

14 11 / 94



67522

Epesav-származékok, eljárás előállításukra  
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények  
HOECHST AG., Frankfurt am Main,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1994. 05. 06.

Elsőbbsége: 1993. 05. 08. (P 43 15 389.5)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

### Kivonat

A találmány szerinti epesav-származék (I) általános  
képletében

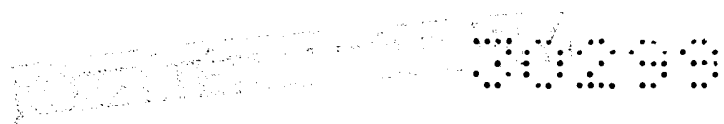
G1 és G2 jelentése epesav-maradék vagy módosított epesav-  
-maradék,

X jelentése közvetlen kötés vagy hídelem.

A találmány szerinti epesav-származék (I) általános képletében az  
autóvalokoparbilias körülmények között előállított epesav-  
maradékkal szemben a találmány szerinti találmány a találmány  
karakterizáló tulajdonságai alapján

*L*

14 11/94



A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

Budapest

NSZOG = 1073 2/00

3/00

11/00

67522

ASIK 31/575

Epesav-származékok, eljárás előállításukra és ezeket

tartalmazó gyógyszerkészítmények

HOECHST AG., Frankfurt/~~am~~ Main,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A feltalálók:

Dr. ENHSEN Alfons, Büttelborn

Dr. GLOMBIK Heiner, Hofheim/~~am~~ Taunus

Dr. KRAMER Werner, Mainz

Dr. WESS Günther, Erlensee

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1994. 05. 06.

Elsőbbsége: 1993. 05. 08. (P 43 15 389.5)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A találmány epesav-származékokra, ezek előállítására, és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A találmány tárgya közelebbről (I) általános képletű epesav-származék, eljárás előállítására, ezt tartalmazó gyógyszerkészítmény, valamint gyógyszerként történő alkalmazása.

Az epesavak fontos fiziológiai funkciót töltenek be a zsír emésztésében, például a hasnyálmirigyből származó lipázok kofaktorai, valamint zsírok és zsíroldódó vitaminok szolubilizálásában fontos szerepet betöltő természetes detergentek. A koleszterin anyagcsere végtermékeként a májban szintetizálódnak, az epehólyagban tárolódnak, és ebből kontrakcióval a vékonybélbe jutnak, ahol kifejtik fiziológiai hatásukat. A kiválasztott epesavak legnagyobb része az enterohepatitikus körfolyamaton keresztül visszanyerhető. A vékonybél belfodorvénáin keresztül és a véna portae rendszeren keresztül visszajutnak a májba. A bélben bekövetkező visszaszívódás során aktív és passzív transzport folyamatok játszanak szerepet. Az epesavak fő tömege a vékonybél végén, a terminális ileumban specifikus nátriumionfüggő transzportfolyamatokon keresztül szívódik vissza, és a belfodorvénákon áthaladó vér segítségével a véna portae-n keresztül a májba kerül, majd a májsejtekből ismét az epébe választódik ki. Az enterohepatitikus keringésben az epesavak szabad sav formájában, valamint glicin- és taurin-konjugátumok formájában fordulnak elő.

Az epesavak megkötésére, és így terápiás tulajdonsággal

régóta használnak nem-reszorbeálható, oldhatatlan, bázikus és térhálósított polimereket. Az EP 0 489 423 számú iratban leírt epesav-származékok nagy affinitást mutatnak az intesztinális epesav-transzport rendszerekkel, és így specifikus módon gátolják az enterohepatitikus körfolyamatot. Ezek a vegyületek felhasználhatók minden olyan betegségnél, amelyeknél szükségesnek tűnik az epesav felszívódás gátlása a bélben, elsősorban a vékonybélben. Ilymódon kezelhető például az ileum kimetszést követő kollagén hasmenés vagy fokozott koleszterinszint. A fokozott koleszterinszint az enterohepatitikus körfolyamatba történő beavatkozással is csökkenthető. Az enterohepatitikus körfolyamatban található epesav mennyiség csökkentésével a májban kiváltjuk az epesavak koleszterinből történő szintetizálását. A májban felhasznált koleszterin mennyiség fedezésére a vérkeringésben található LDL-koleszterin aktivizálódik, amelynek során a hepatikus LDL-receptorok ismét működésbe lépnek. Az így gyorsított LDL-katabolizmus hatására csökken a vérben az aterogén koleszterin mennyisége.

Szükség volt olyan új hatóanyagok kidolgozására, amelyek képesek az aterogén koleszterin vérben előforduló mennyiségének csökkentésére, illetve az enterohepatitikus körfolyamatnak a fokozott epesav-kiválasztás és az ebből következő koleszterinszint csökkenés szempontjából történő befolyásolására.

A fenti feladatot a találmány szerinti epesav-származékokkal oldjuk meg.

Az EP 0 489 423 számú irat G1-X-G2 általános képletű dimer epesav-származékot ismertet, ahol a G1 és G2 csoportok a 3, 7 és 12 pozíciókon vagy az oldalláncon keresztül kapcsolódnak az X hídlemhez. Az idézett irat példáiban azonban nem szerepelnek olyan epesav-származékok, ahol G1 a 7 vagy 12 pozíción és G2 a 3, 7 vagy 12 pozíción vagy az oldalláncon keresztül kapcsolódik az X hídlemhez.

A találmány tárgyát ezért az (I) általános képletű epesav-származékok jelentik, a képletben

G1 jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

Y jelentése -OKa képletű csoport, ahol

Ka jelentése alkálifémion, alkáliföldfémion  
vagy kvaterner ammóniumion,

-OL, -NHL vagy -NL<sub>2</sub> általános képletű csoport,  
aminocsoporton keresztül kapcsolódó aminosav

vagy amino-szulfonsav, előnyösen -NHCH<sub>2</sub>COOH,

-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>COOH vagy

-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H képletű csoport, valamint

ezek 1-4 szénatomos alkil-észterei, alkálifémsói,

alkáliföldfémsói vagy kvaterner ammóniumsói,

ahol

L jelentése hidrogénatom, legfeljebb 10 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy alkenilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport, amelyek adott esetben egy-három fluor-, klór- vagy brómatommal, 1-4 széna-

- tomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituálva lehetnek,
- R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, legfeljebb 10 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy alkenilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, benzilcsoport, bifenil-metil-csoport vagy trifenil-metil-csoport, amelyek a magban adott esetben egy-három fluor-, klór- vagy brómatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituálva lehetnek, -P(O)<sub>2</sub>-OL, -S(O)<sub>2</sub>-OL vagy -CO-L képletű csoport, ahol
- L jelentése a fenti,
- R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, -OT, -ST, -NHT, -O-CO-T, -S-CO-T, -NH-CO-T, -O-P(O)(OL)-OT, -O-S(O)<sub>2</sub>-OT vagy -T általános képletű csoport, ahol
- T jelentése valamely L jelentésében megadott csoport vagy szabad vegyérték, ahol a G1 jelentésében álló csoport csak egy szabad vegyértékkel rendelkezik az X hídlemhez történő kapcsolódáshoz, vagy
- R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup>, illetve R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> együtt egy karbonilcsoport oxigénatomját jelenti,
- X jelentése közvetlen kötés vagy (III) általános képletű csoport, ahol
- A és B jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilén-

láncc, amely adott esetben oxigénatomot vagy kénatomot tartalmazhat,

$L^1, L^2, L^3$  jelentése azonos vagy különböző, és lehet valamely  $L$  jelentésében megadott csoport,

$q$  értéke 0-5,

$r$  értéke 0 vagy 1,

$s$  értéke 0 vagy 1,

$t$  értéke 0 vagy 1,

$G_2$  jelentése (IV) általános képletű csoport, ahol

$Z$  jelentése az  $X$  hídelemhez kapcsolódó szabad vegyérték vagy valamely  $Y$  jelentésében megadott csoport,

$R^6$  jelentése  $X$  hídelemhez kapcsolódó szabad vegyérték vagy valamely  $R^1$  jelentésében megadott csoport,

$R^7-R^{10}$  jelentése valamely  $R^2-R^5$  jelentésében megadott csoport, ahol  $G_2$  összesen egy szabad vegyértékkel rendelkezik az  $X$  hídelemhez történő kapcsolódáshoz.

A találmány szerinti vegyületek nagy affinitást mutatnak a vékonybél specifikus epesav-transzport rendszereivel, és a koncentrációtól függően kompetitív módon gátolják az epesav felszívódását.

Emellett, a találmány szerinti vegyületek önmagukban nem szívódnak fel, és így nem jutnak be a vérkeringésbe.

