal 6-12 héten keresztül.

(i) Olaj-a-vízben típusú krémet állítunk elő az alábbi összetétellel:

2. példa szerinti vegyület	0,020 g
bétametaszon 17-valerát	0,050 g
S-karboximetil-cisztein	3,000 g
polietilén-oxid (40 mól etilén-oxid) -sztearát, amelyet az ATLAS cég "Myrj 52" néven forgalmaz	4,000 g
szorbitán monolaurát, amely 20 mól etilén-oxiddal etoxilezve van, amelyet az ATLAS cég "Tween 202 néven forgalmaz	1,800 g
glicerín mono- és disztearát keverék, amelyet a GATTEFOSSE cég "Géléol" néven forgalmaz	4,200 g
propilén-glikol	10,000 g
butilhidroxianizol	0,010 g
butilhidroxitoluol	0,020 g
cetosztearil-alkohol	6,200 g
konzerválószer	amennyi szükséges
perhidroszkvalén	18,0000 g
kapril-kaprinsav triglicerid keverék, amelyet a DYNAMIT NOBEL cég "Miglyol 812" néven forgalmaz	4,000 g
trietanol-amin (99 tömeg%-os)	2,500 g
víz	amennyi szükséges 100,000 g-hoz

Ezt a krémet naponta 2-szer visszük fel dermatózisos gyulladásos bőrre 30 napon keresztül.



(j) Olaj-a-vízben típusú krémet állítunk elő az alábbi összetétellel:

tejsav	5,000 g
1. példa szerinti vegyület	0,020 g
polietoxi-sztearát (40 mól etilén-oxid), amelyet az ATLAS cég "Myrj 52" néven forgalmaz	4,000 g
szorbitán-monolaurát, amely 20 mól etilén-oxiddal van etoxilezve, és amelyet az ATLAS cég "Tween 20" néven forgalmaz	1,800 g
glicerín-mono- és disztearát keverék, amelyet a GATTEFOSSE cég "Geleol" néven forgalmaz	4,200 g
propilén-glikol	10,000 g
butilhidroxianizol	0,010 g
butilhidroxitoluol	0,020 g
ketosztearil-alkohol	6,200 g
konzerválószer	amennyi szükséges
perhidroszkvalén	
kapril-kaprinsav-triglicerid keverék, amelyet a DYNAMITE NOBEL cég "Miglyol 812" néven forgalmaz	18,000 g
víz	amennyi szükséges 100,000 g-hoz

Ez a krém naponta egy alkalommal alkalmas mind a fény által kiváltott, mind az idő múlása miatti öregedés ellen.

(k) Vízmentes kenőcsöt készítünk az alábbi összetétellel:

5. példa szerinti vegyület	5,000 g
vazelinolaj	50,00 g
butilhidroxitoluol	0,050 g
fehér vazelin	amennyi 100 g-hoz szükséges

5 A kenőcsöt naponta kétszer visszük fel pikkelyes dermatózisos bőrre 30 napon keresztül.



3) Közvetlenül a károsodáson történő alkalmazás

(a) Az alábbi összetételű készítményt állítjuk elő:

1. példa szerinti vegyület	0,002 g
etil-oleát	amennyi 10 g-hoz szükséges

Rosszindulatú melanóma kezelésénél a készítményt felnőtt egyénnek hetente 1-7 alkalommal 1-12 hónapon keresztül injektáljuk.

5 (b) Készítményt állítunk elő az alábbi összetétellel:

2. példa szerinti vegyület	0,050 g
olivaolaj	amennyi 2 g-hoz szükséges

Bazális sejtes karcinóma kezelésénél a készítményt felnőtt egyénnek hetente 1-7 alkalommal 1-12 hónapon keresztül injektáljuk.

(c) Készítményt állítunk elő az alábbi összetétellel:

3. példa szerinti vegyület	0,1 mg
szezámolaj	amennyi 2 g-hoz szükséges

10 Gerincsejtes karcinóma kezelésénél a készítményt felnőtt egyénnek hetente 1-7 alkalommal, 1-12 hónapon keresztül injektáljuk.

(d) Készítményt állítunk elő az alábbi összetétellel:

4. példa szerinti vegyület	0,001 mg
metil-benzoát	amennyi 10 g-hoz szükséges

Vastagbél karcinóma kezelésénél a készítményt felnőtt egyénnek hetente 1-7 alkalommal, 1-12 hónapon keresztül injektáljuk.

4) Intravénás adagolás

15 (a) Injektálható lipid emulziót állítunk elő az alábbi összetétellel

5. példa szerinti vegyület	0,001 mg
szójaolaj	10,000 g
tojás foszfolipid	1,200 g
glicerín	2,500 g



injekció minőségű víz	amennyi 100,000 g-hoz szükséges
-----------------------	---------------------------------

Pszoriázis kezelésénél a készítményt felnőtt egyénnek hetente 1-7 alkalommal, 1-12 hónapon keresztül injektáljuk.

(b) Injektálható lipid emulziót állítunk elő az alábbi összetétellel:

6. példa szerinti vegyület	0,010 g
gyapotolaj	10,000 g
szója-lecitin	0,750 g
szorbit	5,000 g
DL,α tokoferol	0,100 g
injekció minőségű víz	amennyi szükséges 100,000 g-hoz

5 Ichtiózis kezelésénél a készítményt felnőtt egyénnek hetente 1-7 alkalommal, 1-12 hónapon keresztül injektáljuk.

(c) Injektálható lipid emulziót állítunk elő az alábbi összetétellel:

1. példa szerinti vegyület	0,001 g
szójaolaj	15,000 g
acetilezett monogliceridek	10,000 g
Pluronic F-108	1,000 g
glicerín	2,500 g
injekció minőségű víz	amennyi szükséges 100,000 g-hoz

Leukémia kezelésénél a készítményt felnőtt egyénnek hetente 1-7 alkalommal, 1-12 hónapon keresztül injektáljuk.

