

P04 2122

Kettős észterek eljárás az előállításukra
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
Kivonat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és azok fizioló-
giailag elviselhető sóira vonatkozik. A képletben

n jelentése 4-től 12-ig terjedő egész szám;

10 R^1 jelentése hidrogénatom, 1-15 szénatomos alkilcsoport vagy
-CHR³-O-CO-R² általános képletű csoport;

15 R^2 jelentése egymástól függetlenül 1-15 szénatomos alkilcso-
port vagy alkoxics csoport, vagy legfeljebb 16 szénatomos arilcsoport,
alkarilcsoport, aralkilcsoport, aril-oxi-csoport, alkaril-oxi-csoport
vagy aralkoxics csoport, vagy R^2 jelentése a hozzá viszonyítva γ hely-
zetben levő R^3 csoporttal együtt 2-5 gerincatomos áthidaló csoport;
és

20 R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben
szubsztituált, adott esetben telítetlen 1-15 szénatomos alkilcsoport,
 R^2 -CO-O- általános képletű csoport, vagy R^3 R^2 -vel együtt egy fen-
tebb meghatározott áthidaló csoportot képez.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók rosacea, hiper-
pigmentáció, keratózis és egyéb dermális betegségek, valamint bak-
teriális, vírusos és gombás fertőzések kezelésére.

A találmány kiterjed a vegyületek előállítására és a vegyületeket
tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

42

felvezető ábra : (I) által. képlet

Kettős észterek, eljárás az előállításukra
és ezek alkalmazása gyógyászati célokra
KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY

5 A találmány bizonyos kettős észter-vegyületekre, azok előál-
lítására és alkalmazására különösen antibiotikumokként helyi, orá-
lis vagy parenterális úton vagy rák kezelésére vonatkozik.

Ismeretes, hogy különböző alkáli-dikarbonsavak a gyógyá-
szatban és a megelőzésben hasznos biológiai tulajdonságokkal ren-
delkeznek. Egyik példája az ilyen dikarbonsavaknak a lineáris
10 alkán- α,ω -dikarbonsav, amelyet azelainsavként ismerünk ($C_9H_{16}O_4$
– nonándikarbonsav vagy heptán-1,7-dikarbonsav). Az azelainsa-
vat orvosilag elsősorban pattanások (akne) kezelésére helyileg al-
kalmazták 20%-os krém alakjában [például Skinoren[®], amelyet a
Schering AG (Berlin, Németország) gyárt].

15 Az azelainsav helyi alkalmazása segít normalizálni a keratin-
képződést és csökkenteni a Propionibacterium acne szaporodását,
vagyis gyulladásgátló és antibiotikus tulajdonságokat is mutat.
Emellett sok antibiotikumtól eltérően nem idéz elő baktériumos
ellenállást.

20 Klinikai tanulmányok azt mutatták, hogy az azelainsav
egyéb jótékony gyógyászati hatásokkal is rendelkezik. Így például
viszonylag hatékony papulopustular rosacea és hiperpigmentáció
kezelésében, antibakteriális szerként Staphylococcus epidermidis
és Staphylococcus aureus ellen, gombaellenes szerként Candida
25 albicans, Candida glabrata, Pityrosporum ovale és egy
Trichophyton-faj ellen, valamint tumorelles szerként vagy cito-
toxicitást növelő anyagként egyéb rákellenes szerek esetén, andro-
genetikus kopaszság kezelésében stb.

30 Az azelainsav azonban viszonylag csekély hatékonyságú az
akne helyi kezelésében (ilyen ok miatt a kereskedelmileg kapható
krémekben a nagyon magas 20%-os koncentrációban van jelen – a
legtöbb dermatológiai krém 5%-nál kevesebb hatóanyagot tartal-
maz), és nem ritka a helyileg kedvezőtlen hatás, például az égető
érzés.

35 Emellett az azelainsav viszonylag gyenge biológiai befoga-
dási és bioeliminációs tulajdonságokat mutat. Így helyi alkalmazás
esetén a dózisonak csak 3,6%-a abszorbeálódik, míg orális adagolás

esetén csupán körülbelül 60% szívódik fel. Emellett a felszívódott azelainsav 60%-a 12 órán belül kiválasztódik a vizeletben.

Így szükség van az azelainsav alkalmazásának megjavult módjaira, különösen olyanokra, amelyek lehetővé tennék a kívánt
5 dózisok és/vagy kezelési idők csökkentését.

Javasolták az azelainsav és egyéb dikarbonsav gyógyszer-
gyületek alkalmazását észtereik alakjában; nincs azonban olyan
beszámoló, amely azt igazolná, hogy ezek előnyös tulajdonságokat
mutatnak. Wilkerson és munkatársai beszámoltak az Arch.
10 Dermatol.-ban [126, 252-253 (1990)], hogy az azelainsav-észterek
nem idézték elő tengeri malac bőrének bepigmentálását.

Most meglepően azt találtuk, hogy az alkándikarbonsavak
kettős észterei megjavult tulajdonságokat mutatnak magának az
alkándikarbonsavnak a tulajdonságaihoz viszonyítva.

15 A kettős észter kifejezést olyan vegyületekre használjuk,
amelyek acil-oxi-metil-oxi-karbonil-csoportot tartalmaznak, és az
ilyen vegyületeket acetál-észterekként is említjük.

Az azelainsav egyik kettős észtere mint hidrogén-peroxid-ak-
tivátor ismert fehéritő kompozíciókban – ez a bisz[1-(acetil-oxi)-
20 -etil]-nonándikarbonsav-észter (lásd a 126 781 sz. és a 122 763 sz.
európai közrebocsátási iratot). Erről a kettős észterről azonban
nem írják, hogy bármilyen gyógyászati hatékonysága lenne.

Ilyen szempontból a találmány C_{6-14} alkán-dikarbonsav-acil-
oxi-metil-észtereket szolgáltat vagy azok fiziológiailag elviselhető
25 sóit vagy észtereit, amelyeket a gyógyászatban gyógyszerekként
vagy megelőző hatóanyagokként lehet használni.

A találmány egy másik szempont szerint 6-14 szénatomos
alkán-dikarbonsav-acil-oxi-metil-észtereket szolgáltat, kivéve a
bisz[1-(acetil-oxi)-etil]-nonán-dikarboxilát-észtert és azok fizioló-
30 giailag elviselhető sóit és észtereit.

Az itt használt „acil” kifejezés olyan csoportot jelent, amely
egy oxo-szubsztituált atomon, előnyösen szénatomon keresztül
kapcsolódik, amilyen például a karbonil-csoporthoz kapcsolódó
csoport. A karbonil-csoporthoz viszonyítva α -helyzetben levő
35 atom előnyösen szénatom, de oxigénatom is lehet; vagyis az „acil-
oxi-metil” kifejezés alkoxi-karbonil-oxi-metil is lehet. A találmány

szerinti vegyületekben az acilcsoport előnyösen 2-16 szénatomot tartalmaz.

A találmány szerint felhasználható alkándikarbonsavak 6-14 szénatomos dikarbonsavak, különösen C_8 - C_{10} dikarbonsavak, különösen C_9 dikarbonsavak. A karboxilcsoportokat összekötő molekulagerinc lehet lineáris, elágazó vagy gyűrűs vagy azok keveréke; különösen előnyös azonban, ha a savak n-alkán- α,ω -dikarbonsavak, vagyis olyan vegyületek, ahol a karboxilcsoportok egy lineáris $(CH_2)_n$ csoport két végén helyezkednek el.

Ezért a találmány szerinti vegyületek egy előnyös csoportja (I) általános képletű – ahol n jelentése 4-től 12-ig terjedő egész szám, előnyösen 6, 7 vagy 8, legelőnyösebben 7;

R^1 jelentése hidrogénatom, előnyösen szubsztituált, előnyösen 1-15 szénatomos telítetlen alkilcsoport vagy előnyösen egy - $CHR^3-O-CO-R^2$ általános képletű csoport;

az R^2 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül adott esetben szubsztituált, adott esetben telítetlen 1-15 szénatomos alkilcsoport vagy alkoxics csoport, vagy a hozzá képest γ helyzetű R^3 csoporttal együtt R^2 jelentése egy 2-5 gerincatomos áthidaló csoport;

és az R^3 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált, adott esetben telítetlen 1-15 szénatomos alkilcsoport, $R^2-CO-O-$ csoport, vagy R^2 -vel együtt egy fentebb meghatározott áthidaló csoportot képeznek – és gyógyászatilag elfogadható sóik.