Ilymódon az epesavak enterohepatitikus körfolyamata specifikus módon és hatékonyan megszakítható.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazása lehetővé

teszi az enterohepatitikus körfolyamatban található epesav mennyiségének csökkentését, amelynek következménye a szérumban a koleszterinszintjének süllyedése. Az alkalmazás során vitaminhiányra ugyanugy nem kell számítani, mint más gyógyszerhatóanyagok felszívódásának befolyásolására, vagy a bélflórára gyakorolt negatív hatásra. Emellett nem figyelhető meg a polimereknél jelentkező mellékhatások, így székrekedés vagy zsírszéklet, vagyis a zsírok lebontását negatív módon nem befolyásoljuk. A vékonybél specifikus epesav-transzport rendszerével szemben mutatott nagy affinitás miatt a napi dózis alacsony, ezért a hatóanyag a beteg vagy az orvos szempontjából kedvezően alkalmazható.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

G<sup>1</sup> jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

Y jelentése hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxilcsoport, -NHCH<sub>2</sub>COOH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>COOH vagy -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H vagy -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H képletű csoport,

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, bifenilmetilcsoport, formilcsoport vagy acetyl-csoport,

R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, -OT, -NHT, -O-CO-T, -NH-CO-T vagy -T általános képletű csoport, ahol

T jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

vagy az X hídelemhez kapcsolódó szabad vegyérték,

ahol a G1 összesen egy szabad vegyértékkel rendelkezik az X hídelemhez történő kapcsoláshoz, vagy

$R^2$  és  $R^3$ , illetve  $R^4$  és  $R^5$  együtt egy karbonilcsoport oxigénatomját jelenti,

X jelentése közvetlen kötés,  $-NH-$ ,  $-CH_2CH_2NH-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH-$  vagy  $-(CH_2)_n-NH-CO-(CH_2)_m-CO-NH-(CH_2)_o-$  képletű csoport, ahol

n értéke 2 vagy 3,

m értéke 1-4,

o értéke 2 vagy 3,

G2 jelentése (IV) általános képletű csoport, ahol

Z jelentése az X hídelemhez kapcsolódó szabad vegyérték vagy valamely Y jelentésében megadott csoport,

$R^6$  jelentése X hídelemhez kapcsolódó szabad vegyérték vagy valamely  $R^1$  jelentésében megadott csoport,

$R^7-R^{10}$  jelentése valamely  $R^2-R^5$  jelentésében megadott csoport, ahol G2 összesen egy vegyértékkel rendelkezik az X hídelemhez történő kapcsoláshoz.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha

- a) X = egyszeres kötés esetben a G1 és G2 megfelelő formáit önmagában ismert módon reagáltatjuk, vagy
- b) X = hídelem esetben



- a) G1-X reakcióképes formáját G2-vel, illetve
- b) G2-X reakcióképes formáját G1-gyel  
reagáltatjuk önmagában ismert módon, vagy
- c) G1-X1 képletű vegyületet X2-G2 képletű vegyülettel  
reagáltatunk, ahol X1 és X2 kovalens kötés kialakításával X-et képez, előnyösen kondenzációs vagy szubsztitúciós reakcióval.

Az eljárás megvalósítása során az alábbiak szerint járunk el:

**a) X jelentése egyszeres kötés**

A G1 epesavat szabad formában vagy védett formában alkalmazzuk. A G2-vel történő összekapcsolás után, amely szintén szabad vagy védett formában fordulhat elő, lehasítjuk az adott esetben előforduló védőcsoportot, és kivánt esetben a C-24 karboxilcsoportot valamely más származékká alakítjuk. Az alkoholcsoport védőcsoportjaként alkalmazható például formilcsoport, acetyl-csoport, tetrahydro-piranyl-csoport vagy terc-butyl-dimethyl-silyl-csoport. A C-24 karboxilcsoport védőcsoportjaként alkalmazhatók például alkyl-észterek vagy benzil-észterek, például orto-észter.

Az epesav előnyösen a 3-as pozícióban vagy a 7-es pozícióban reagál a karbonsav aktív formájával, így sav-kloriddal vagy vegyes anhidriddel bázis, például trialkyl-amin, piridin vagy nátrium-hidroxid jelenlétében szobahőmérsékleten megfelelő oldószerben, így tetrahydrofuranban, metilén-kloridban, etyl-acetátban, dimethyl-formamidban (DMF)

vagy dimetoxi-etánban (DME). A különböző izomerek elválaszthatók például kromatografálással.

A megfelelő védőcsoport alkalmazásával a reakció szelektív módon megvalósítható.

Analóg módon, a megfelelő amino-epesav-származékok amiddá alakíthatók. Ez a reakció is megvalósítható védett vagy szabad epesavval.

Analóg módon más találmány szerinti vegyületek is összekapcsolhatók.

**b) X jelentése hídelem**

Az a) pontban ismertetett eljárás felhasználható a G1-X és G2, illetve G1 és X-G2 összekapcsolására is. Ennek során az epesav részt előnyösen védett vagy szabad formában alkalmazzuk.

A G1 epesavat előnyösen reakcióképes formában reagáltatjuk az X-G2 rész reakcióképes származékával. Az összekapcsolás után eltávolítjuk az adott esetben jelenlévő védőcsoportokat és a C-24 karboxilcsoportot kívánt esetben más származékká alakítjuk.

A reakcióképes G1-X és X-G2 epesav építőelemek előállítását az A reakcióvázlat mutatja be, ahol R jelentése hidrogénatom, formilcsoport vagy acetyl csoport R' jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport és R" jelentése formilcsoport vagy acetyl csoport, n értéke 2 vagy 3.

A 3 helyzetben védett (V) általános képletű vegyületet

allil-bromiddal és Hünig-bázissal vagy trietilaminnal reagáltatjuk. Ha az (V) általános képletű vegyület egy hidroxilcsoportot tartalmaz, akkor az alkilezés egyértelmű, két szabad hidroxilcsoport esetében közel azonos arányban következik be monoalkilezés a 7 és 12 pozícióban, és csak nyomokban keletkezik kétszeresen alkilezett termék. A 3 helyzetű védőcsoport eltávolítható például nátrium-metiláttal vagy a további reakciókhoz megtartható. A (VI) és (VII) általános képletű monoalkilezett vegyületek ózonnal vagy  $\text{OsO}_4/\text{NaJO}_4$  eleggyel (VIII) és (IX) általános képletű aldehiddé alakíthatók. Ebből egyszerű redukcióval, például nátrium-bórhidriddel kapjuk a (X) és (XI) általános képletű 7- és 12-hidroxi-etil-vegyületet. A (VI) és (VII) általános képletű allil-vegyületből hidrobórozással a megfelelő (XII) és (XIII) általános képletű 7-, illetve 12-hidroxi-propil-származékot kapjuk. A (X)-(XIII) általános képletű hidroxil-alkil-vegyületekből ismert reakcióssal (a primer hidroxilcsoport metán-szulfonsav-klorid/piridin eleggyel végzett mezilezése, nátrium-nitrittel dimetil-formamidban végzett azid kicserélés, az azidcsoport katalitikus hidrogénezéssel történő redukciója) (XIV) és (XV) általános képletű amino-alkil-származékot kapunk. Az aminocsoport borostyánkősav-anhidriddel végzett reakciójával (XVI) és (XVII) általános képletű epe-sav építőelemeket kapunk. További megfelelő epe-sav építőelemeket ismertet az EP 0 489 423 számú irat.

A találmány kiterjed az új vegyületek gyógyszerként történő alkalmazására. Ehhez az (I) általános képletű

vegyületeket farmakológiailag alkalmazható szerves oldószerben, így egy- vagy többértékű alkoholban, például etanolban vagy glicerinben, triacetinban, olajban, így napraforgóolajban vagy csukamájolajban, éterben, így di-etilén-glikol-dimetil-éterben vagy poliéterben, így poli-etilén-glikolban oldjuk vagy szuszpendáljuk adott esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyag, így polimer hordozó, például polivinil-pirrolidon, vagy keményítő, ciklodextrin vagy poliszacharid jelenlétében. Az új hatóanyagok kívánt esetben más gyógyszer hatóanyagokkal kombinálhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek különböző formákban adagolhatók, példaként említhetők az orálisan adagolható tabletta, kapszula vagy folyadék. A napi dózis a kezelt beteg testtömegétől és általános egészségügyi állapotától függ, értéke általában 3-5000 mg, előnyösen 10-1000 mg.

Az új hatóanyagok farmakológiai tulajdonságuk alapján elsősorban hipolipidémikaként használhatók. A találmány ezért kiterjed az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, amelyek elsősorban a koleszterinszintet csökkentik.

Az új vegyületek biológiai hatását a  $^3\text{H}$ -taurokolát felvétel gátlásának mérésével mutatjuk be, amit a nyúl ileum kefeszegély membránhólyagon mérünk. A vizsgálatot az alábbiak szerint végezzük.

### 1. Kefeszegély membrán hólyag preparálása nyúl ileumból

A kefeszegély membrán hólyagot a vékonybél belsejtjeiből állítjuk elő az úgynevezett  $Mg^{2+}$  kicsapásos módszerrel. 2-2,5 kg testtömegű hím új-zélandi nyulakat 2,5 mg tetrakain HCl, 100 T 61 tartalmú és 25 mg mebezónium-jodid tartalmú 0,5 ml térfogatú vizes oldat intravénás befecskendezésével megölünk. A vékonybelet eltávolítjuk, és jéghideg fiziológias konyhasó oldattal átöblítjük. A vékonybél terminális 7/10-ed részét (az orális rektális irányból mérve), vagyis a terminális ileumnak az aktív nátriumionfüggő epesav-transzport rendszert tartalmazó részét használjuk a kefeszegély membrán hólyag kipreparálásához. A bélt műanyag zacskókban nitrogén atmoszférában  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten fagyasztva tároljuk. A membrán hólyag kipreparálásához a fagyasztott bélszakaszt  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékletű vízfürdőben felolvasztjuk. A nyálkahártyát lekaparjuk, és 60 ml jéghideg puffer elegyben (12 mmól/l trisz-HCl, pH = 7,1, 300 mmól/l mannit, 5 mmól/l EGTA, 10 mg/l fenil-metil-szulfonil-fluorid, 1 mg/l szójabab tripszin inhibitor [32 egység/mg], 0,5 mg/l marhatüdő tripszin inhibitor [193 egység/mg] és 5 mg/l bacitracin) szuszpendáljuk. 300 ml jéghideg desztillált vízzel hígítjuk, majd Ultraturrax (18-pálcás, IKA Werk Staufen, Németország) 3 percen keresztül 75 %-os teljesítménnyel jeges hűtés közben homogenizáljuk. Ezután hozzáadunk 3 ml 1 mól/magnézium-klorid oldatot (végső koncentráció 10 mmól/l), majd pontosan 1 percen keresztül  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten állni hagyjuk. A mag-