(d) Kevert micella készítményt állítunk elő az alábbi összetétellel:

2. példa szerinti vegyület	0,001 g
lecitin	16,930 g
glikokólsav	8,850 g
injekció minőségű víz	amennyi szükséges 100,000 g-hoz

1-7 alkalommal, 1-12 hónapon keresztül injektáljuk.

(e) Ciklodextrines készítményt állítunk elő az alábbi összetétellel:

5. példa szerinti vegyület	0,1 mg
β -ciklodextrin	0,100 g
injekció minőségű víz	amennyi szükséges 10,000 g-hoz

Transzplantáció kilökődés kezelésénél a készítményt felnőtt egyénnek hetente 1-7 alkalommal, 1-12 hónapon keresztül injektáljuk.

5 (f) Ciklodextrines készítményt állítunk elő az alábbi összetétellel:

3. példa szerinti vegyület	0,010 g
2-hidroxipropil- β -ciklodextrin	0,100 g
injekció minőségű víz	amennyi szükséges 10,000 g-hoz

Veserák kezelésénél a készítményt felnőtt egyénnek hetente 1-7 alkalommal, 1-12 hónapon keresztül injektáljuk.

8. példa

10 A találmány szerinti vegyületek biológiai hatásának megállapítására vonatkozó vizsgálatok – a HL60 sejtek differenciálódására gyakorolt hatás

15 A kalcitriol kiváltja a promielocita leukémia (HL60) sejtek monocitákká/makrofágokká történő differenciálódását. Ez a differenciálást kiváltó hatás a sejt D vitamin igen jellegzetes markere. A makrofágok egyik legjelentősebb mikrobaellenes terméke a hidrogén-peroxid, amelyet kísérletileg analizálhatunk az NBT (nitrokék-tetrazólium) redukciójával.

20 Az alkalmazott eljárás a következő: HL60 sejteket 6-lyukú lemezekre ojtjuk, majd közvetlenül ezután a vizsgálandó vegyülettel kezeljük. 4 napi tenyésztés után a sejteket a TPA forbol-észterrel és NBT-vel inkubáljuk rövid ideig, majd a differenciálódott sejteket, vagyis at NBT-re pozitív sejteket megszámláljuk.

20 A találmány szerinti vegyületek, valamint az összehasonlításul használt vegyület, a kalcitriol HL60 sejtekre gyakorolt differenciálódást kiváltó hatását az I. táblázatban tüntetjük fel.

Az eredményekből látható, hogy az 1-4. példa szerinti vegyületeknek a kalcitrioléhoz hasonló a HL60 sejtekre gyakorolt differenciálódást kiváltó hatása, míg az

5. példa szerinti vegyület hatása ennél lényegesen nagyobb.

Ami a 6. példa szerinti vegyületet illeti, ennek a hatása kisebb, mint a kalcitriolé, mindazonáltal a technika állásában ismertetett vegyületekhez képest még mindig egy figyelemreméltó vegyület.

5

I. táblázat

Vizsgált vegyület	AC50-HL60 (nmól-ban)
kalcitriol	10,7
1. példa szerinti vegyület	7,6
2. példa szerinti vegyület	15,0
3. példa szerinti vegyület	11,0
4. példa szerinti vegyület	27,0
5. példa szerinti vegyület	1,8
6. példa szerinti vegyület	147

9. példa

A találmány szerinti vegyületek biológiai hatásának meghatározására szolgáló vizsgálatok – VDR (AC50 hVDR) agonista hatás mérése

10 A találmány szerinti vegyületek VDR agonista hatását HeLa sejtvonalokon lehet vizsgálni úgy, hogy együtt transzfektáljuk a humán VDR receptor expressziós vektorát és a p240Hase-CAT riportör plazmidot, amely a patkány 24-hidroxiláz promótere -1399 és +76 közötti tartományát tartalmazza, és a klóramfenikol-acetil-transzferáz (CAT) gén kódoló fázisa irányában van klónozva. 18 órával egy együtt

15 transzfektálás után a közeghez hozzáadjuk a vizsgálandó vegyületet. 18 órás kezelés után meghatározzuk a sejt lizátumok CAT aktivitását ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Essay) teszttel, amelyet a Roche Molecular Biochemicals cég forgalmaz. Az agonista hatást ebben az együtt transzfektáló rendszerben úgy jellemezhetjük, hogy meghatározzuk azt a dózist, amely a vizsgált vegyület maximális hatásának 50 %-a eléréséhez szükséges (AC50).

20

A találmány szerinti vegyületek VDR agonista hatására és az összehasonlító vegyület, a kalcitriol ugyanilyen hatására vonatkozó adatok a II. táblázatban találhatók.

Az eredményekből látható, hogy a találmány szerinti vegyületek hatása összemérhető a kalcitriol hatásával, az 5. példa szerinti vegyület ebben a vizsgálatban is hatékonyabb.