Az (I) általános képletű vegyületekben R^2 jelentése lehet arilcsoport, aralkilcsoport, alkarilcsoport, aril-oxi-csoport, aralkoxics csoport vagy alkaril-oxi-csoport (különösen aril- vagy aralkilcsoport), amely legfeljebb 16 szénatomot tartalmaz, például fenilcsoport, benzilcsoport stb.

Az (I) általános képletű vegyületek alkilcsoportjai előnyösen 1-7 szénatomos, előnyösebben 1-6 szénatomos elágazó, lineáris vagy gyűrűs alkilcsoportok, amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek például egy vagy több hidroxilcsoporttal, oxocsoporttal, halogénatommal (például fluor- vagy klóratommal), alkoxics csoportokkal (például 1-6 szénatomos alkoxics csoportokkal), acil-oxi-csoportokkal (például 1-6 szénatomos alkanoil-oxi-csoportokkal), tiol-

csoportokkal, aminocsoportokkal, aromás csoportokkal (például 6-10 szénatomos arilcsoportokkal), alkil-tio-csoportokkal (például 1-6 szénatomos alkil-tio-csoportokkal), alkil-amino-csoportokkal (például 1-6 szénatomos alkil-amino- vagy N-(1-6 szénatomos alkil)-1-6 szénatomos alkil-amino-csoportokkal) stb.

Az R^3 csoportok előnyös példáiként említjük a hidrogénatomot, a metil-, etil- és propilcsoportot és az áthidaló csoportokat, különösen a hidrogénatomot és a metilcsoportot. Az R^2 csoportok előnyös példáiként említjük a metil-, etil-, propil-, butilcsoportot (például az n-butil- vagy a t-butil-csoportot), a pentil-, benzil-, metoxi-, etoxi-, propil-oxi-, butoxi-, pentoxi-, benzil-oxi-, fenil- és heptilcsoportot. Az R^1 csoportok előnyös példáiként említjük az 1-10 szénatomos alkilcsoportot (különösen a metil- és az etilcsoportot) és a $CHR^3-O-CO-R^2$ csoportot, különösen az utóbbit.

Az (I) általános képletű vegyületekben különösen előnyös, ha n jelentése 7, 8, 9 vagy 10; R^2 jelentése 2-6 szénatomos alkilcsoport vagy alkoxics csoport vagy fenilcsoport; R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és R^1 jelentése metilcsoport vagy CHR^3OCOR^2 általános képletű csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös példáiként az alábbiakat említjük:

bisz[(acetyl-oxi)-metil]-hexándikarboxilát,
 bisz[(trifluor-acetyl-oxi)-metil]-hexándikarboxilát,
 bisz[(propionil-oxi)-metil]-hexándikarboxilát,
 bisz[(butiril-oxi)- metil]-hexándikarboxilát,
 bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-metil]-hexándikarboxilát,
 bisz[fenil-acetyl-oxi)-metil]-hexándikarboxilát,
 bisz[(sztearoil-oxi)-metil]-hexándikarboxilát,
 bisz[(metoxi-karbonil-oxi)-metil]-hexándikarboxilát,
 bisz[(etoxi-karbonil-oxi)-metil]-hexándikarboxilát,
 bisz[(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-metil]-hexándikarboxilát,
 bisz[1-(acetyl-oxi)-etil]-hexándikarboxilát,
 bisz[1-(trifluor-acetyl-oxi)-etil]-hexándikarboxilát,
 bisz[1-(propionil-oxi)-etil]-hexándikarboxilát,
 bisz[1-(butiril-oxi)-etil]-hexándikarboxilát,
 bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-etil]-hexándikarboxilát,
 bisz[1-(fenil-acetyl-oxi)-etil]-hexándikarboxilát,

- bisz[1-(sztearoil-oxi)-etil]-hexándikarboxilát,
bisz[1-(metoxi-karbonil-oxi)-etil]-hexándikarboxilát,
bisz[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etil]-hexándikarboxilát,
bisz[benzoil-oxi-metil]-hexándikarboxilát,
5 bisz[hexanoil-oxi-metil]-hexándikarboxilát,
bisz[oktanoil-oxi-metil]-hexándikarboxilát,
hexándikarbonsav-2,2-dimetil-propionil-oxi-metil-észter-metil-
-észter,
hexándikarbonsav-1-etoxi-karbonil-oxi-etil-észter-metil-észter,
10 bisz[(acetyl-oxi)-metil]-heptándikarboxilát,
bisz[(trifluor-acetyl-oxi)-metil]-heptándikarboxilát,
bisz[(propionil-oxi)-metil]-heptándikarboxilát,
bisz[(butiril-oxi)-metil]-heptándikarboxilát,
bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-metil]-heptándikarboxilát,
15 bisz[fenil-acetyl-oxi)-metil]-heptándikarboxilát,
bisz[(sztearoil-oxi)-metil]-heptándikarboxilát,
bisz[(metoxi-karbonil-oxi)-metil]-heptándikarboxilát,
bisz[(etoxi-karbonil-oxi)-metil]-heptándikarboxilát,
bisz[(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-metil]-heptándikarboxilát,
20 bisz[1-(acetyl-oxi)-etil]-heptándikarboxilát,
bisz[1-(trifluor-acetyl-oxi)-etil]-heptándikarboxilát,
bisz[1-(propionil-oxi)-etil]-heptándikarboxilát,
bisz[1-(butiril-oxi)-etil]-heptándikarboxilát,
bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-etil]-heptándikarboxilát,
25 bisz[1-(fenil-acetyl-oxi)-etil]-heptándikarboxilát,
bisz[1-(sztearoil-oxi)-etil]-heptándikarboxilát,
bisz[1-(metoxi-karbonil-oxi)-etil]-heptándikarboxilát,
bisz[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etil]-heptándikarboxilát,
bisz[1-(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-etil]-heptándikarboxilát,
30 bisz[benzoil-oxi-metil]-heptándikarboxilát,
bisz[hexanoil-oxi-metil]-heptándikarboxilát,
bisz[oktanoil-oxi-metil]-heptándikarboxilát,
heptándikarbonsav-2,2-dimetil-propionil-oxi-metil-észter-metil-
-észter,
35 heptándikarbonsav-1-etoxi-karbonil-oxi-etil-észter-metil-észter,
bisz[(acetyl-oxi)- metil]-oktándikarboxilát,
bisz[(trifluor-acetyl-oxi)-metil]-oktándikarboxilát,

- bisz[(propionil-oxi)-metil]-oktándikarboxilát,
 bisz[(butiril-oxi)-metil]-oktándikarboxilát,
 bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-metil]-oktándikarboxilát,
 bisz[fenil-acetil-oxi)-metil]-oktándikarboxilát,
 5 bisz[(sztearoil-oxi)-metil]-oktándikarboxilát,
 bisz[(metoxi-karbonil-oxi)-metil]-oktándikarboxilát,
 bisz[(etoxi-karbonil-oxi)-metil]-oktándikarboxilát,
 bisz[(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-metil]-oktándikarboxilát,
 bisz[1-(acetil-oxi)-etil]-oktándikarboxilát,
 10 bisz[1-(trifluor-acetil-oxi)-etil]-oktándikarboxilát,
 bisz[1-(propionil-oxi)-etil]-oktándikarboxilát,
 bisz[1-(butiril-oxi)-etil]-oktándikarboxilát,
 bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-etil]-oktándikarboxilát,
 bisz[1-(fenil-acetil-oxi)-etil]-oktándikarboxilát,
 15 bisz[1-(sztearoil-oxi)-etil]-oktándikarboxilát,
 bisz[1-(metoxi-karbonil-oxi)-etil]-oktándikarboxilát,
 bisz[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etil]-oktándikarboxilát,
 bisz[1-(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-etil]-oktándikarboxilát,
 bisz[benzmoil-oxi-metil]-oktándikarboxilát,
 20 bisz[hexanoil-oxi-metil]-oktándikarboxilát,
 bisz[oktanoil-oxi-metil]-oktándikarboxilát,
 oktándikarbonsav-2,2-dimetil-propionil-oxi-metil-észter-metil-
 -észter,
 oktándikarbonsav-1-etoxi-karbonil-oxi-etil-észter-metil-észter,
 25 bisz[(acetil-oxi)-metil]-nonándikarboxilát,
 bisz[(trifluor-acetil-oxi)-metil]-nonándikarboxilát,
 bisz[(propionil-oxi)-metil]-nonándikarboxilát,
 bisz[(butiril-oxi)-metil]-nonándikarboxilát,
 bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-metil]-nonándikarboxilát,
 30 bisz[fenil-acetil-oxi)-metil]-nonándikarboxilát,
 bisz[(sztearoil-oxi)-metil]-nonándikarboxilát,
 bisz[(metoxi-karbonil-oxi)-metil]-nonándikarboxilát,
 bisz[(etoxi-karbonil-oxi)-metil]-nonándikarboxilát,
 bisz[(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-metil]-nonándikarboxilát,
 35 bisz[1-(acetil-oxi)-etil]-nonándikarboxilát,
 bisz[1-(trifluor-acetil-oxi)-etil]-nonándikarboxilát,
 bisz[1-(propionil-oxi)-etil]-nonándikarboxilát,