néziunion hozzáadás hatására a sejtmembrán aggregálódik, és a kefeszegély membrán kivételével kicsapódik. 15 percen keresztül 3000 g értéken (5000 fordulat/perc, SS-34-rotor) centrifugáljuk, majd a csapadékot eldobjuk, és a kefeszegély membránt tartalmazó felüluszót 30 percen keresztül 267 000 g értéken (15 000 fordulat/perc SS-34-rotor) centrifugáljuk. A felüluszót eldobjuk, a csapadékot 60 ml 12 mmól/l trisz-HCl puffer (pH = 7,1), 60 mmól/l mannit és 50 mmól/l EGTA eleggyel hígítjuk és Potter Elvehem homogenizátorban (Braun, Melsungen, 900 fordulat/perc, 10 löket) homogenizáljuk. Ezután hozzáadunk 0,1 ml 1 mól/l magnézium-klorid oldatot, 15 percen keresztül 0 °C hőmérsékleten inkubáljuk, és 15 percen keresztül 3000 g értéken centrifugáljuk. A felülúszót további 30 percen keresztül 46000 g értéken (15000 fordulat/perc, SS-34-rotor) centrifugáljuk. A csapadékot 30 ml 10 mmól/l trisz/hepes puffer (pH = 7,4) és 300 mmól/l mannit elegyben felvesszük, és Potter Elvehem homogenizátorban (1000 fordulat/perc, 20 löket) homogenizáljuk. Ezután 30 percen keresztül 48000 g értéken (20000 fordulat/perc, SS-34-rotor) centrifugáljuk, a csapadékot 0,5-2 ml trisz/hepes puffer (pH = 7,4) és 280 mmól/l mannit elegyben (végkoncentráció 20 mg/ml) felvesszük, és egy 27-es tüvel ellátott turberkulin fecskendővel szuszpendáljuk. A kapott hólyagokat vagy közvetlenül előállítás után felhasználjuk a transzport vizsgálatokhoz, vagy 4 mg-os porciókban folyékony nitrogénben -196 °C hőmérsékleten tároljuk.

**2. A nátriumiontól függő  $^3\text{H}$ -taurokolát felvétel  
gátlása kefeszegély membrán hólyagban**

A szubsztrátumnak a fent leírt kefeszegély membrán hólyagban történő felvételét az úgynevezett membrán filtrációs technikával határozzuk meg. 10  $\mu\text{l}$  hólyag szuszpenziót (100  $\mu\text{g}$  fehérje) csepp formájában egy polisztirol inkubációs csövecske (11x70 mm) falára pipettázunk, ahol a cső a megfelelő ligandummal ellátott inkubációs közeget (90  $\mu\text{l}$ ) tartalmazza. Az inkubációs közeg összetétele 0,75  $\mu\text{l}$  = 0,75  $\mu\text{Ci}$   $^3\text{H}(\text{G})$ -taurokolát (specifikus aktivitás 2,1 Ci/mmól), 0,5  $\mu\text{l}$  10 mmól/l taurokolát, 8,75  $\mu\text{l}$  nátrium-transzport puffer (10 mmól/l trisz/hepes, pH = 7,4, 100 mmól/l mannit és 100 mmól/l NaCl, rövidítve Na-T-P), illetve 8,75  $\mu\text{l}$  kálium-transzport puffer (10 mmól/l trisz/hepes, pH = 7,4, 100 mmól/l mannit és 100 mmól/l KCl, rövidítve K-T-P) és 80  $\mu\text{l}$  megfelelő inhibitor oldat, amit a kísérlettől függően Na-T pufferben vagy K-T pufferben oldunk. Az inkubációs közeget polivinilidén-fluorid membrán szűrőn (SYHV LO 4NS, 0,45  $\mu\text{m}$ , 4 mm átmérő, Millipore, Eschborn, Németország) szűrjük. A hólyagot az inkubációs eleggyel összekeverve indítjuk a transzport folyamatot. A taurokolát koncentrációja az inkubációs elegyben 50  $\mu\text{mol/l}$ . A kívánt inkubációs idő (általában 1 perc) után a transzportot 1 ml jéghideg leállító oldat (10 mmól/l trisz/hepes, pH = 7,4) és 150 mmól/l KCl hozzáadásával megállítjuk. A kapott elegyet azonnal 25-35 mbar vakuumban cellulóz-nitrát membránszűrőn (ME 25, 0,45

$\mu\text{m}$ , 25 mm átmérő, Schleicher és Schuell, Dassell, Németország) szűrjük. A szűrőt 5 ml jéghideg leállító oldattal mossuk.

A radioaktív jelölésű taurokolát felvételének méréséhez a membránszűrőt 4 ml szcintillátor Quickszint 361 elegyben (Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt, Németország) oldjuk, és a radioaktivitást folyadékszscintillációs módon TriCarb 2500 mérőeszközzel (Canberra Packard GmbH, Frankfurt, Németország) mérjük. A mért értéket a standard próbával felvett kalibrációs görbe és a kemilumineszcencia adott esetben történő korekciója után dpm értékben (dekompozíció/perc) adjuk meg.

A kontroll értéket Na-T-P és K-T-P jelenlétében határozzuk meg. Az Na-T-P és K-T-P jelenlétében mért felvétel különbsége adja a nátriumiontól függő transzport részét. Az  $\text{IC}_{50}$  érték azt az inhibitor koncentrációt jelöli, ami a nátriumiontól függő transzport részt a kontrollhoz viszonyítva 50 %-os mértékben gátolja.

A 11. táblázatban megadott farmakológiai adatok a találmány szerinti vegyületek és a terminális vékonybél intesztinális epesav transzport rendszerének kölcsönhatását mutatja. A táblázatban az összehasonlító anyagként alkalmazott taurokenodezoxikolát (TCDC) és a vizsgált hatóanyag esetében mért  $\text{IC}_{50}$  és  $\text{IC}_{50\text{Na}}$  értékek hányadosát adjuk meg.

11. táblázat

Hatóanyag	IC <sub>50</sub> -TCDC (μmól)	IC <sub>50Na</sub> -TCDC (μmól)
példaszáma	IC <sub>50</sub> -anyag (μmól)	IC <sub>50Na</sub> -anyag (μmól)
20.	0,00	0,12
26.	0,00	0,29
27.	0,64	0,44
28.	0,54	0,43
29.	0,23	0,17
30.	0,93	0,85
32.	1,00	0,80
39.	0,92	1,05
40.	0,54	0,52
43.	1,18	0,96
47.	0,35	0,26
48.	0,75	0,71

1. és 2. példa

(1. reakcióvázlat)

150 g (0,32 mól) 3-acetil-kólsav-metil-észter, 500 ml dimetil-formamid, 125 ml N-etil-diizopropil-amin és 70 ml allil-bromid elegyét 16 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ennek során kétóránként 25 ml allil-bromidot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet ezután forgó vákuumbepárlóban bepároljuk, a maradékot víz/metilén-klorid elegyben megosztjuk, a szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és Kiesel-gélen (70-200 μm) etil-ace-

tát/ciklohexán 1:2 eleggyel eluálva kromatografáljuk. A megfelelő frakciókat forgó vákuumbepárlóban bepárolva 92,2 g 7-/12-allil elegyet ((1) és (2) képletű vegyület kapunk. Az elegyet n-heptánban végzett frakcionált kristályosítással szétválasztható.

$C_{30}H_{48}O_6$  (504) MS: 511 (M + Li<sup>+</sup>)

### 3. példa

(3. reakcióvázlat)

50 g (0,1 mól) (1) képletű vegyület, 250 ml dietil-éter és 250 ml víz elegyét intenzíven kevertetjük. Hozzáadunk 503 g (0,002 mól) ozmium-tetroxidot, 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 1 óra alatt részletekben 53 g (0,25 mól) nátrium-perjodátot adagolunk az elegyhez. 8 órán keresztül intenzíven kevertetjük, majd az éteres fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és forgó vákuumbepárlóban bepároljuk. Így 47 g (3) képletű nyers-terméket kapunk, amely további tisztítás nélkül felhasználható.

$C_{29}H_{48}O_7$  (506) MS: 513 (M + Li<sup>+</sup>).

### 4. példa

(4. reakcióvázlat)

47 g (0,093 mól) (3) képletű vegyület 250 ml metanolban felvett elegyéhez 0 °C hőmérsékleten részletekben 4,2 g

(0,11 mól) nátrium-bórhidridet adagolunk. Az elegyet 2 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten tartjuk, majd telített ammónium-klorid oldatra öntjük. Etil-acetáttal háromszor extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot Kiesel-gélen (35-70  $\mu\text{m}$ ) etil-acetát/ciklohexán 1,5:1 eleggyel eluálva kromatografáljuk, a terméket tartalmazó frakciókat forgó vákuumbepárlóban bepároljuk, és a maradékot diizopropil-éterből kristályosítjuk. Így 25 g (4) képletű vegyületet kapunk.

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_7$  (508)

MS: 515 (M +  $\text{Li}^+$ )

### 5. példa

(5. reakcióvázlat)

10 g (0,02 mól) (1) képletű vegyület 250 ml tetrahidrofuránban felvett oldatához szobahőmérsékleten 40 ml (0,04 mól) 1 mól/l koncentrációjú borán-tetrahidrofurán komplexet csepegtetünk. Az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd egymás után 25 ml vizet, 25 ml 2n nátrium-hidroxid oldatot és 25 ml 35 tömeg%-os hidrogén-peroxid oldatot csepegtetünk hozzá. További 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vízre öntjük, dietil-éterrel háromszor extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és forgó vákuumbepárlóban bepároljuk. Így 8,5 g (5) képletű vegyületet kapunk, amely további tisztítás nélkül felhasználható.