Az eredményekből az is látható, hogy a 6. példa szerinti vegyületnek kisebb a hatása, mint a kalcitriolnak, mindazonáltal az ismert vegyületekhez képest még így is figyelemreméltó.

II. táblázat

Vizsgált vegyület	AC50-hVDR (nmól-ban)
kalcitriol	2,5
1. példa szerinti vegyület	2,4
2. példa szerinti vegyület	4,1
3. példa szerinti vegyület	2,2
4. példa szerinti vegyület	3,2
5. példa szerinti vegyület	0,6
6. példa szerinti vegyület	50

10. példa

A találmány szerinti vegyületek biológiai hatásának megállapítására vonatkozó vizsgálatok – humán keratinociták burjánzására gyakorolt hatás

Ismert, hogy az 1,25-dihidroxivitamin D₃, amelyet kalcitriolnak nevezünk, és amely megfelel a természetes D vitaminnak, gátolja tenyésztetben a humán keratinociták burjánzását. Az alkalmazott eljárás a következő: a normális humán keratinocitákat kis sűrűségben 24 helyet tartalmazó lemezre ojtjuk. 4 órával később a vizsgálandó vegyületeket hozzáadjuk a tenyésztő közeghez. 5 napi tenyésztés után meghatározzuk a keratinociták burjánzását oly módon, hogy a DNS-be 5-bróm-2'-dezoxiuridint (BrdU) viszünk be. A bevitt BrdU mennyiségét ezután ELISA teszt alkalmazásával mérjük (Enzyme Linked Immuno Sorbent Essay), amelyet a Roche Molecular Biochemicals cég forgalmaz.

A találmány szerinti vegyületek, valamint az összehasonlításhoz használt kalcitriol keratinociták burjánzására gyakorolt gátló hatását a III. táblázatban adjuk meg.

Az IC50 érték azt a vizsgált vegyület koncentrációt jelzi, amelynél a vegyület a keratinociták burjánzását 50 %-ban gátolja.

Az eredményekből látható, hogy a találmány szerinti vegyületek keratinociták burjánzására gyakorolt gátló hatása ugyanabban a nagyságrendben van, mint a 5 kalcitriolé, míg az 5. példa szerinti vegyület a kalcitriolénál 5-ször nagyobb hatékonysággal tűnik ki.

Ami a 6. példaszertí vegyületet illeti, ennek hatása kisebb, mint a kalcitriolé, mindazonáltal az ismert vegyületekhez képest még mindig figyelemreméltó.

III. táblázat

Mért hatás	IC50 – humán keratinocita burjánzás (nmól-ban)
kalcitriol	15,3
1. példa szerinti vegyület	16,0
2. példa szerinti vegyület	53,0
3. példa szerinti vegyület	15,0
4. példa szerinti vegyület	26,0
5. példa szerinti vegyület	2,4
6. példa szerinti vegyület	122

10

15

20

Szabadalmi igénypontok

1. Vegyületek, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az (I) általános képletnek felelnek meg, ahol

5 – X-Y jelentése egy alábbiak közül választott összekötő elem:

 -CH₂-CH₂-

 -CH₂-O-

 -O-CH₂-

 -CH₂-N(R₄)-

10 ahol R₄ jelentését később adjuk meg,

 – R₁ jelentése metil- vagy etilcsoport,

 – R₂ jelentése etil-, propil- vagy izopropilcsoport,

 – R₃ jelentése etil- vagy trifluormetil-csoport,

 – R₄ jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy propilcsoport,

15 és az (I) általános képletű vegyületek optikai és geometriai izomerjei, valamint sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** szerves vagy szervetlen savval alkotott só formában vannak, különösen sósavval, kénsavval, ecetsavval, fumársavval, félborostyánkőssavval, maleinsavval vagy mandulasavval

20 alkotott só formában.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az alábbi csoportból választjuk egyenként vagy keverék formában:

1) {5-[4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hid-
25 roximetilfenil}-metanol;

2) {5-[6,2'-dietil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-
 fenil}-metanol;

3) {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}-metanol;

30 4) {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-izopropilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetilfenil}-metanol;

5) (4-{2-[4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]-etil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;

- 6) {4-[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilmetoksi]-2-hidroxi-
metilfenil}-metanol;
- 7) (4-{[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilamino]-metil}-2-
-hidroximetilfenil)-metanol;
- 5 8) [4-({[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]-metilamino}-
-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 9) [4-({etil-[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]-amino}-
-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 10 10) [4-({[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]propilamino}-
-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 11) (2-hidroximetil-4-{2-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-tri-
fluormetil-etil)-bifenil-3-il]-etil}fenil)-metanol;
- 12) {2-hidroximetil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluor-
metil-etil)-bifenil-3-iloximetil]fenil}-metanol;
- 15 13) {2-hidroximetil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluor-
metil-etil)-bifenil-3-ilmetoksi]fenil}-metanol;
- 14) (2-hidroximetil-4-{[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluor-
metil-etil)-bifenil-3-ilamino]-metil}fenil)-metanol;
- 20 15) [2-hidroximetil-4-({n-metil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-
-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il]-amino}-metil)fenil]-metanol;
- 16) [4-({n-etil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-
-bifenil-3-il]-amino}-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 17) [2-hidroximetil-4-({[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluor-
metil-etil)-bifenil-3-il]n-propil-amino}-metil)fenil]-metanol;
- 25 18) (4-{2-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]-etil}-2-hidroxi-
metilfenil)-metanol;
- 19) {4-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-ilmetoksi]-2-hidroxi-
metilfenil}-metanol;
- 20) (4-{[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-ilamino]-metil}-2-
-hidroximetilfenil)-metanol;
- 30 21) [4-({[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]-metilamino}-me-
til)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 22) [4-({etil-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]-amino}-me-