- bisz[1-(butiril-oxi)-etil]-nonándikarboxilát,
- bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-etil]-nonándikarboxilát,
- bisz[1-(fenil-acetil-oxi)-etil]-nonándikarboxilát,
- bisz[1-(sztearoil-oxi)-etil]-nonándikarboxilát,
- 5 bisz[1-(metoxi-karbonil-oxi)-etil]-nonándikarboxilát,
- bisz[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etil]-nonándikarboxilát,
- bisz[1-(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-etil]-nonándikarboxilát,
- bisz[benzoil-oxi-metil]-nonándikarboxilát,
- bisz[hexanoil-oxi-metil]-nonándikarboxilát,
- 10 bisz[oktanoil-oxi-metil]-nonándikarboxilát,
- nonándikarbonsav-2,2-dimetil-propionil-oxi-metil-észter-metil-
-észter,
- nonándikarbonsav-1-etoxi-karbonil-oxi-etil-észter-metil-észter,
- bisz[(acetil-oxi)-metil]-dekándikarboxilát,
- 15 bisz[(trifluor-acetil-oxi)-metil]-dekándikarboxilát,
- bisz[(propionil-oxi)-metil]-dekándikarboxilát,
- bisz[(butiril-oxi)-metil]-dekándikarboxilát,
- bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-metil]-dekándikarboxilát,
- bisz[fenil-acetil-oxi)-metil]-dekándikarboxilát,
- 20 bisz[(sztearoil-oxi)-metil]-dekándikarboxilát,
- bisz[(metoxi-karbonil-oxi)-metil]-dekándikarboxilát,
- bisz[(etoxi-karbonil-oxi)-metil]-dekándikarboxilát,
- bisz[(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-metil]-dekándikarboxilát,
- bisz[1-(acetil-oxi)-etil]-dekándikarboxilát,
- 25 bisz[1-(trifluor-acetil-oxi)-etil]-dekándikarboxilát,
- bisz[1-(propionil-oxi)-etil]-dekándikarboxilát,
- bisz[1-(butiril-oxi)-etil]-dekándikarboxilát,
- bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-etil]-dekándikarboxilát,
- bisz[1-(fenil-acetil-oxi)-etil]-dekándikarboxilát,
- 30 bisz[1-(sztearoil-oxi)-etil]-dekándikarboxilát,
- bisz[1-(metoxi-karbonil-oxi)-etil]-dekándikarboxilát,
- bisz[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etil]-dekándikarboxilát,
- bisz[1-(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-etil]-dekándikarboxilát,
- bisz[benzoil-oxi-metil]-dekándikarboxilát,
- 35 bisz[hexanoil-oxi-metil]-dekándikarboxilát,
- bisz[oktanoil-oxi-metil]-dekándikarboxilát,
- dekándikarbonsav-2,2-dimetil-propionil-oxi-metil-észter-metil-

- észter,
 dekándikarbonsav-1-etoxi-karbonil-oxi-etil-észter-metil-észter,
 bisz[(acetyl-oxi)-metil]-undekándikarboxilát,
 bisz[(trifluor-acetyl-oxi)-metil]-undekándikarboxilát,
 5 bisz[(propionil-oxi)-metil]-undekándikarboxilát,
 bisz[(butiril-oxi)-metil]-undekándikarboxilát,
 bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-metil]-undekándikarboxilát,
 bisz[fenil-acetyl-oxi)-metil]-undekándikarboxilát,
 bisz[(sztearoil-oxi)-metil]-undekándikarboxilát,
 10 bisz[(metoxi-karbonil-oxi)-metil]-undekándikarboxilát,
 bisz[(etoxi-karbonil-oxi)-metil]-undekándikarboxilát,
 bisz[(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-metil]-undekándikarboxilát,
 bisz[1-(acetyl-oxi)-etil]-undekándikarboxilát,
 bisz[1-(trifluor-acetyl-oxi)-etil]-undekándikarboxilát,
 15 bisz[1-(propionil-oxi)-etil]-undekándikarboxilát,
 bisz[1-(butiril-oxi)-etil]-undekándikarboxilát,
 bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-etil]-undekándikarboxilát,
 bisz[1-(fenil-acetyl-oxi)-etil]-undekándikarboxilát,
 bisz[1-(sztearoil-oxi)-etil]-undekándikarboxilát,
 20 bisz[1-(metoxi-karbonil-oxi)-etil]-undekándikarboxilát,
 bisz[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etil]-undekándikarboxilát,
 bisz[1-(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-etil]-undekándikarboxilát,
 bisz[benzoi-oxi-metil]-undekándikarboxilát,
 bisz[hexanoil-oxi-metil]-undekándikarboxilát,
 25 bisz[oktanoil-oxi-metil]-undekándikarboxilát,
 undekándikarbonsav-2,2-dimetil-propionil-oxi-metil-észter-metil-
 -észter,
 undekándikarbonsav-1-etoxi-karbonil-oxi-etil-észter-metil-észter,
 bisz[(acetyl-oxi)-metil]-dodekándikarboxilát,
 30 bisz[(trifluor-acetyl-oxi)-metil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[(propionil-oxi)-metil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[(butiril-oxi)-metil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-metil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[fenil-acetyl-oxi)-metil]-dodekándikarboxilát,
 35 bisz[(sztearoil-oxi)-metil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[(metoxi-karbonil-oxi)-metil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[(etoxi-karbonil-oxi)-metil]-dodekándikarboxilát,

- bisz[(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-etil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[1-(acetil-oxi)-etil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[1-(trifluor-acetil-oxi)-etil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[1-(propionil-oxi)-etil]-dodekándikarboxilát,
 5 bisz[1-(butiril-oxi)-etil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[(2,2-dimetil-propionil-oxi)-etil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[1-(fenil-acetil-oxi)-etil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[1-(sztearoil-oxi)-etil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[1-(metoxi-karbonil-oxi)-etil]-dodekándikarboxilát,
 10 bisz[1-(etoxi-karbonil-oxi)-etil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[1-(fenil-metoxi-karbonil-oxi)-etil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[benzoil-oxi-metil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[hexanoil-oxi-metil]-dodekándikarboxilát,
 bisz[oktanoil-oxi-metil]-dodekándikarboxilát,
 15 dodekándikarbonsav-2,2-dimetil-propionil-oxi-metil-észter-metil-
 -észter és
 dodekándikarbonsav-1-etoxi-karbonil-oxi-etil-észter-metil-észter.

A találmány szerinti vegyületek vagy a találmányban felhasználható vegyületek előállítása a többfunkciós vegyületek átalakítására jól ismert szokásos eljárásokkal és módszerekkel történhet, különösen észterezéssel és még különösebben acil-oxi-metil-észterek kialakításával.

Miként az irodalomban ismert, a vegyületek észterezése kívánatos módon magában foglalhatja megfelelő csoportok védelmét és védőcsoportmentesítését; például annak a technológiának a felhasználásával, amelyet McOmie írt le „Védőcsoportok a szerves kémiában” (Protective Groups in Organic Chemistry) c. könyvében, Plenum, 1973, valamint T. W. Greene „Védőcsoportok a szerves kémiában” (Protective Groups in Organic Chemistry) c. könyvében, Wiley-Interscience, 1981. A találmány szerinti dikarbonsavak kettős észtereinek az előállításánál használt kiindulási anyagok jellegzetesen a megfelelő dikarbonsavak vagy azok származékai. A szakmában jól ismert és a találmány szerinti kettős észterek szintézisének kiindulási anyagként felhasználható dikarbonsavak néhány példáját az alábbiakban adjuk meg:

adipinsav,
 pimelinsav,

- szuberinsav,
 azelainsav,
 szebacinsav,
 undekándikarbonsav,
 5 dodekándikarbonsav,
 1,11-undekándikarbonsav és
 1,12-dodekándikarbonsav,

amelyek bármelyike kereskedelmileg beszerezhető a Sigma-Aldrich cégtől.

- 10 A találmány szerinti dikarbonsavak szintézisének közbelső vegyületekként felhasználható néhány dikarbonsav-származékot az alábbiakban adunk meg:

- adipinsav-monometil-észter,
 adipinsav-monoetil-észter,
 15 szuberinsav-monometil-észter,
 azelainsav-monometil-észter és
 szebacinsav-monoetil-észter,

amelyek bármelyike beszerezhető a Sigma Aldrich cégtől,
 azelainsav-dicéziúmsó [lásd Cimecioglu et al., Makromol.
 20 Chem. Rapid. Commun. **10**, 319-324 (1989)] és
 azelainsav-monoetil-észter.