$C_{30}H_{50}O_7$  (522)

MS: 529 (M + Li<sup>+</sup>)

6. példa

(6. reakcióvázlat)

10 g (0,02 mól) (4) képletű vegyület 100 ml piridinben felvett oldatához 0 °C hőmérsékleten 1,7 ml (0,022 mól) metán-szulfonsav-kloridot csepegtetünk, és az elegyet 30 percen keresztül 0 °C hőmérsékleten és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután vízre öntjük, etil-acetáttal háromszor extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és forgó vákuumbepárlóban bepároljuk. A maradékot 100 ml dimetil-formamidban oldjuk, 1,4 g (0,022 mól) nátrium-aziddal elegyítjük, és 2 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vízre öntjük, és a fent leírt módon feldolgozzuk. A maradékot 100 ml metanolban oldjuk, 100 mg 10 % palládium/szén katalizátorral elegyítjük, és 2 órán keresztül légköri nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet forgó vákuumbepárlóban bepároljuk. A maradékot Kieselgelen (70-200  $\mu$ m) etil-acetát/MeOH/Et<sub>3</sub>N 10:1:1 eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 7,3 g (6) képletű vegyületet kapunk.

$C_{29}H_{49}NO_6$  (507)

MS: 514 (M + Li<sup>+</sup>).

7. példa

(7. reakcióvázlat)

500 mg (0,001 mól) amino-vegyülethez 20 ml tetrahydrofuránt és 4 ml trietilamint adunk, és az elegyhez szobahőmérsékleten 98,6 mg (0,001 mól) borostyánkősav-anhidridet adagolunk. Egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertjük, majd 25 tömeg%-os nátrium-dihidrogén-foszfát oldatra öntjük. Etil-acetáttal háromszor extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és forgó vákuumbepárlóban bepároljuk. Így 580 mg (7) képletű vegyületet kapunk, amely további tisztítás nélkül felhasználható.

$C_{33}H_{53}NO_9$  (607)                      MS: 614 (M + Li<sup>+</sup>)

A 3-7. példával analóg módon állítjuk elő a 8-12. példa szerinti vegyületeket.

8-12. példa

**(Ia) általános képletű vegyületek előállítása**

Példaszám	R <sup>11</sup>	MS
8.	-CH <sub>2</sub> CHO	513 (M + Li <sup>+</sup> )
9.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	515 (M + Li <sup>+</sup> )
10.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	529 (M + Li <sup>+</sup> )
11.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	514 (M + Li <sup>+</sup> )
12.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	614 (M + Li <sup>+</sup> )

13. példa

(13. reakcióvázlat)

300 mg (0,73 mmól) kólsav, 330 mg (0,78 mmól) 7 $\beta$ -amino-3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -kolánsav-metil-észter (Redel. Bull. Soc. Chim. Fr. 877, (1949)), 240 mg (0,97 mmól) EEDQ és 0,25 ml diizopropil-etilamin elegyét 20 ml DMF-ben 4 órán keresztül 90 °C hőmérsékleten kevertetjük. Lehűlés után a reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot Kiesel-gélen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 8:2 eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így (13) képletű vegyületet kapunk.

C<sub>49</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>8</sub> (812) MS: 819 (M + Li<sup>+</sup>)

A két epesav-származék összekapcsolása megvalósítható trietilaminnal is diklór-metánban, vagy diciklohexil-karbodiimiddel, hidroxibenzotriazollal, vagy trietilaminnal tetrahidrofuránban.

A 13. példával analóg módon állíthatók elő az 1. táblázatban felsorolt vegyületek.

1. táblázat

(Ib) képletű vegyületek

Példa	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
14.	$\alpha$ -OH	H	-OH	C <sub>49</sub> H <sub>81</sub> NO <sub>7</sub> (796) 803 (M + Li <sup>+</sup> )
15.	$\beta$ -OH	H	-OH	C <sub>49</sub> H <sub>81</sub> NO <sub>7</sub> (796) 803 (M + Li <sup>+</sup> )
16.	H	H	-OCHO	C <sub>50</sub> H <sub>81</sub> NO <sub>7</sub> (808,5) 809,5 (M + H <sup>+</sup> )

A (7) és (8) képletű vegyületekből a 13. példában leírt módon állíthatók elő a 2. táblázatban felsorolt vegyületek.

2. táblázat

**(Ic) általános képletű vegyületek**

Példa X <sup>3</sup>	R <sup>15</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
17. -NH	H	C <sub>53</sub> H <sub>87</sub> NO <sub>10</sub> (898) 905 (M+Li <sup>+</sup> )
18. -NH	difenil- -metil	C <sub>66</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>10</sub> (1064) 1071 (M+Li <sup>+</sup> )
19. -NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	H	C <sub>60</sub> H <sub>99</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> (1054) 1061 (M+Li <sup>+</sup> )
20. -NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	difenil- -metil	C <sub>73</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> (1220) 1220 (M+Li <sup>+</sup> )

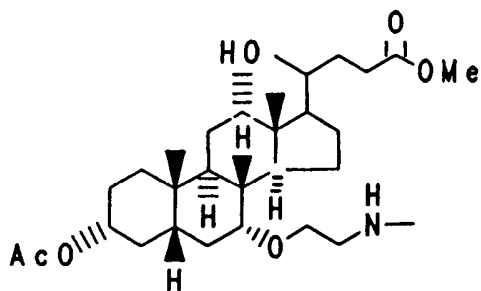
A 13. példával analóg módon állíthatók elő a 3. és 4. táblázatban felsorolt vegyületek.

3. táblázat

(Id) általános képletű vegyületek

Példaszám                      R16                                      MS (FAB, 3-NBA/LiCl)

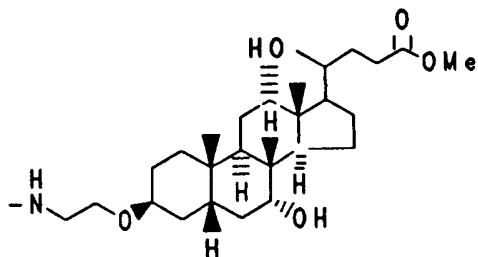
21.



$C_{62}H_{100}N_2O_{14}$  (1097)

1104 (M + Li<sup>+</sup>)

22.



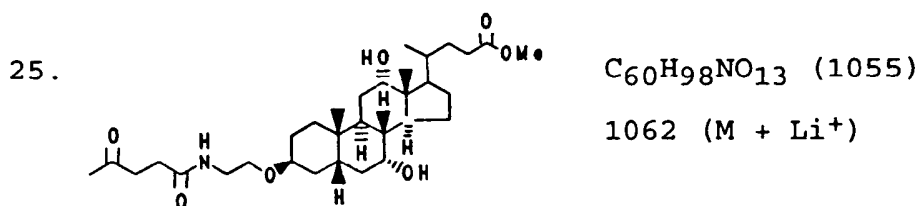
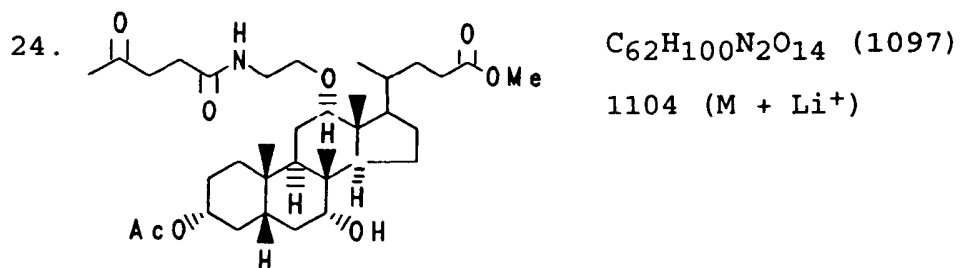
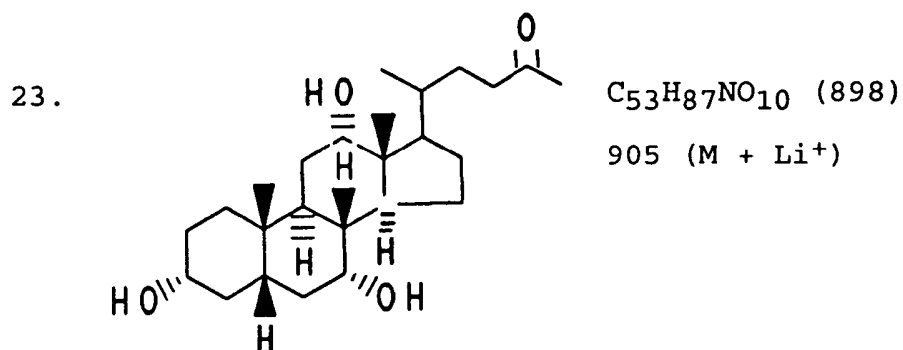
$C_{60}H_{98}N_2O_{13}$  (1055)

1062 (M + Li<sup>+</sup>)

4. táblázat

(Ie) általános képletű vegyületek

Példa R<sup>17</sup> MS (FAB, 3-NBA/LiCl)



26. példa

250 mg (0,31 mmól) (13) képletű vegyületet 20 ml etanolban oldunk, 2 ml 1n nátrium-hidroxid oldattal elegyítjük, és 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A feldolgozáshoz bepároljuk, vízben oldjuk, 2n sósav-oldattal pH = 1-2 értékre állítjuk, és ismét bepároljuk. A maradékot Kiesel-gélen CHCl<sub>3</sub>/MeOH 8:2 eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 220 mg (26) képletű szabad savat kapunk (90 %). MS (FAB, 3-NBA/LiCl) C<sub>48</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>8</sub> (798) 805 (M + Li<sup>+</sup>).