- til)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 23) [4-({[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxipropil)-2'-propilbifenil--il]propilamino}-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 24) (4-{2-[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il]-etil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 25) {4-[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1 -hidroxi-1 -trifluormetil-etil)-bifenil-3-iloimetil]-2-hidroximetilfenil}-metanol;
- 26) {4-[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1 -hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-ilmetoxi]-2-hidroximetilfenil}-metanol;
- 27) (4-{[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-ilamino]-metil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 28) [4-({[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il] metilamino}-metil)-2-hidroximetil fenil] metanol;
- 29) [4-({n-etil[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il]-amino}-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 30) [4-({[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-trifluormetil-etil)-bifenil-3-il]-n-propil-amino}-metil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;
- 31) (4-{[4'-(1-etil-1-hidroxipropyl)-6,2'-dimetilbifenil-3-ilamino]-metil}-2-hidroximetilfenil)-metanol.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az alábbi jellemzők valamelyikével rendelkeznek:

- (i) -X-Y- jelentése -CH₂-CH₂- csoport;
- (ii) R₁ jelentése etilcsoport;
- (iii) R₂ jelentése propilcsoport;
- (iv) R₃ jelentése etilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az alábbi jellemzőkkel rendelkeznek:

- (i) -X-Y- jelentése -CH₂-CH₂- csoport;
- (ii) R₁ jelentése etilcsoport;
- (iii) R₂ jelentése propilcsoport;
- (iv) R₃ jelentése etilcsoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, mint gyógyszerek.

5 7. Egy vagy több, az 1-5. igénypontok bármelyiker szerinti vegyület alkalmazása olyan gyógyszerészeti készítmény előállítására, amely a következők kezelésére szolgál:

- 1) keratinociták vagy szebociták differenciálódási vagy burjánzási rendellenességeivel kapcsolatos dermatológiai problémák;
- 2) keratinizációs zavarok;
- 10 3) olyan dermatológiai problémák, amelyek gyulladásos és/vagy immunoallergén komponenssel rendelkező keratinizációs rendellenességgel kapcsolatosak;
- 4) olyan gyulladásos rendellenességek, amelyek nem járnak keratinizációs zavarokkal;
- 15 5) bőr- vagy epidermisz-burjánzás;
- 6) dermatológiai rendellenességek, például hólyagos dermatózisok és kollagén betegségek;
- 20 7) a bőr öregedése mind fény hatására, mind az idő múlásával bekövetkező öregedés esetén, vagy pigmentáció, és sugárzás okozta keratózisok csökkentésére, vagy bármely olyan beteg állapot kezelésére, amely az idő múlásával kapcsolatos vagy sugárzás okozta öregedés miatt következik be;
- 8) hegesedési rendellenességek és nyújtás miatt bekövetkező csíkok;
- 9) faggyúműködés rendellenességei, így akné hiperszeborrea vagy egyszerű
25 szeborrea vagy szeborreás ekcéma;
- 10) immunológiai komponenssel rendelkező bőrproblémák.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve, hogy a** keratinociták vagy szebociták differenciálódásának vagy burjánzásának rendellenességeivel kapcsolatos dermatológiai problémák a következők: közönséges akné, mitesszerek, polimorf akné, acne rosacea, csomós cisztás akné, acne conglobata, senile acne, szekunder aknék, például napfénytől keletkezett akné, gyógyszerrel kapcsolatos akné vagy foglalkozással összefüggő akné.

30

9. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** a keratinizációs zavaroka következők: ichtiózisos állapotok, Darier-betegség, palmoplantáris keratoderma, leukoplákia és leukoplákia szerű állapotok, valamint
5 bőr- és nyálkahártya- (száj) sömörök.

10. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** a gyulladásos és/vagy immunallergén komponenssel rendelkező keratinizációs rendelkezéssel kapcsolatos dermatológiai problémák a következők: valamennyi
10 pszoriázis forma, akár bőr-, nyálkahártya- vagy köröm-pszoriázisról van szó, továbbá a pszoriázisos reuma vagy bőr atópia, például ekcéma, vagy légzési atópia vagy íny hipertrófia.

11. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** a bőr
15 vagy epidermisz burjánzás lehet jóindulatú vagy rosszindulatú, nem vírusos vagy vírusos eredetű, így közönséges szemölcs, lapos szemölcs, verruciform epidermodisplázia, orális vagy florid papillomatózis, és hogy a burjánzást kiválthatja ultraibolya sugárzás, különösen a bazális- és spinális-sejtes epitélióma esetében.

20 12. Gyógyszerészeti készítmény, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóban tartalmaz legalább egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet.

25 13. A 12. igénypont szerinti készítmény, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az egy vagy több 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület koncentrációja a készítmény összes tömegére vonatkoztatva 0,001 és 5 % közötti.

30 14. Kozmetikai készítmény, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** kozmetikailag elfogadható közegben tartalmaz legalább egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet.

15. A 14. igénypont szerinti készítmény, **azzal j e l l e m e z v e, hogy** az egy vagy több 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület koncentrációja a ké-

szítmény összes tömegére vonatkoztatva 0,001 és 3 % közötti.