- Egy további szempont szerint a találmány eljárást szolgáltat a találmány szerinti vegyületek előállítására, amely eljárás abban áll, hogy egy 6-14 szénatomos alkándikarbonsavat vagy annak só-
 25 ját vagy észterét egy acil-oxi-metilező szerrel reagáltatjuk.

Az acil-oxi-metilező szerek példáulként megemlíthetjük a (II) általános képletű vegyületeket – ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti, míg X jelentése kilépő csoport, például halogénatom, hidroxilcsoport, szulfonsavészter-csoport stb.

- 30 A (II) általános képletű vegyületet előnyösen egy dikarbonsavval, például céziúmsóval reagáltatjuk vagy egy olyan dikarbonsavval, amelynek az egyik karboxilcsoportja védett alakban (például észterezve) van, vagy egy olyan dikarbonsavval reagáltatjuk, amelynek egyik vagy mindkét karboxilcsoportja aktivált
 35 formában (például halogenid alakban) van.

Így például a (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol R^1 és n jelentése a fenti, míg R^4

jelentése hidroxicsoport vagy halogénatom – vagy annak egy sójával reagáltathatjuk.

A reakciókat szokásos módon oldószerben vagy oldószer-elegyben folytathatjuk le, így például acetonban, dietil-éterben, 5 dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban stb. a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten. Az észterezési reakciók körülményei a felhasznált reagensektől függenek, és a reakciókörülményeket úgy választhatjuk meg, hogy a kettős észtereket maximális hozammal kapjuk.

10 Miként korábban már említettük, a találmány szerinti vegyületek vagy a találmány szerint felhasználható vegyületek gyógyászatilag elfogadható sók formájában lehetnek. Az ilyen sók fiziológiailag elfogadható szerves vagy szervetlen savak savaddíciós sói lehetnek, ha a találmány szerinti vegyületnek egy vagy több 15 bázikus csoportja van, vagy fiziológiailag elfogadható szerves vagy szervetlen bázisok bázisaddíciós sói lehetnek. A jellegzetesen megfelelő savak közül megemlítyük a sósavat, a bróm-hidrogénsavat, a tejsavat, a citromsavat, a metánszulfonsavat, a maleinsavat, a fumársavat és a sztearinsavat. A jellegzetesen elfogadható 20 bázisok közül megemlítyük a nátrium-hidroxidot, a kálium-hidroxidot, a kalcium-hidroxidot és a meglumint.

A sóképzésre szolgáló eljárások részletesen le vannak írva a tudományos irodalomban és a szabadalmi irodalomban.

Miként fentebb említettük, a találmány szerinti vegyületek és 25 a találmány szerint felhasználható vegyületek, valamint azok sói értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek. A vegyületeket fel lehet használni az alábbi tünetek, ill. betegségek kezelésére: akne, rosacea, hiperpigmentáció, sebgyógyulás, aktinikus keratózisok, bazális sejtkarcinóma és egyéb dermális betegségállapotok. 30 A vegyületeket különösen kedvezően lehet felhasználni fotodinamikus terápiás kezelést követő bazális sejtkarcinómába való visszaesés késleltetésére vagy meggátlására. A vegyületeket fel lehet használni bakteriális, vírusos és gombás fertőzések kezelésére, valamint rák kezelésére vagy megelőzésére.

35 Ezért a találmány módszert szolgáltat emberek vagy állatok (például emlősök) kezelésére alkalmas olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek 6-14 szénatomos alkándikarbonsa-

vak felhasználásán alapulnak. Ezeket a készítményeket az alkándi-
karbonsav acil-oxi-metil-észterének a felhasználásával készítjük és
hatásos mennyiségüket adagoljuk.

Egy további szempont szerint a találmány a 6-14 szénatomos
5 alkándikarbonsavak vagy azok sóinak vagy észtereinek az alkal-
mazására vonatkozik olyan gyógyszer előállítására, amely felhasz-
nálható emberek vagy állatok (például emlősök) kezelésére olyan
állapotok esetén, amelyek kezelhetők az említett dikarbonsav-
származékot tartalmazó gyógyszerekkel.

10 A találmány szerinti kompozíciókat a szokásos módon állít-
hatjuk elő egy vagy több fiziológiailag elfogadható hordozóval
vagy segédanyaggal együtt, a szakmában jól ismert módszerekkel.
Egy további szempont szerint ezért a találmány gyógyászati kom-
pozíciókra is vonatkozik, amelyek egy 6-14 szénatomos alkándi-
15 karbonsav acil-oxi-metil-észterét vagy annak fiziológiailag elfo-
gadható sóját vagy észterét tartalmazzák legalább egy gyógyásza-
tilag elfogadható hordozóval vagy segédanyaggal együtt.

Adott esetben a találmány szerint kompozíciókat sterilizálni
lehet például γ -sugárzással, ütve szűréssel, autoklávozással vagy
20 hősterilizálással, a hordozóanyaggal vagy segédanyaggal való ele-
gítés előtt vagy után.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyászatilag hatékony
egyéb anyagokkal együtt is lehet formulázni. Az ilyen anyagok ki-
választása a kompozíció felhasználási céljától függ. Akne kezelé-
25 sére szolgáló kompozíció tartalmazhat egy vagy több találmány
szerinti vegyületet, például benzoil-peroxiddal, klindamicinnel,
tretinoinnal, eritromicinnel, tetraciklinekkel, adapalénnel, tazaro-
ténnel, szulfektamiddal vagy egyéb akneellenes anyagokkal együtt.
A rosacea kezelésére szolgáló kompozíció tartalmazhat eggyel
30 több találmány szerinti vegyületet rosacea kezelése szempontjából
hatásos egyéb vegyületekkel, például tetraciklinekkel vagy metro-
nidazollal együtt. A hiperpigmentáció kezelésre szolgáló kompozí-
ciók egy vagy több találmány szerint vegyületet glikolsavval, hid-
rokinonnal vagy egyéb, a bőr hiperpigmentációja ellen hatásos
35 anyagokkal együtt tartalmazhatnak.

A fertőzések (például bakteriális, gombás vagy vírusos fertő-
zések) kezelésére szolgáló kompozíciók egy vagy több találmány

- szerinti vegyület mellett farmakológiailag hatásos egyéb fertőzés-
ellenes anyagokat tartalmazhatnak; például a baktériumos fertőzések
kezelésére szolgáló kompozíciók tartalmazhatnak penicillineket,
cefalosporinokat, peptid antibiotikumokat, makrolid antibiotikumokat,
5 baktériumölő szulfonamidokat, vankomicint vagy egyéb baktériumölő
hatóanyagokat, például az alábbi irodalmi helyeken vagy az azokban
található irodalmi hivatkozásokban leírt vegyületeket: Norrby R., *Expert Opin. Pharmacother.* **2**, 293-302 (2001);
Wada K. et al., *Nippon Rinsho* **59**, 790-94 (2001); Grandi G.,
10 *Trends Biotechnol.* **19**, 181-88 (2001); Guay D. R., *Drugs* **61**, 353-64
(2001); Kopp-Hoolihan L., *J. Am. Diet. Assoc.* **101**, 229-38 és 239-41
(2001); Robert P. Y. et al., *Drugs* **61**, 175-85 (2001); Fulton B. et al.,
Paediatr. Drugs **3**, 137-58 (2001); Bhanot S. K. et al., *Curr. Pharm. Des.* **7**,
311-35 (2001); Krasemann C. et al., *Clin. Infect. Dis.* **32**, Supplement S51-63
(2001); Bush K. et al., *Curr. Opin. Investig. Drugs* **1**, 22-30 (2000); Rubin
B. K. et al., *Curr. Opin. Investig. Drugs* **1**, 169-72 (2000); Leung W. K. et al.,
Expert Opin. Pharmacother. **1**, 507-14 (2000); Periti P., *Expert Opin. Pharmacother.*
1, 1203-17 (2000); Anonymus, *Nat. Biotechnol.* **18**, Supplement, IT 24-6
(2000); Dbaiho G. S., *J. Med. Liban.* **48**, 177-81 (2000); Muller M. et al.,
Cell. Mol. Life Sci. **56**, 280-5 (1999); Gray C. P. et al., *Cell Mol. Life Sci.*
56, 779-87 (1999); Bax R. et al., *Int. J. Antimicrob. Agents* **16**, 51-9
(2000); Bush K. et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **4**, 433-9 (2000).
- 25 A gombás fertőzések kezelésére szolgáló, találmány szerint kompozíciók
tartalmazhatnak például nisztatint, amfotericint, grizeofulvint, imidazol-
származékokat és triazol-származékokat, így klotriamazolt, mikronazolt,
ekonazolt, ketokonazolt, bifonazolt és egyéb hatóanyagokat, így például az
alábbi irodalmi helyeken vagy az azokban található irodalmi hivatkozásokban
leírt gombaellenes hatóanyagokat: Espinel-Ingroff A. et al., *Mycopathologica* **150**,
101-15 (2001); Yang Y. L. et al., *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **34**, 79-86
(2001); Willems L. et al., *J. Clin. Pharm. Ther.* **26**, 159-69 (2001);
Worthen D. R. et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.* **27**, 277-86 (2001); Dupont B.,
Rev. Prat. **51**, 752-7 (2001); Kauffman C. A., *AIDS Patient Care STDS* **II**,
Supplement 1, S18-21; Rex J. H. et al., *Clin. Infect. Dis.* **32**, 1191-200
(2001); Hann. I. M. et al., *Int. J.*