A 26. példával analóg módon állíthatók elő az 5-8. táblázatban felsorolt vegyületek.

5. táblázat

**(If) általános képletű vegyületek**

Példaszám	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	MS
27.	α-OH	H	C <sub>48</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>7</sub> (782) 789 (M + Li <sup>+</sup> )
28.	β-OH	H	C <sub>48</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>7</sub> (782) 789 (M + Li <sup>+</sup> )
29.	H	H	C <sub>48</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>7</sub> (766) 773 (M + Li <sup>+</sup> )

6. táblázat  
**(Ig) általános képletü vegyületek**

Példa X <sup>3</sup>	R <sup>15</sup>	MS
30. -NH	H	C <sub>50</sub> H <sub>85</sub> NO <sub>10</sub> (860) 867 (M+Li <sup>+</sup> )
31. -NH	difenil- -metil	C <sub>63</sub> H <sub>95</sub> NO <sub>10</sub> (1026) 1033 (M+Li <sup>+</sup> )
32. -NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	H	C <sub>57</sub> H <sub>97</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> (1016) 1023 (M+Li <sup>+</sup> )
33. -NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	difenil- -metil	C <sub>70</sub> H <sub>107</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> (1182) 1189 (M+Li <sup>+</sup> )

## 7. táblázat

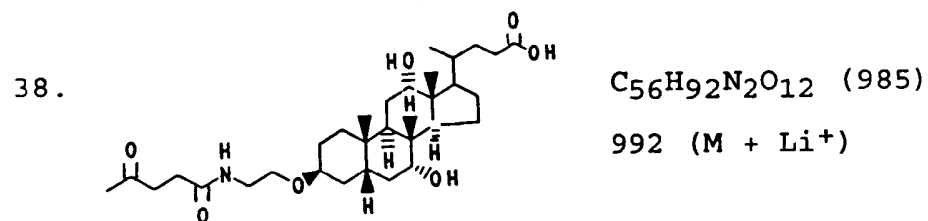
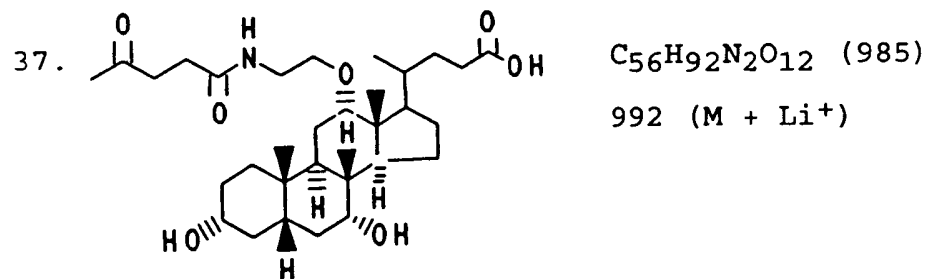
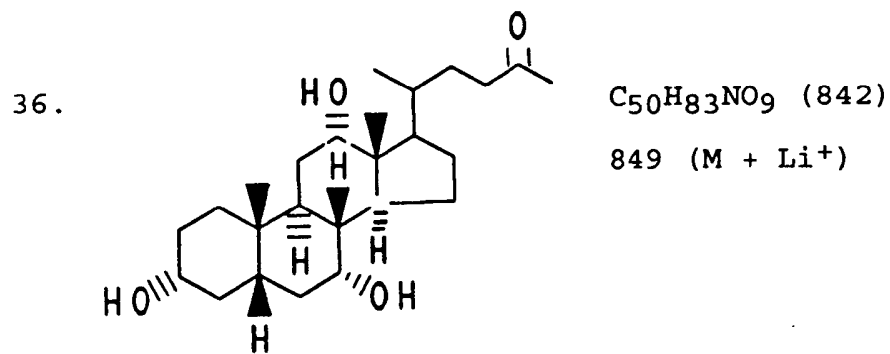
(Ih) általános képletű vegyületek

Példaszám	R <sup>16</sup>	MS
34.		$C_{56}H_{92}N_2O_{12}$ (985) 992 (M + Li <sup>+</sup> )
35.		$C_{58}H_{96}N_2O_{12}$ (985) 992 (M + Li <sup>+</sup> )

8. táblázat

(Ii) általános képletű vegyületek

Példa  $R^{17}$  MS (FAB, 3-NBA/LiCl)



Az EP 0 489 423 számú iratban ismertetett eljárással  
állíthatók elő a következő glicin- és taurin-konjugátumok:

9. táblázat

(Ij) általános képletű vegyületek

Példaszám	R12	R13	MS
39.	$\alpha$ -OH	$\alpha$ -OH	C <sub>50</sub> H <sub>84</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> S (905) 918 (M + 2Li <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> )
40.	$\alpha$ -OH	H	C <sub>50</sub> H <sub>84</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S (889) 890 (M + H <sup>+</sup> )
41.	$\beta$ -OH	H	C <sub>50</sub> H <sub>84</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S (889) 912 (M + Na <sup>+</sup> )
42.	H	H	C <sub>50</sub> H <sub>84</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S (872,5) 895,5 (M + Na <sup>+</sup> )

10. táblázat

(Ik) általános képletű vegyületek

Példa x <sup>3</sup>	R15	MS
43. -NH	H	C <sub>52</sub> H <sub>90</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> S (967) 974 (M+Li <sup>+</sup> )
44. -NH	difenil- -metil	C <sub>65</sub> H <sub>100</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> S (1133) 1140 (M+Li <sup>+</sup> )
45. -NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	H	C <sub>55</sub> H <sub>102</sub> N <sub>4</sub> O <sub>14</sub> S (1123) 1130 (M+Li <sup>+</sup> )
46. -NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	difenil- -metil	C <sub>72</sub> H <sub>102</sub> N <sub>4</sub> O <sub>14</sub> S (1289) 1296 (M+Li <sup>+</sup> )

47. példa

(47) képletű vegyület

MS (FAB, 3-NBA/LiCl)  $C_{60}H_{101}N_3O_{14}S$  (1092) 1099 (M + Li<sup>+</sup>)

48. példa

(48) képletű vegyület

MS (FAB, 3-NBA/LiCl)  $C_{72}H_{110}N_4O_{13}$  (1239) 1246 (M + Li<sup>+</sup>)

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű epesav-származék, a képletben  
 G1 jelentése (II) általános képletű csoport, ahol  
 Y jelentése -OKa képletű csoport, ahol  
 Ka jelentése alkálifémion, alkáliföldfémion  
 vagy kvaterner ammóniumion,  
 -OL, -NHL vagy -NL<sub>2</sub> általános képletű csoport,  
 aminocsoporton keresztül kapcsolódó aminosav  
 vagy amino-szulfonsav, előnyösen -NHCH<sub>2</sub>COOH,  
 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>COOH vagy  
 -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H képletű csoport, valamint  
 ezek 1-4 szénatomos alkil-észterei, alkálifémsói,  
 alkáliföldfémsói vagy kvaterner ammóniumsói,  
 ahol  
 L jelentése hidrogénatom, legfeljebb 10 szén-  
 atomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-  
 csoport vagy alkenilcsoport, 3-8 szénatomos  
 cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy benzil-  
 csoport, amelyek adott esetben egy-három  
 fluor-, klór- vagy brómatommal, 1-4 széna-  
 tomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos  
 alkoxicssoporttal szubsztituálva lehetnek,  
 R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, legfeljebb 10 szénatomos  
 egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy  
 alkenilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,  
 benzilcsoport, bifenil-metil-csoport vagy tri-

fenil-metil-csoport, amelyek a magban adott esetben egy-három fluor-, klór- vagy brómatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituálva lehetnek, -P(O)<sub>2</sub>-OL, -S(O)<sub>2</sub>-OL vagy -CO-L képletű csoport, ahol

L jelentése a fenti,

R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, -OT, -ST, -NHT, -O-CO-T, -S-CO-T, -NH-CO-T, -O-P(O)(OL)-OT, -O-S(O)<sub>2</sub>-OT vagy -T általános képletű csoport, ahol

T jelentése valamely L jelentésében megadott csoport vagy szabad vegyérték,

ahol a G1 jelentésében álló csoport csak egy szabad vegyértékkal rendelkezik az X hídelemhez történő kapcsolódáshoz, vagy

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup>, illetve R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> együtt egy karbonilcsoport oxigénatomját jelenti,

X jelentése közvetlen kötés vagy (III) általános képletű csoport, ahol

A és B jelentése egyenes vagy elágazó láncú alkilénlác, amely adott esetben oxigénatomot vagy kénatomot tartalmazhat,

L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet valamely L jelentésében megadott csoport,

q értéke 0-5,

r értéke 0 vagy 1,

s értéke 0 vagy 1,

t értéke 0 vagy 1,

G<sub>2</sub> jelentése (IV) általános képletű csoport, ahol

Z jelentése az X hídelemhez kapcsolódó szabad vegyérték vagy valamely Y jelentésében megadott csoport,

R<sup>6</sup> jelentése X hídelemhez kapcsolódó szabad vegyérték vagy valamely R<sup>1</sup> jelentésében megadott csoport,

R<sup>7</sup>-R<sup>10</sup> jelentése valamely R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> jelentésében megadott csoport, ahol G<sub>2</sub> összesen egy szabad vegyértékkal rendelkezik az X hídelemhez történő kapcsolódáshoz.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű epesav-származék, a képletben

G<sub>1</sub> jelentése (II) általános képletű csoport, ahol

Y jelentése hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxilcsoport, -NHCH<sub>2</sub>COOH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>COOH vagy -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H vagy -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H képletű csoport,

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, bifenilmetilcsoport, formilcsoport vagy acetyl csoport,

R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, -OT, -NHT, -O-CO-T, -NH-CO-T vagy -T általános képletű csoport, ahol

T jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos e-



gyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,  
vagy az X hídelemhez kapcsolódó szabad  
vegyérték,

ahol a G1 összesen egy szabad vegyértékkel ren-  
delkezik az X hídelemhez történő kapcsoláshoz,  
vagy

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup>, illetve R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> együtt egy karbonilcsoport-  
oxigénatomját jelenti,

X jelentése közvetlen kötés, -NH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-,  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- vagy -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-  
képletű csoport, ahol

n értéke 2 vagy 3,

m értéke 1-4,

o értéke 2 vagy 3,

G2 jelentése (IV) általános képletű csoport, ahol

Z jelentése az X hídelemhez kapcsolódó szabad vegy-  
érték vagy valamely Y jelentésében megadott csc-  
port,

R<sup>6</sup> jelentése X hídelemhez kapcsolódó szabad vegyérték  
vagy valamely R<sup>1</sup> jelentésében megadott csoport,

R<sup>7</sup>-R<sup>10</sup> jelentése valamely R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> jelentésében meg-  
adott csoport, ahol G2 összesen egy vegyértékkel  
rendelkezik az X hídelemhez történő kapcsoláshoz.