16. Egy 14. vagy 15. igénypont szerinti kozmetikai készítmény kozmetikai alkalmazása test- vagy hajápolásra.

5

17. Egy 14. vagy 15. igénypont szerinti kozmetikai készítmény kozmetikai alkalmazása fény által kiváltott vagy az idő múlásával kapcsolatos öregedés megelőzésére és/vagy kezelésére.

10

Tisztelettel:
a meghatalmazott:

— H. lap rajz —

15

H. lap

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Baranyi Éva
szabadalmi ügyvivő

2599/04

33834

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 1/7

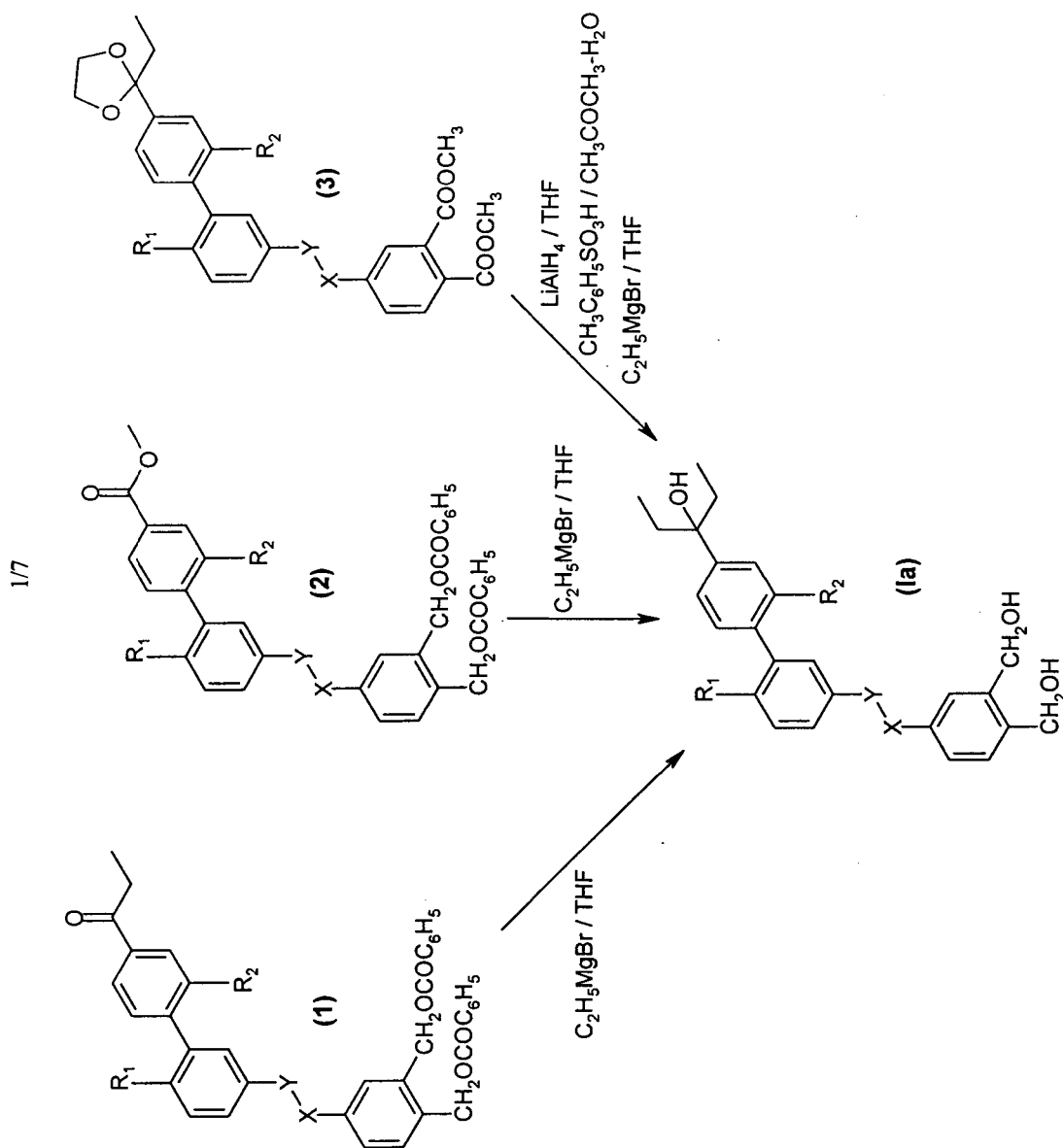


FIGURE 1

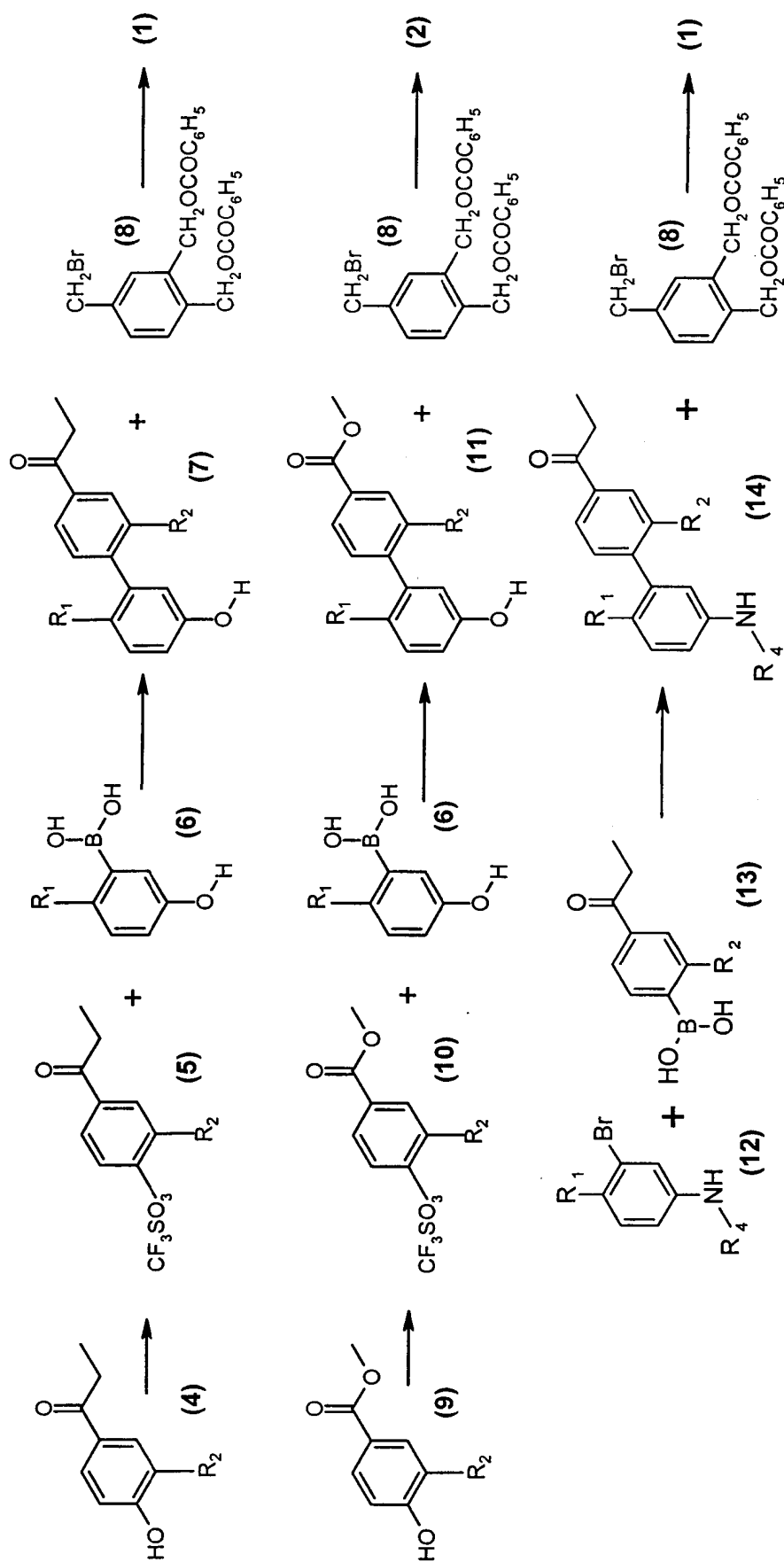


FIGURE 2

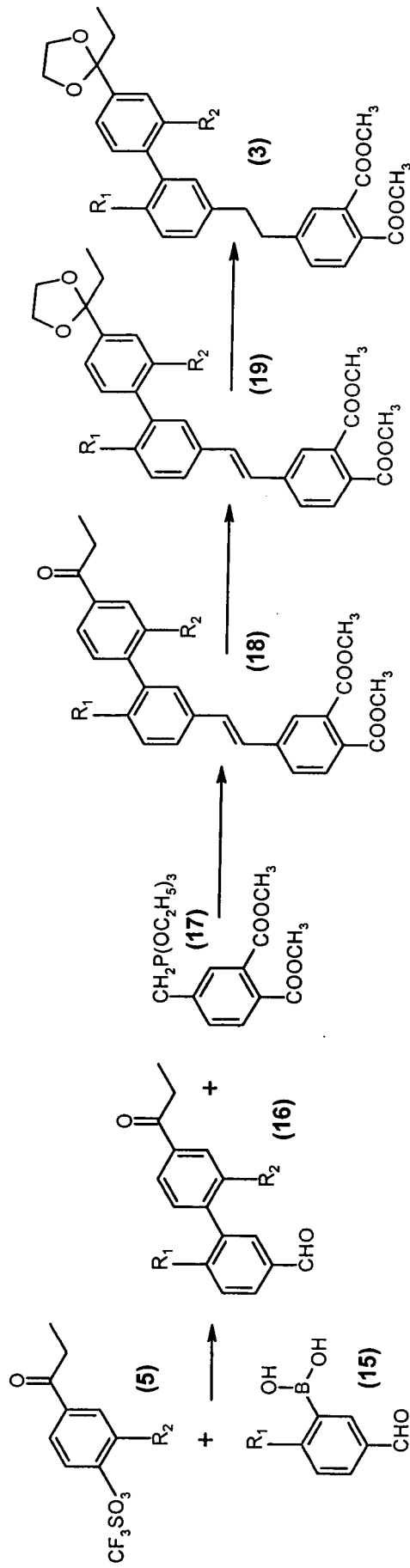
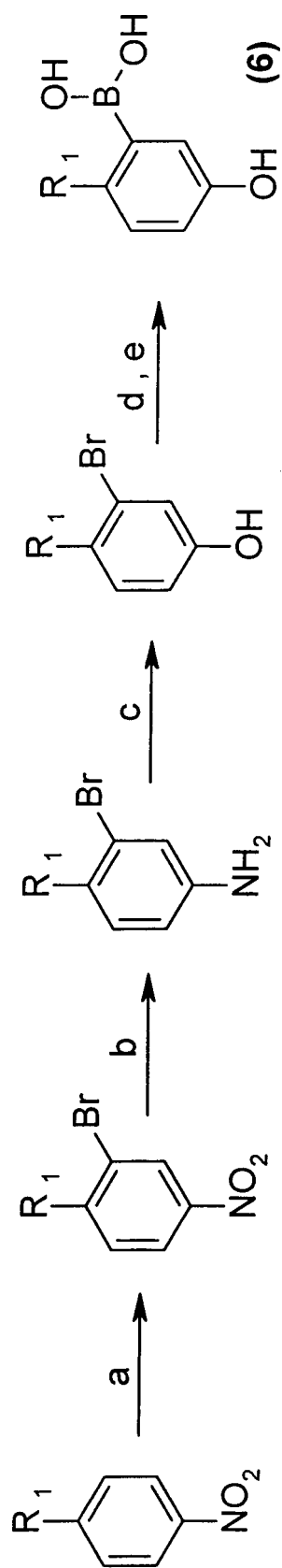