Antimicrob. Agents **17**, 161-9 (2001); Arikan S. et al., Curr. Pharm. Des. **7**, 393-415 (2001); Kroting H. C. et al., Hautarzi **52**, 91-7 (2001); Fringuelli R. et al., J. Chemother. **13**, 9-14 (2001); Anonymus, Nat. Biotechnol. **18**, Suppl. IT 24-6 (2000); Ellepola A. N. et al., Dent. Update **27**, 165-70 és 172-4 (2000); Ellepola A. N. et al., Dent. Update **27**, 111-2 és 114-6 (2000); Neely M. N. et al., Eur. J. Microbiol. Infect. Dis. **19**, 897-914 (2000); Walsh T. J. et al., Med. Mycol. **38**, Suppl. 1, 335-47 (2000); Graybill J. R. et al., Med. Mycol. **38**, Suppl. 1, 323-33 (2000); Fingquelievich J. L. et al., Med. Mycol. **38**, Suppl. 1, 317-322 (2000).

A vírusos fertőzések kezelésére szolgáló, találmány szerinti kompozíciók tartalmazhatnak például DNS-vírusok vagy RNS-vírusok kezelésére szolgáló hatóanyagokat. A találmány szerinti kompozíciókba beiktatható jellegzetes ilyen vegyületek az alábbiak lehetnek: aciklovir, granciklovir, valaciklovir, ribavirin, foszkar-
net, proteáz-inhibitorok, így szakvinavir, indinavir, ritonavir és nelfinavir, reverz-transzkriptáz-inhibitorok, így zidovudin, didano-
zin, zalcitabin, sztavudin, lamivudin, abakavir, nevirapin és eta-
virenc, továbbá neuramidáz-inhibitorok, így zanamivir vagy egyéb
vírusellenes szerek, például az alábbi irodalmi helyeken és az
azokban található hivatkozásokban leírt hatóanyagok: Delaney W.
E. et al., Antivir. Chem. Chemother. **12**, 1-35 (2001); Buss N. et
al., Antivir. Ther. **6**, 1-7 (2001); Roberts N. A. et al., Prog. Drug
Res. **56**, 195-237 (2001); Field H. J., J. Clin. Virol. **21**, 261-9
(2001); Bowers M., BETA 19-22, 1996. június; Mediratta P. K. et
al., Indian J. Med. Sci. **54**, 485-90 (2000); Fleming D. M., Int. J.
Clin. Pract. **55**, 189-35 (2001); Mahalingam S. et al.: Bioessays **23**,
428-35 (2001); Nabel G. J., Nature **410**, 6831, 1002-7 (2001); Le-
ver A. M., Sex Transm. Infect. **77**, 93-6 (2001); McClellan et al.,
Drugs **61**, 263-843 (2001); Brown T. J. et al., Dermatol. Clin. **19**,
23-34 (2001).

A rákos megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére szolgáló kompozíció tartalmazhat például egy vagy több találmány szerinti vegyületet a rák kezelésére szolgáló egyéb hatóanyagokkal együtt. A rák kezelésére alkalmas jellegzetes anyagok lehetnek például alkilezőszerek, így például ciklofoszfamid, klorambucil, melfalán, ifoszfamid, treoszulfán, tiotepa, karmusztin, iomusztin,

A rák megelőzésére szolgáló jellegzetes anyagok, amelyeket be lehet iktatni a találmány szerinti kompozíciókba, például E-vitamin és egyéb antioxidációs tulajdonságú anyagok, valamint COX-2 inhibitorok lehetnek.

A találmány szerint kompozíciók enterális vagy parenterális adagoláshoz alkalmas alakban lehetnek előállítva. Az enterális adagolásra szolgáló kompozíciók lehetnek például egyszerű vagy bevont tabletták, elnyújtott hatású tabletták, lágy kapszulák, ke-

mény kapszulák, végbélkúpok, szuszpenziók és oldatok, amelyek a hatóanyagokat adott esetben egy vagy több szokásos hordozóval együtt tartalmazzák.

A parenterális adagolásra szolgáló kompozíciók lehetnek például intradermális, szubkután, intraperitoneális vagy intravénás injekciók vagy infúziók céljára szolgáló készítmények. Egyéb parenterális kompozíciók szolgálhatnak helyi adagolásra, amelyek nem csak a bőrre, hanem a nyálkahártyára vagy a hajra is felvihetők. Az ilyen helyi kompozíciók lehetnek gélek, krémek, kenőcsök, samponok, szappanok, permetek, öblítőszer, kenetek, aeroszolok és helyi alkalmazásra szolgáló egyéb gyógyászati készítmények.

Adott esetben az összes kompozíciót formulálni lehet egy vagy több közömbös hordozóval és/vagy hígítószerrel, például vízzel, víz és etanol elegyével, etanollal, víz és glicerin elegyével, polietilén-glikollal, nátrium-kloriddal, glukózzal, szacharózzal, laktózzal, kukoricakeményítővel, mikrokristályos cellulózzal, szorbittal, magnézium-sztearáttal, alkoholokkal, polivinil-pirrolidonnal, zsírsavakkal, zsírral, zsírviasszal, EDTA-val és kalcium-kloriddal.

A kompozíciók tartalmazhatnak még nedvesítőszereket, kenőanyagokat, emulgeálószereket, szuszpendálószereket, konzerválószereket, édesítőszereket, ízesítő anyagokat és abszorpciót elősegítő adalékokat.

A kompozíciók mikroemulziók, nanorészecskék, mikrogömbök, nioszómák vagy liposzómák alakjában lehetnek.

Különösen előnyösek az olyan kompozíciók, amelyekben a gyógyszer hatású anyag nemvízes környezetben van (például kenőcsök).

A kompozíciókban az itt leírt hatóanyag(ok) koncentrációja számos tényezőtől függ, amilyen például az adagolás módja, a vegyületek kémiai természete, a páciens klinikai indikációja és állapota. Ezért a koncentráció széles tartományban változhat. Általában azonban a hatóanyag koncentrációja 0,005-100% lehet, például 0,01-70%, kereskedelmileg 0,05-50% és előnyösen 0,1-20% (a százalékos értékek tömeg/tömeg%-ot jelentenek). A találmány szerinti dikarbonsav kettős észterek jellegzetes kompozíciók (>10%) orális termékeket jelentenek, amilyenek a kapszulák vagy tabletták, míg egyéb kompozícióformák rendszerint alacsonyabb kon-

centrációban (<10%) tartalmazzák a hatóanyagot vagy hatóanyagokat.

A találmány szerint kompozíciók előnyösen felhasználásra alkalmas formában vannak; azonban koncentrátumok és készletek is használhatók. Egy ilyen készlet két vagy több tartályt tartalmazhat; például

- a) egy első tartály egy dikarbonsav-kettős észtert vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza; és
- b) egy második tartály az első tartály tartalmának a felhasználás előtti oldására vagy diszpergálására szolgáló oldószert tartalmaz.

Az ilyen készlet-formulázás jellegzetesen olyankor használható, amikor a kompozíciókban levő dikarbonsav-kettős észter vagy egyéb gyógyászatilag hatékony anyag felhasználásra kész ki-szerelés esetén nem stabil (például a tárolási ideje rövidebb 6 hó-napnál vagy előnyösen rövidebb 12 hónapnál).

Úgy gondoljuk, hogy acil-oxi-metil-észterként való alkalmazás előnyös lehet egyéb dikarbonsav gyógyszeranyagok számára, különösen olyanok számára, amelyek bőrön keresztül rosszul szívódnak fel vagy a vizelettel gyorsan kiürülnek. Így a találmány alkalmazási köre kiterjed egyéb dikarbonsav gyógyszeranyagokra, különösen alkán-dikarbonsavakra, aza-alkán-dikarbonsavakra, tia-alkán-dikarbonsavakra és oxa-alkán-dikarbonsavakra is.