3. Eljárás 1. igénypont szerinti (I) általános képletű  
epesav-származék előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

a) X = egyszeres kötés esetben a G1 és G2 megfelelő

formáit önmagában ismert módon reagáltatjuk, vagy

b) X = hídelem esetben

α) G1-X reakcióképes formáját G2-vel, illetve

β) G2-X reakcióképes formáját G1-gyel

reagáltatjuk önmagában ismert módon, vagy

c) G1-X1 képletű vegyületet X2-G2 képletű vegyülettel

reagáltatunk, ahol X1 és X2 kovalens kötés kiala-

kitásával X-et képez, előnyösen kondenzációs vagy

szubsztitúciós reakcióval.

4. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy 1. igénypont szerinti epesav-származékot tartalmaz.

5. Hipolipidémikum, azzal jellemezve, hogy 1. igénypont szerinti epesav-származékot tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti epesav-származék alkalmazása gyógyszerkészítményként.

A meghatalmazott:

DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
10.

Schläfer László

*László*

*M. V. Gy.*

1411/94

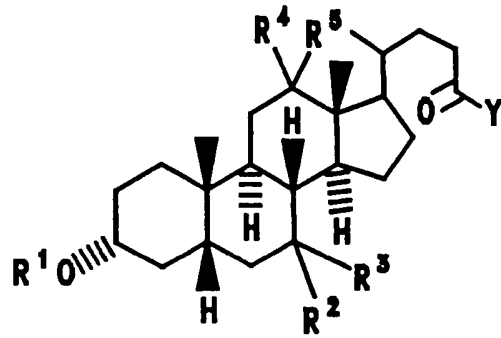
30299

11/1

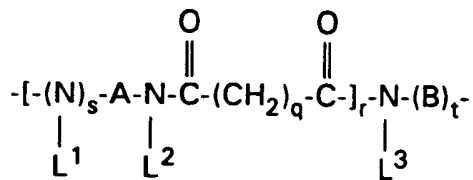
67522

G1 - X - G2

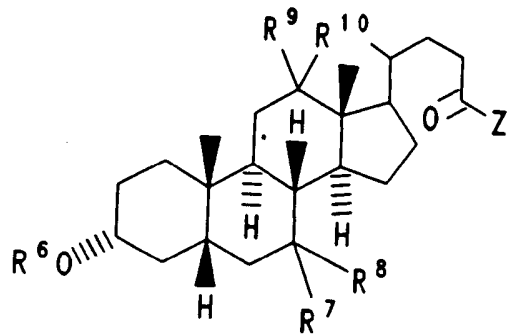
(I)



(II)

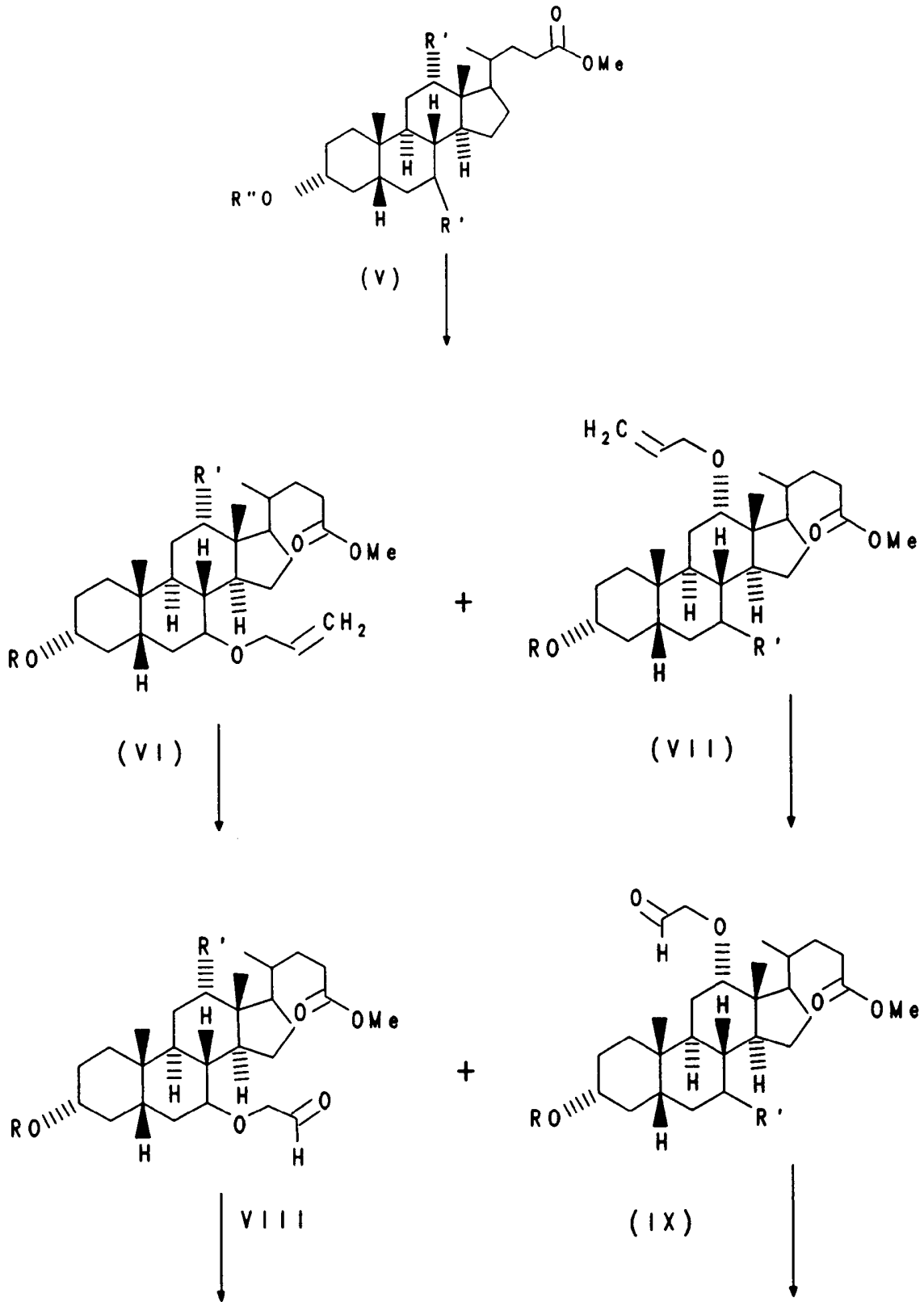


(III)



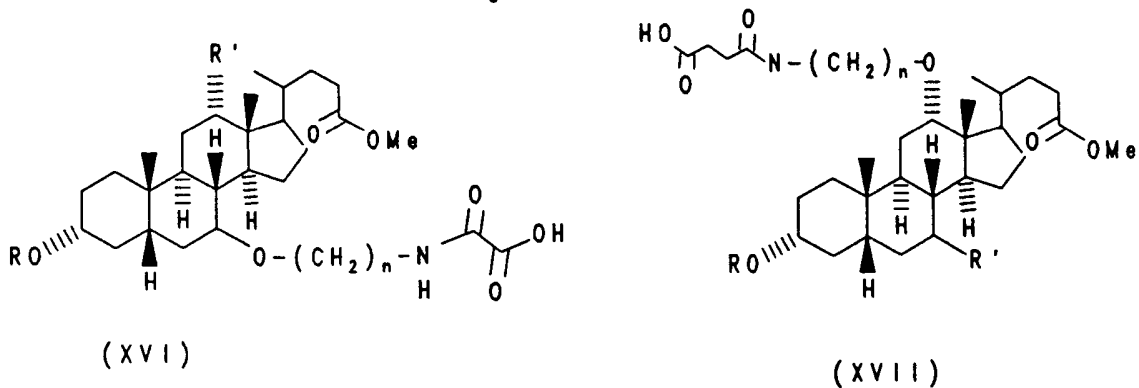
(IV)