FIGURE 3

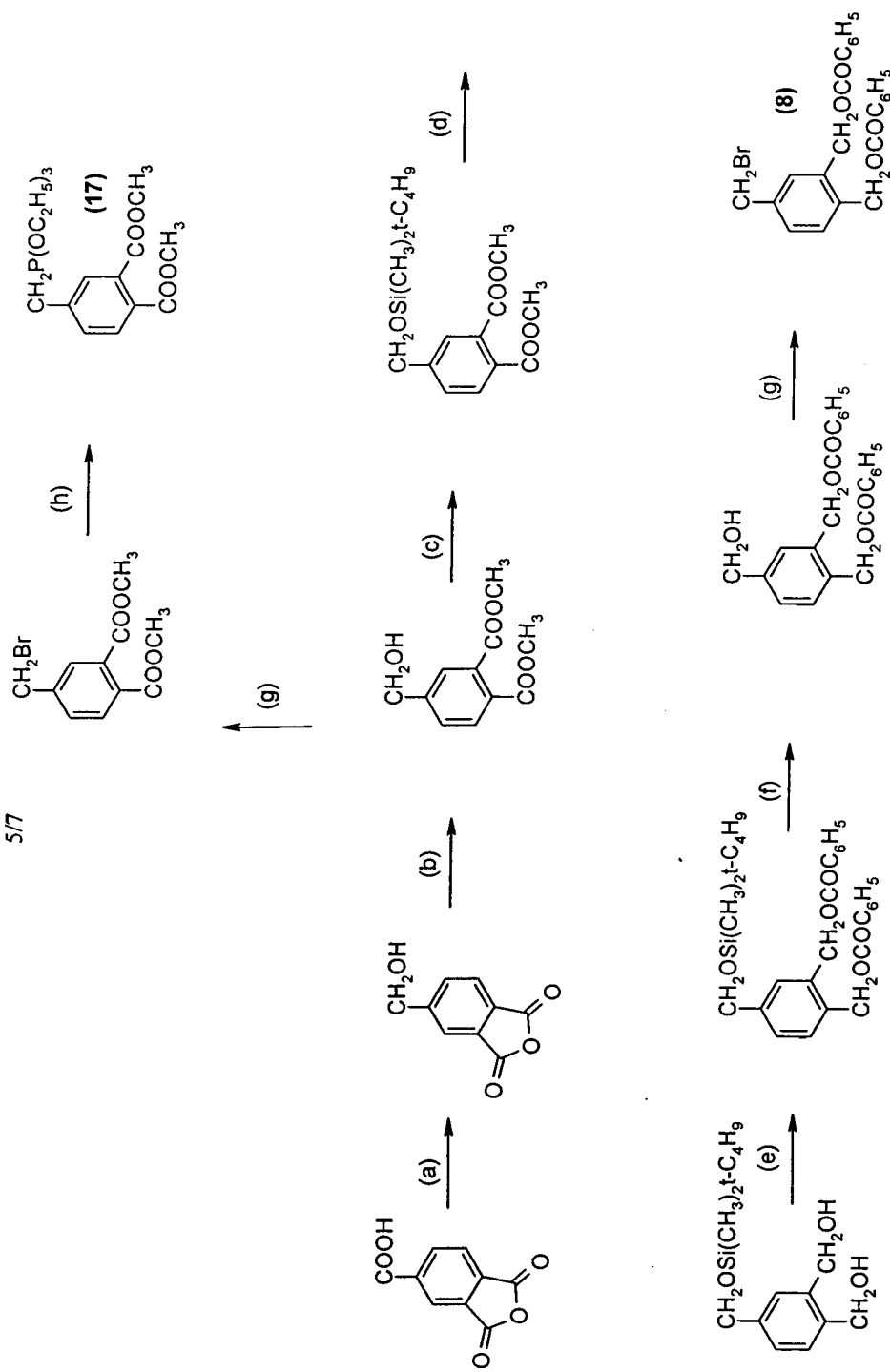


a. DBMH, TfOH; b. Fe, AcOH; c. NaNO₂, H₂SO₄; d. NaH, EOMCl; e. BuLi, B(OiPr)₃, HCl.