A találmányt részletesebben az alábbi, nem korlátozó jellegű kiviteli példákban ismertetjük.

Klór-metil-észter kiindulási anyagok szintézise

A klór-metil-pivalát és az 1-klór-etil-etil-pivalát kereskedelmi-cileg beszerezhető. Egyéb klór-metil-észtereket úgy szintetizál-tunk, hogy paraformaldehidet savkloridokkal reagáltattunk.

A) példa

Klór-metil-benzoát szintézise

14,05 g (0,10 mol) benzoil-kloridot és 3,6 g (0,12 mol) paraformaldehidet 120 °C hőmérsékleten hevítettünk, amíg az utóbbi anyag el nem tűnt (körülbelül 2 óra). A reakcióelegyet vá-

kuumban ledesztilláltuk. Így klór-metil-benzoátot kaptunk szintelen olajként (fp.: 116 °C 10 mbar nyomáson).

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,18-7,46 (m, 5H), 6,00 (s, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 133,89, 131,36, 130,01, 128,91, 128,54, 69,21.

5

B) példa

Klór-metil-butirát szintézise

10,65 g (0,10 mol) butiril-kloridot és 3,60 g (0,12 mol) paraformaldehidet 120 °C hőmérsékleten hevítettünk, amíg az utóbbi vegyület el nem tűnt (körülbelül 2 óra). A reakcióelegyet vákuumban ledesztilláltuk. Így klór-metil-butirátot kaptunk szintelen olajként (fp.: 90 °C 25 mbar nyomáson).

^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,67 (s, 2H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,26 (s, 8H).

15

C) példa

Klór-metil-hexanoát szintézise

14,27 g (0,12 mmol) tionil-kloridot adtunk cseppenként 11,65 g (0,10 mmol) hexánsavhoz, és a reakcióelegyet 24 órán át hevítettük 70 °C hőmérsékleten. Ezután a hexanoil-kloridot tartalmazó elegyet nem tisztítottuk tovább, és 3,60 g (0,12 mol) paraformaldehidet adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet 120 °C-on hevítettük mindaddig, amíg az utóbbi vegyület el nem tűnt (körülbelül 2 óra). A reakcióelegyet vákuumban ledesztilláltuk. Így klór-metil-hexanoátot kaptunk szintelen olajként (fp.: 118 °C 25 mbar nyomáson).

^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,67 (s, 2H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 4H), 0,88 (t, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 179,89, 171,77, 68,53, 33,95, 31,18, 24,34, 22,26, 13,83.

30

D) példa

Klór-metil-oktanoát szintézise

16,26 g (0,10 mol) oktanoil-kloridot és 3,6 g (0,12 mol) paraformaldehidet hevítettünk 120 °C hőmérsékleten, amíg az utóbbi vegyület el nem tűnt (körülbelül 2 óra). A reakcióelegyet vákuumban ledesztilláltuk. Az így kapott klór-metil-oktanoát szintelen olaj volt (fp.: 140 °C 25 mbar nyomáson).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,67 (s, 2H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,26 (s, 2H), 0,84 (t, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 171,75, 162,30, 68,51, 33,94, 31,55, 28,97, 28,85, 28,80, 24,64, 24,50, 22,52, 13,98.

5

E) példa

Hexil-2-klór-acetát szintézise

2,48 g (22,00 mmol) klór-acetoil-kloridot 10 ml diklór-metánban cseppenként hozzáadtunk 2,04 g (20,00 mmol) hexán-1-ol és 2,22 g (22,00 mmol) trietil-amin 25 ml diklór-metánnal készített oldatához. A reakcióelegyet 3 órán át kevertük szobahőmérsékleten, majd vákuumban bepároltuk, és utána 25 ml dietil-éterrel hígítottuk. A szerves réteget 3x10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. Vákuumban végzett bepárlással a terméket vörös olajként kaptuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,01 (s, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,28-1,13 (m, 8H), 0,85 (t, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 167,36, 66,36, 40,86, 31,28, 28,36, 25,36, 22,43, 13,88.

20

Általános eljárás alkándikarbonsav-észterek szintézisére

Cézium-karbonát (Cs_2CO_3), nátrium-jodid (NaI) mint katalizátor és alkáldikarbonsav heterogén oldatát tetrahydrofuranban kevertük fél órán át 60 °C hőmérsékleten. Tetrahydrofuranban cseppenként klór-alkil-észtert adtunk az oldathoz, majd 48 órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre, vákuumban bepároltuk, és a maradékhoz dietil-étert adtunk. A szerves réteget telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, majd leszűrtük és magnézium-szulfát fölött szárítottuk. Vákuumban végzett bepárlással a várt terméket kaptuk.

30

1. példa

bisz-[[(2,2-Dimetil-propanoil)-oxi]-metil]-nonándikarboxilát [(A) képletű vegyület]

32,6 g (0,120 mol) cézium-karbonátot adtunk 9,4 g (50,0 mmol) nonándikarbonsav, 15,1 g (0,10 mmol) klór-metil-pivalát és 0,5 g (3,3 mmol) nátrium-jodid 50 ml száraz N,N-dimetil-for-

35

mamiddal készített oldatához. Az elegyet két napon át kevertük mintegy 40 °C-on (fürdőhőmérséklet) argonatmoszférában. Az oldószer feleslegét kb. 35 °C-on (fürdőhőmérséklet) és 125-625 mbar nyomáson bepároltuk. A maradékot feloldottuk 50 ml vízben és 25 ml dietil-éterben. A vizes részt 15 ml dietil-éterrel extraháltuk, és az egyesített éteres oldatokat 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd nátrium-szulfát fölött szárítottuk. Szűrés és bepárlás után 12,34 g (59%) anyagot kaptunk 25 mbar nyomáson.

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ 1,20 (20H, s), 1,32 (4H, s), 1,63 (4H, m), 2,35 (4H, t, J = 7,4 Hz), 5,76 (4H, d, J = 2,8 Hz). ¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ 24,58, 26,84, 28,80, 29,01, 33,92, 38,73, 79,22, 164,87, 172,29. MS (ES): 439,3 [M+Na]⁺.

2. példa

A) jelű vegyületet tartalmazó krémek

Az 1. példa szerinti A-vegyületet három különböző koncentrációban (2 tömeg%, 5 tömeg% és 10 tömeg%) tartalmazó három krémet állítottunk elő olyan módon, hogy az A) jelű vegyületet mozsárban és mozsártörővel Unguentum Merck[®]-be bekevertük.

3. példa

A 2. példa szerinti krémek klinikai vizsgálata

Indikáció: Acne rosacea

Egy 47 éves férfi páciensnek, akinek több, mint 20 év óta acne rosacea volt az arcán (a szemek alatt és az orr körül 20 cm²-nél nagyobb felületen), a 2. példa szerinti 10%-os krémet adagoltuk naponta kétszer (reggel és este). 2-3 nap után a tünetek csökkentek, és a páciens egy hétig tartó kezelés után mentes volt vizuálisan észlelhető tünetektől. A páciens 2-3 hetenként egy alkalommal tovább is használt 2%-os krémet, és 9 hónapon keresztül mentes volt a tünetektől. Korábban a páciens orális oxitetraciklin-kapszulákat és 1%-os metronidazol-krémet használt minden klinikai hatás nélkül.

4. példa

A 2. példa szerinti krémek klinikai vizsgálata

Indikáció: sebgyógyulás

5 Egy 77 éves férfi számára rendkívül száraz bőrrel, akinek az arcán és a fejbőrén számos seb volt, különböző hidratáló krémeket próbált ki gyógyító hatás nélkül. Miután közelítőleg egy héten át naponta kezelte magát a 2. példa szerinti 2%-os krémmel, bőrének normalizálódását észlelte, és csak két sebe maradt meg. A páciens a kezelési területen új hajképződést figyelt meg.

10

5.példa

A) jelű vegyületet tartalmazó kenőcs

Az 1. példa szerinti A) jelű vegyületet 10 tömeg% mennyiségben tartalmazó kenőcsöt készítettünk olyan módon, hogy az A) 15 jelű vegyületet mozsárban mozsártörővel elvegyítettük vízmentes kenőcs alakban (Vaseline[®]/albumin).