A reakcióvázlat

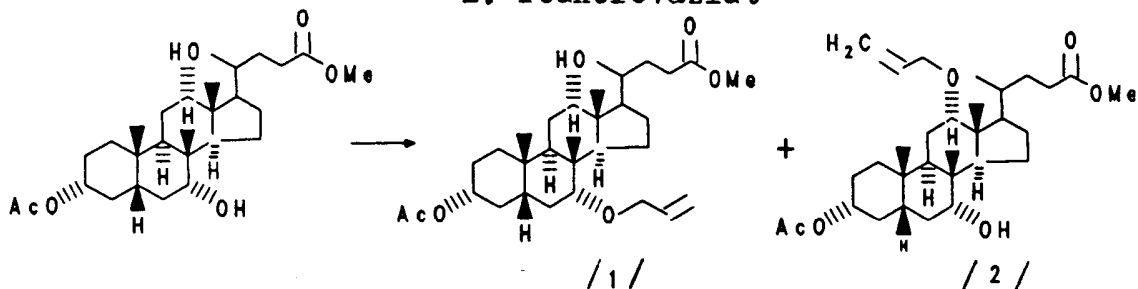




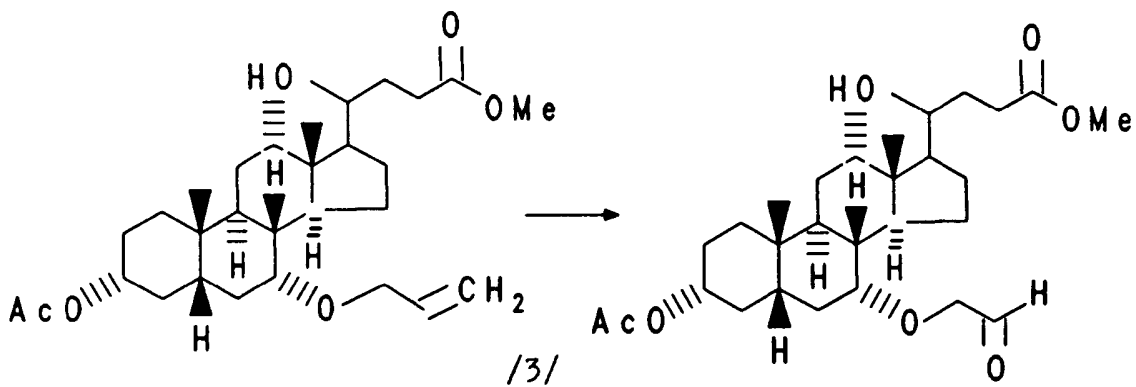
A reakcióvázlat folyt.



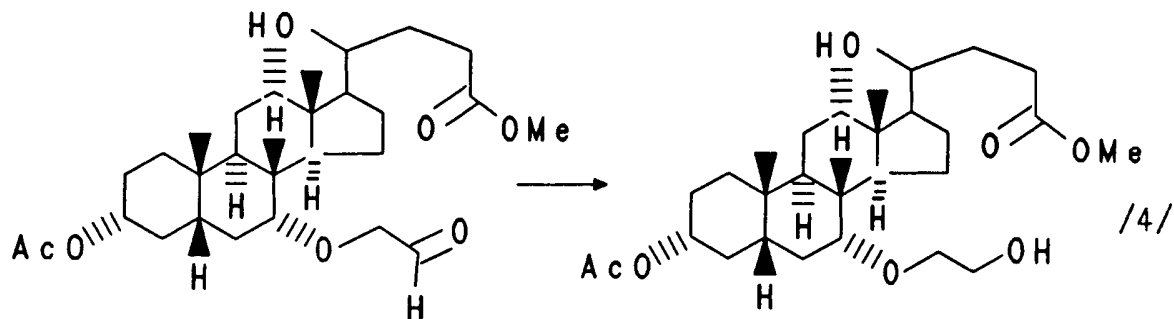
1. reakcióvázlat



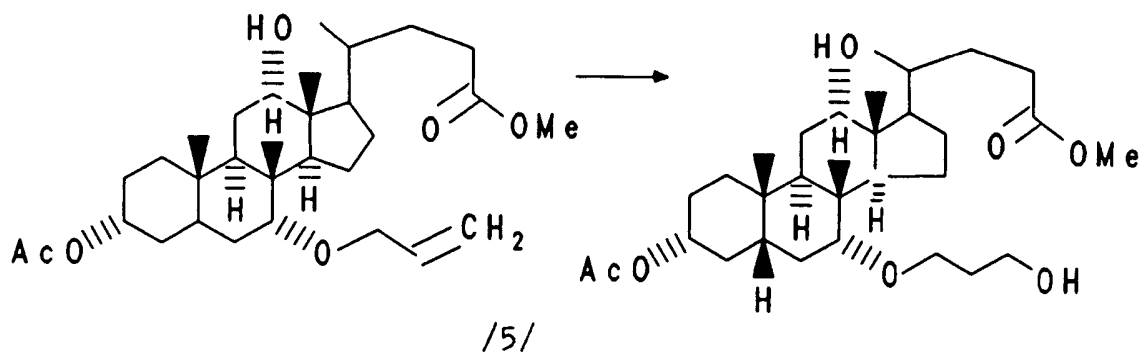
3. reakcióvázlat



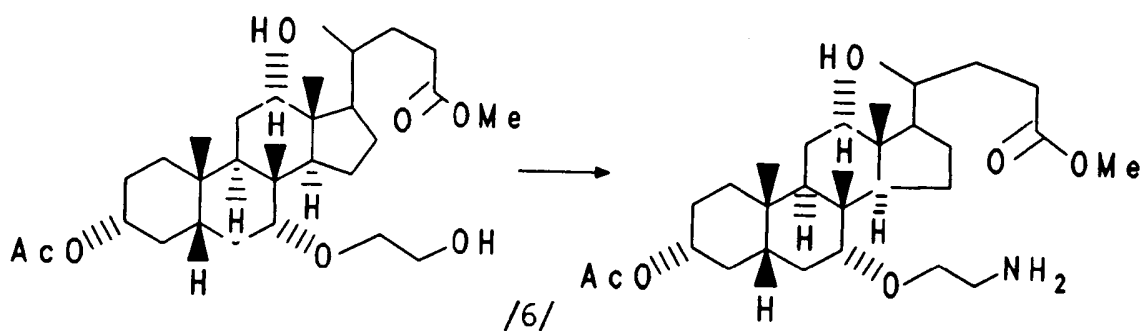
## 4. reakcióvázlat



## 5. reakcióvázlat

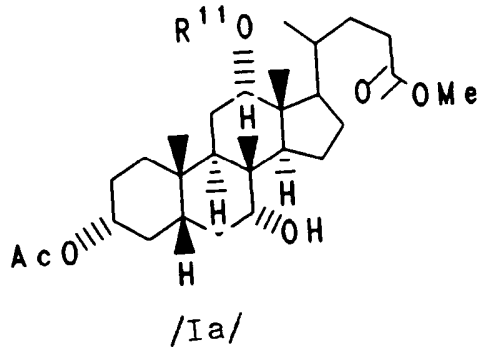
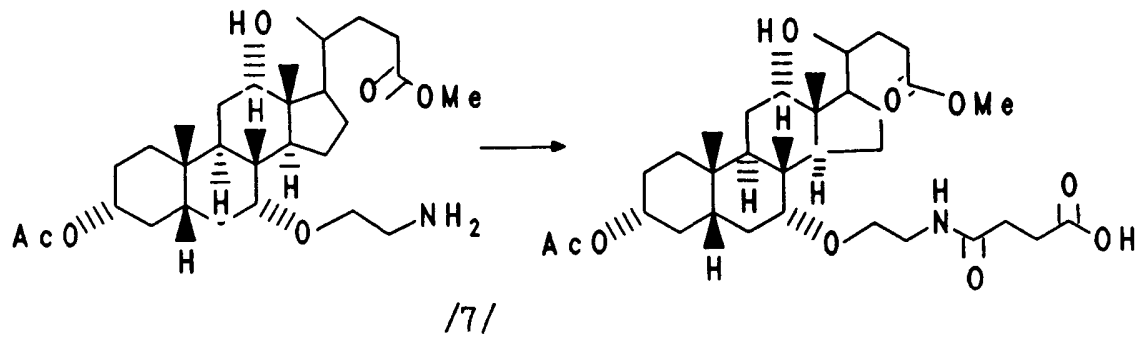