FIGURE 4

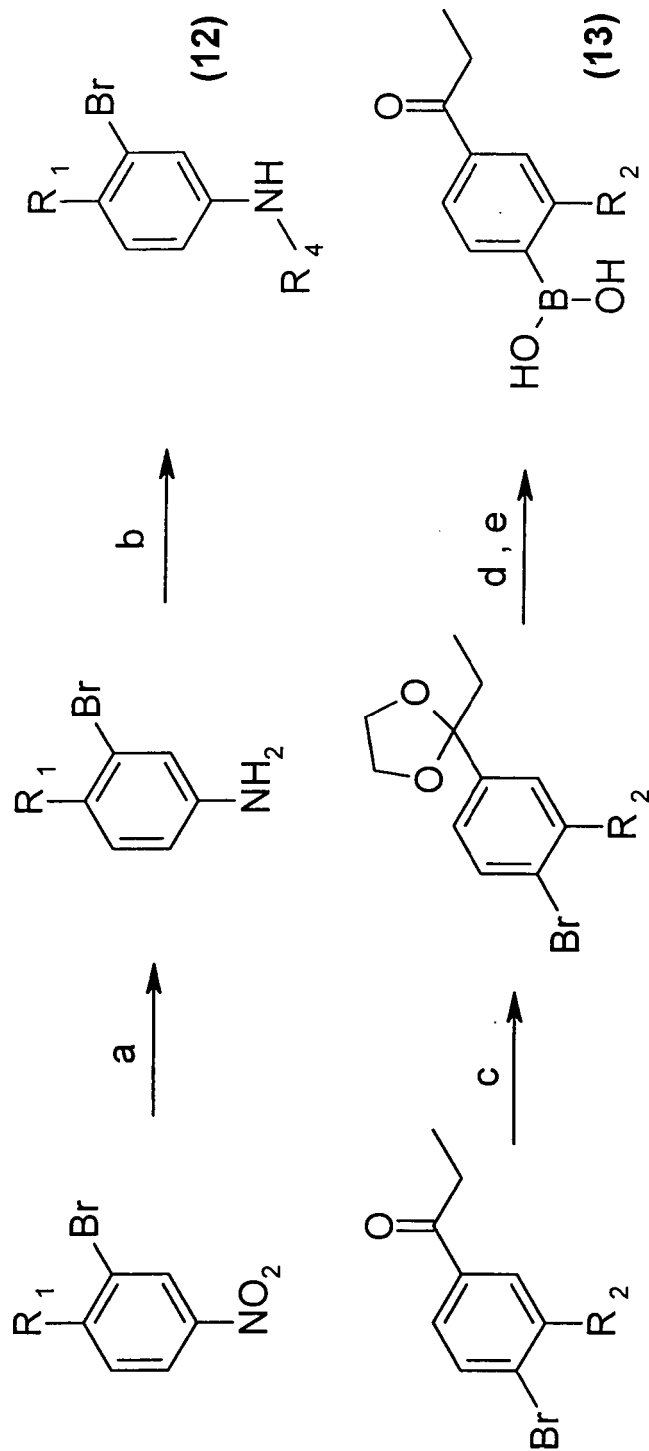
4/7

2024



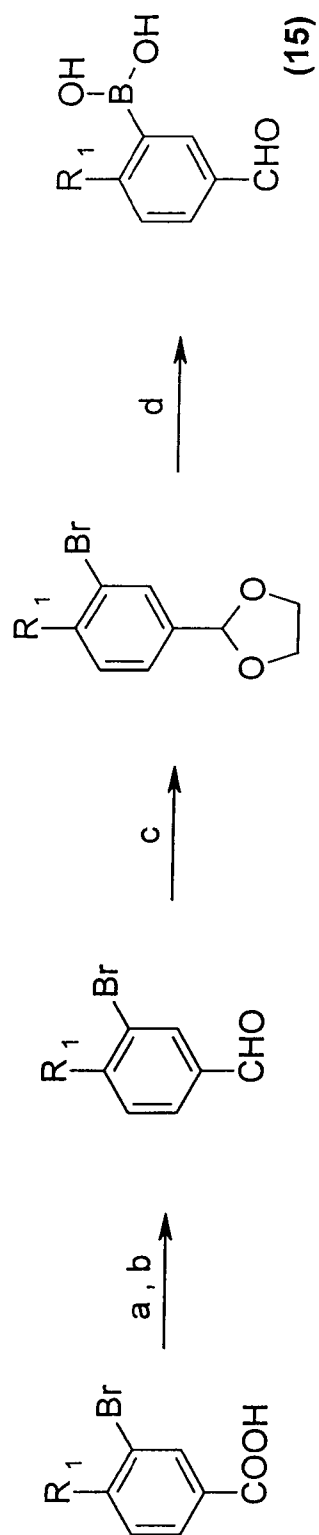
- (a) BH_3 - Dioxán (b) H_2SO_4 - CH_3OH (c) $t\text{-C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}$ - Imidazol - DMF (d) LiAlH_4 - $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$
 (e) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ - $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ - THF (f) $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NF}$ - THF (g) PBr_3 - CH_2Cl_2 (h) $\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$

FIGURE 5



a. Fe, AcOH; b. NaH, R₄Br or Et₃N, R₄Br; c. HOCH₂CH₂OH, TsOH;
d. BuLi, B(OiPr)₃; e. HCl/H₂O.

FIGURE 6



a. BH₃; b. MnO₂; c. OHCH₂CH₂OH, TsOH; d. BuLi, B(OiPr)₃, HCl.

FIGURE 7