6. példa

bisz-[[2,2-Dimetil-propionil]-oxi-metil]-dodekándikarboxilát szintézise

20

13,03 g (40 mmol) cézium-karbonát (Cs_2CO_3), 200 mg (1,3 mmol) nátrium-jodid (NaI) és 4,60 g (20 mmol) dodekándikarbonsav 40 ml tetrahidrofuránnal készített heterogén oldatát fél órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten, majd cseppenként hozzáadtunk 6,02 g 25 (40 mmol) klór-metil-pivalátot 10 ml tetrahidrofuránban. Az elegyet 60 °C hőmérsékleten 48 órán át kevertük, majd szobahőmérsékletre lehűtöttük és vákuumban bepároltuk. 50 ml dietil-éter hozzáadása után a maradékot 3x25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. 30 Vákuumban végzett bepárlással termékként 5,13 g (56,0%) színtelen olajat kaptunk.

MS (ES): 481,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,95 (s, 3H), 2,51-2,47 (m, 4H), 1,58-1,52 (m, 4H), 1,21-1,15 (m, 30H). $^{13}\text{C-NMR}$ δ 176,30, 172,50, 79,13, 38,69, 33,91, 29,26, 28,87, 26,76, 35 25,54, 24,61.

7. példa

bisz-[1-[Etoxi-karbonil-oxi]-etil]-nonándikarboxilát szintézise

- 13,03 g (40 mmol) cézium-karbonát (Cs_2CO_3), 200 mg (1,3 mmol) nátrium-jodid (NaI) és 3,76 g (20 mmol) nonándikarbonsav 40 ml tetrahidrofuránnal készített heterogén oldatát fél órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten, majd cseppenként hozzáadtunk az oldathoz 10 ml tetrahidrofuránban 6,10 g (40 mmol) 1-klór-etil-etil-karbonátot. A reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten 48 órán át kevertük, majd lehűtöttük szobahőmérsékletre és vákuumban bepároltuk. 50 ml dietil-éter hozzáadása után a maradékot 3x25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. Vákuumban végzett bepárlással 3,83 g (45,6%) terméket kaptunk sárga olajként.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,39 (q, 2H), 4,26-4,16 (m, 4H), 2,31-2,25 (m, 4H), 1,55-1,58 (m, 4H), 1,46 (d, 2H), 1,32-1,18 (m, 12H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 178,35, 171,63, 152,97, 91,08, 64,89, 33,91, 28,75, 24,53, 19,49, 14,04.

8. példa

bisz-[1-[Etoxi-karbonil-oxi]-etil]-dodekándikarboxilát szintézise

- 13,03 g (40 mmol) cézium-karbonát (Cs_2CO_3), 200 mg (1,3 mmol) nátrium-jodid (NaI) és 4,60 g (20 mmol) dodekándikarbonsav 40 ml tetrahidrofuránnal készített heterogén oldatát fél órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten, majd 10 ml tetrahidrofuránban cseppenként 6,10 g (40 mmol) 1-klór-etil-etil-karbonátot adtunk hozzá. A reakcióelegyet 48 órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten, majd lehűtöttük szobahőmérsékletre és vákuumban bepároltuk. 50 ml dietil-éter hozzáadása után a maradékot 3x25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. Vákuumban végzett bepárlás után 4,25 g (47,5%) terméket kaptunk sárga olajként.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,39 (q, 2H), 6,27-6,10 (m, 4H), 4,35-4,24 (m, 4H), 3,60-3,57 (4H), 3,46-3,43 (d, 6H), 3,32-3,22 (m, 18H).

9. példa

Nonándikarbonsav-2,2-dimetil-propionil-oxi-metil-észter-metil-észter szintézise

1,30 g (4,0 mmol) cézium-karbonát (Cs_2CO_3), 30 mg (0,20 mmol) nátrium-jodid (NaI) és 0,95 g (4,0 mmol) nonándikarbonsav-monometil-észter 15 ml tetrahidrofuránnal készített heterogén elegyét fél órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten, majd 5 ml tetrahidrofuránban 0,60 g (4,0 mmol) klór-metil-tioátot adtunk cseppenként az oldathoz. A reakcióelegyet 48 órán át 60 °C hőmérsékleten kevertük, majd lehűtöttük szobahőmérsékletre és vákuumban bepároltuk. 25 ml dietil-éter hozzáadása után a maradékot 3x25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. Vákuumban végzett bepárlással 0,85 g (67,5%) terméket kaptunk színtelen olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,74 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,38-2,26 (m, 4H), 1,63-1,56 (m, 4H), 1,31 (s, 6H), 1,21 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 177,05, 174,06, 172,23, 79,19, 51,33, 38,63, 33,90, 33,82, 28,78, 28,72, 28,64, 26,74, 24,73, 24,47.

10. példa

Nonándikarbonsav-1-(etoxi-karbonil-oxi)-etil-észter-metil-észter szintézise

1,30 g (4,0 mmol) cézium-karbonát (Cs_2CO_3), 30 mg (0,20 mmol) nátrium-jodid (NaI) és 0,95 g (4,0 mmol) nonándikarbonsav-monometil-észter 15 ml tetrahidrofuránnal készített heterogén oldatát fél órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten. Ezután 5 ml tetrahidrofuránban 0,61 g (4,0 mmol) 1-klór-etil-etil-karbonátot csepegtettünk az oldathoz. A reakcióelegyet 48 órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten, majd lehűtöttük szobahőmérsékletre és vákuumban bepároltuk. 25 ml dietil-éter hozzáadása után a maradékot 3x25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. Vákuumban végzett bepárlással 0,96 g (75,1%) terméket kaptunk színtelen olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,74 (q, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 4H), 1,63-1,53 (m, 4H), 1,49 (d, 2H), 1,33-1,24 (m, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 174,55, 172,04, 162,92, 153,39, 91,48,

64,75, 51,79, 36,85, 34,37, 31,78, 29,24, 25,19, 24,82, 19,09, 14,48.

11. példa

5 **bisz-(Benzoil-oxi-metil)-nonándikarboxilát szintézise**

3,25 g (10,00 mmol) cézium-karbonát (Cs_2CO_3), 50 mg (0,33 mmol) nátrium-jodid (NaI) és 0,94 g (5,00 mmol) nonándikarbonsav 20 ml tetrahidrofuránnal készített heterogén oldatát fél órán át kevertük szobahőmérsékleten, majd 10 ml tetrahidrofuránban 1,70 g (10 mmol) klór-metil-benzoátot adtunk cseppenként az oldathoz. A reakcióelegyet 48 órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten, majd lehűtöttük szobahőmérsékletre és vákuumban bepároltuk. 25 ml dietil-éter hozzáadása után a maradékot 3x15 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött 15 szárítottuk és leszűrtük. Vákuumban végzett bepárlással 1,76 g (77,2%) terméket kaptunk fehér szilárd anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,09-7,39 (m, 10H), 5,97 (s, 4H), 2,37-2,29 (m, 4H), 1,61-1,56 (m, 4H), 1,28-1,25 (m, 6H). $^{13}\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 172,65, 165,20, 133,63, 130,01, 128,92, 128,44, 79,71, 20 33,84, 28,70, 28,65, 24,42.

12. példa

bisz-(Butanoil-oxi-metil)-nonándikarboxilát szintézise

2,60 g (8,00 mmol) cézium-karbonát (Cs_2CO_3), 30 mg (0,20 mmol) nátrium-jodid (NaI) és 0,94 g (4,00 mmol) nonándikarbonsav 25 ml tetrahidrofuránnal készített heterogén oldatát fél órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten. Ezután 5 ml tetrahidrofuránban 1,09 g (8,00 mmol) klór-metil-butanoátot adtunk cseppenként az oldathoz. A reakcióelegyet 48 órán át 60 °C hőmérsékleten kevertük, majd lehűtöttük szobahőmérsékletre és vákuumban bepároltuk. 30 25 ml dietil-éter hozzáadása után a maradékot 3x05 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. Vákuumban végzett bepárlással 0,76 g (49,0%) terméket kaptunk színtelen olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,70 (s, 4H), 2,29 (t, 8H), 1,6-1,55 (m, 8H), 1,27 (s, 6H), 0,90 (t, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 172,31, 162,50, 78,97, 35,73, 33,81, 28,67, 24,41, 18,05, 13,43.

13. példa

bisz-(Hexanoil-oxi-metil)-nonándikarboxilát szintézise

1,30 g (4,00 mmol) cézium-karbonát (Cs_2CO_3), 20 mg (0,13 mmol) nátrium-jodid (NaI) és 0,37 g (2,00 mmol) nonándikarbonsav 15 ml tetrahidrofuránnal készített heterogén oldatát fél órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten, majd 5 ml tetrahidrofuránban cseppenként hozzáadtunk 0,65 g (4,00 mmol) klór-metil-hexanoátot. A reakcióelegyet 48 órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten, majd lehűtöttük szobahőmérsékletre és vákuumban bepároltuk. 20 ml dietil-éter hozzáadása után a maradékot 3x10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. Vákuumban végzett bepárlás után 0,91 g (51,9%) terméket kaptunk színtelen olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,72 (s, 4H), 2,43-2,32 (m, 8H), 1,75-1,64 (m, 8H), 1,36-1,33 (m, 14H), 0,91 (t, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 172,80, 162,72, 79,40, 34,49, 34,30, 34,25, 31,51, 29,19, 29,12, 24,85, 24,66, 22,62, 14,22.