## 6. reakcióvázlat

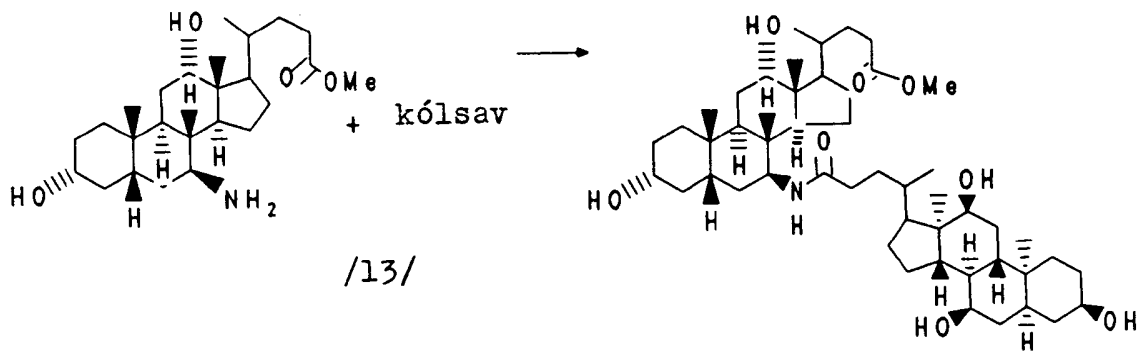


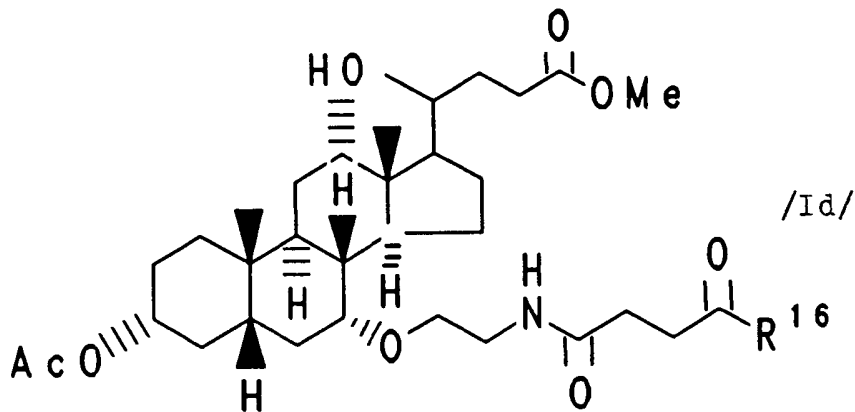
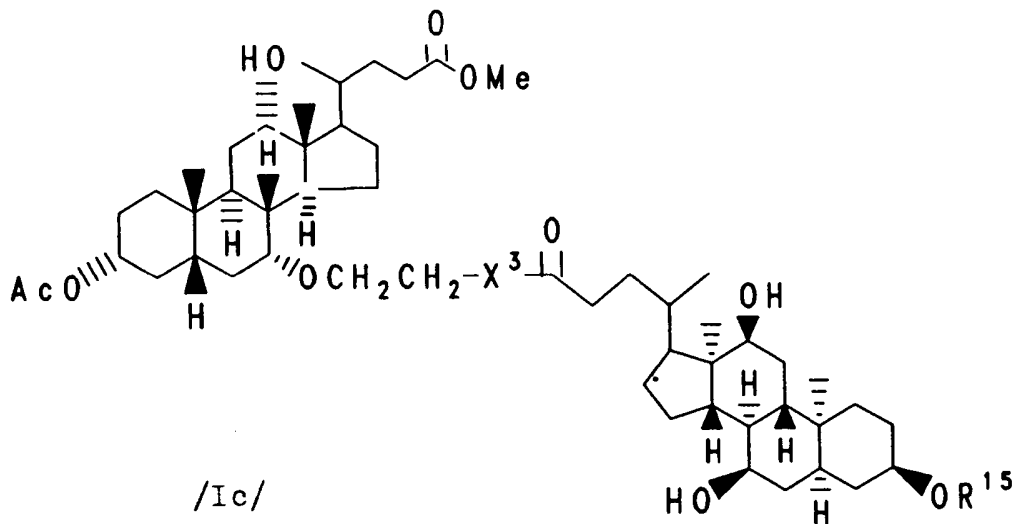
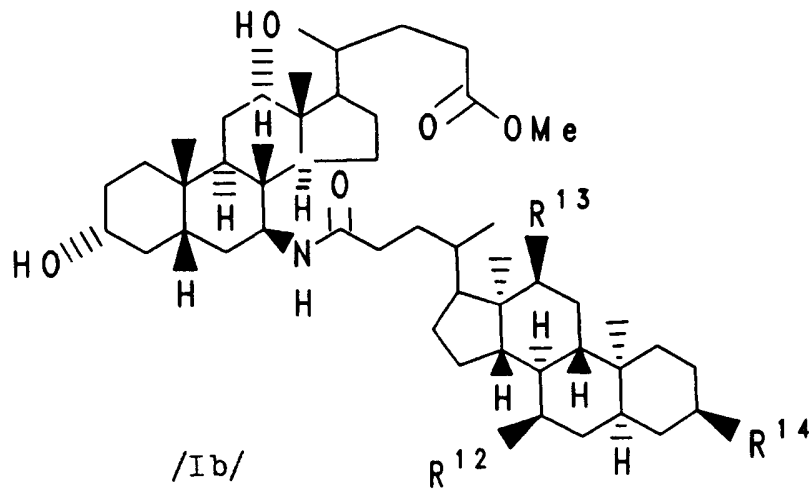
1984. évi XLII. törvény  
a szabadalmi jogról és más iparjogi jogokról

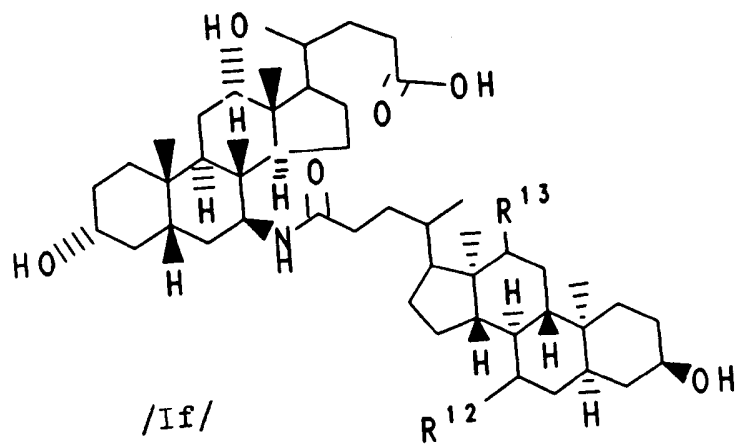
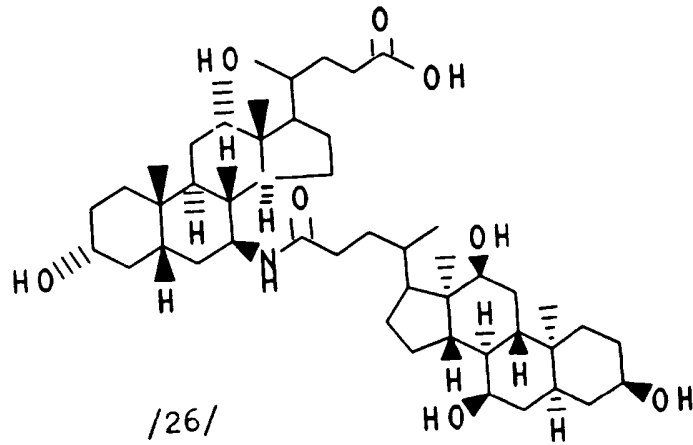
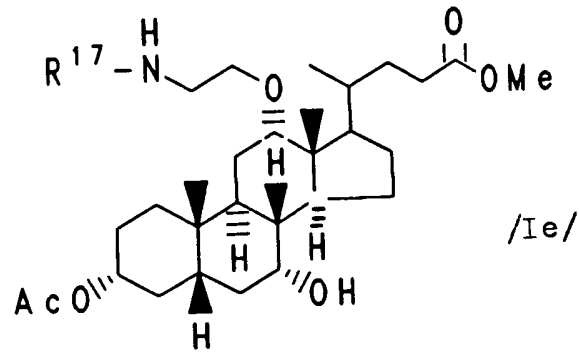
7. reakcióvázlat

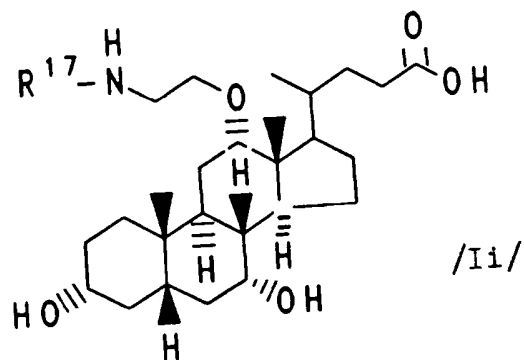
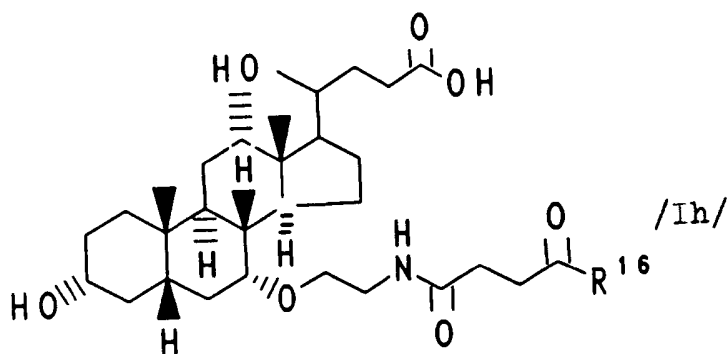
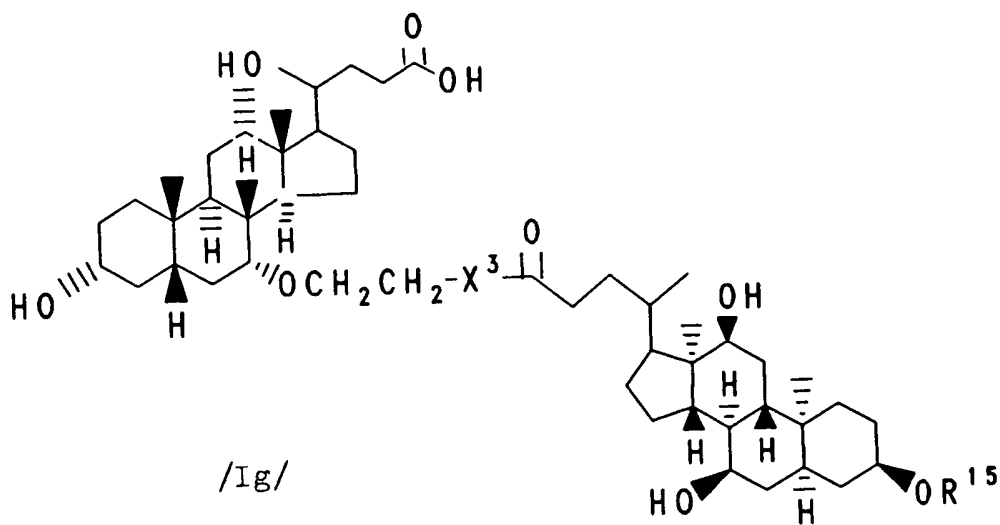


13. reakcióvázlat









19.11/99

30299

11/10