14. példa

bisz-(Oktanoil-oxi-metil)-nonándikarboxilát szintézise

2,60 g (4,00 mmol) cézium-karbonát (Cs_2CO_3), 30 mg (0,20 mmol) nátrium-jodid (NaI) és 0,75 g (4,00 mmol) nonándikarbonsav 20 ml tetrahidrofuránnal készített heterogén oldatát fél órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten. Ezután 5 ml tetrahidrofuránban 1,53 g (8,00 mmol) klór-metil-oktanoátot adtunk cseppenként az oldathoz. A reakcióelegyet 48 órán át kevertük 60 °C hőmérsékleten, majd lehűtöttük szobahőmérsékletre és vákuumban bepároltuk. 20 ml dietil-éter hozzáadása után a maradékot 3x15 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, magnézium-szulfát fölött szárítottuk és leszűrtük. Vákuumban végzett bepárlással 0,95 g (47,9%) terméket kaptunk színtelen olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,76 (s, 4H), 2,37 (t, 8H), 1,65 (t, 8H), 1,30 (s br, 22H), 90 (t, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 172,89, 62,32, 79,44, 34,35, 34,26, 31,29, 29,32, 29,23, 29,14, 24,99, 24,86, 22,94, 14,41.

15. példa

Azelainsav és azelainsav-származékok antibakteriális hatékonysága

5 Azelainsav, valamint a 7., 12. és a 13. példa szerinti azelainsav-származékok *Staphylococcus aureus*-szal szemben kifejtett baktériumölő hatását agargéleken vizsgáltuk. Az összes származék nagy gátló zónákat mutatott, míg az azonos mennyiségű (10 mg) azelainsav nem mutatott gátló hatást.

10 A származékok nagyfokú affinitást mutattak *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* és *Staphylococcus epidermidis* törzsekkel szemben.

16. példa

A 2. példa szerinti krémek klinikai vizsgálata

15 Indikáció: bélrák

20 Egy 76 éves nőt, akinek az arcán bőrrák volt (egy seb az orra fölött), fotodinamikus terápiával kezelték [5-ALA-metil-észter, beszerezhető a Photocure ASA-tól (Oslo, Norvégia)]. A kezelés eredménye nagyon jó volt. Mintegy egy év után ugyanazon a területen új sebet figyelt meg. Most a 2. példa szerinti 5%-os krémet használja hetenként kb. másfél éve, és így a betegség fejlődését ellenőrzés alatt tudja tartani.

17. példa

25 A 2. példa szerinti krémek klinikai vizsgálata

Biztonság

30 A 2. példa szerinti krémet kb. két éven keresztül különböző bőrbetegségek kezelésére vizsgáltuk (lásd a korábbi példákat). Nem figyeltünk meg helyi vagy szisztémás mellékhatásokat. A 3. példa szerinti páciens naponta kezeltük heteken keresztül a 2-10%-os krémekkel anélkül, hogy a toxicitás bármilyen jelét tapasztaltuk volna.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek – ahol
 n jelentése 4-től 12-ig terjedő egész szám, előnyösen 6, 7 vagy
 5 8, legelőnyösebben 7;
 R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált, adott
 esetben telítetlen 1-15 szénatomos alkilcsoport vagy előnyösen
 $-CHR^3-O-CO-R^2$ általános képletű csoport;
 R^2 jelentése egymástól függetlenül adott esetben szubsztituált,
 10 adott esetben telítetlen, 1-15 szénatomos alkilcsoport vagy alkoxicsop-
 port, vagy legfeljebb 16 szénatomos arilcsoport, alkarilcsoport,
 aralkilcsoport, aril-oxi-csoport, alkaril-oxi-csoport vagy aralkoxicsop-
 port, vagy R^2 jelentése a hozzá viszonyítva γ helyzetben levő R^3 cso-
 porttal együtt 2-5 gerincatomos áthidaló csoport; és
 15 R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben
 szubsztituált, adott esetben telítetlen 1-15 szénatomos alkilcsoport,
 $R^2-CO-O-$ általános képletű csoport, vagy R^3 R^2 -vel együtt egy fen-
 tebb meghatározott áthidaló csoportot képez –
 vagy ezek fiziológiailag elviselhető sói.
- 20 2. Az 1. igénypont szerint vegyületek – ahol az (I) általános
 képletben n jelentése 6, 7 vagy 8; R^1 jelentése 1-10 szénatomos
 alkilcsoport vagy $-CHR^3-O-CO-R^2$ általános képletű csoport; R^3 je-
 lentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; és R^2 jelen-
 tése metil-, etil-, propil-, butil-, pentil-, benzil-, metoxi-, etoxi-,
 25 propil-oxi-, butoxi-, pentoxi- vagy benzil-oxi-csoport –
 vagy azok fiziológiailag elviselhető sói.
3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek – ahol az (I) általános
 képletben n jelentése 7, 8, 9 vagy 10; R^2 jelentése 2-6 szénatomos
 alkilcsoport vagy alkoxics csoport vagy fenilcsoport; R^3 jelentése hid-
 30 rogénatom vagy metilcsoport; és R^1 jelentése CH_3 vagy CHR^3OCOR^2
 általános képletű csoport –
 vagy azok fiziológiailag elviselhető sói.
4. Eljárás az 1-3 igénypontok bármelyike szerinti vegyületek
 előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy 4-12 szénatomos alkán-
 35 dikarbonsavat vagy annak sóját vagy észterét egy acil-oxi-metilező
 szerrel reagáltatjuk.

5. Az 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – ahol R^1 és n jelentése az 1-3. igénypontok bármelyikében adott meghatározás szerinti, és R^4 jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom – vagy annak egy sóját egy (II) általános képletű acil-oxi-metilező szerrel reagáltatjuk – ahol R^2 és R^3 jelentése az 1-3. igénypontok bármelyikében adott meghatározás szerinti, és X jelentése kilépő csoport, például halogénatom, hidroxilcsoport vagy szulfonsavészter csoport.

6. Gyógyászati kompozíció, amely az 1-3. igénypontok bármelyikében meghatározott, (I) általános képletű vegyületet vagy annak fiziológiailag elviselhető sóját vagy észterét legalább egy gyógyászati hordozóval vagy segédanyaggal együtt tartalmazza.

7. Az 1-3. igénypontok bármelyikében meghatározott, (I) általános képletű vegyület vagy annak fiziológiailag elviselhető sója vagy észtere a gyógyászatban vagy megelőző hatóanyagként való felhasználásra.

8. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti, (I) általános képletű vegyületek n -alkán- α,ω -dikarbonsav-acil-oxi-metil-észterének vagy sójának vagy észterének gyógyszeranyagként való alkalmazása ember vagy állat kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására olyan állapot leküzdésére, amely érzékeny az említett dikarbonsav gyógyszeranyaggal végzett kezelésre.

9. 6-14 szénatomos alkándikarbonsav acil-oxi-metil-észterének vagy e vegyület sójának vagy észterének gyógyszeranyagként való alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amely akne, rosacea, hiperpigmentáció, sebgyógyulás, aktinikus keratózisos, bazális sejtkarcinóma vagy baktériumos, vírusos vagy gombás fertőzés kezelésére vagy rák kezelésére vagy megelőzésére használható.

10. 6-14 szénatomos alkándikarbonsavak acil-oxi-metil-észterei, kivéve a bisz-[1-(acetyl-oxi)-etil]-nonándikarboxilátot, a [[6-(benzil-oxi)-adipoil]-oxi]-metil-penicillanát-szulfont, az (adipoil-oxi)-metil-penicillanát-szulfont vagy a (X) általános képletű vegyületet

– ahol a (X) általános képletben

$R^2(R^8)$ jelentése C_2H_5 és $R(R^9)$ jelentése $CH_2O_2C(CH_2)_4CO_2CH_2C_6H_5$; vagy

$R^2(R^8)$ jelentése FCH_2 és $R(R^9)$ jelentése $CH_2O_2C(CH_2)_4CO_2CH_2C_6H_5$;
vagy

$R^2(R^8)$ jelentése $CH_2C=CH$ és $R(R^9)$ jelentése $CH_2O_2C(CH_2)_4CO_2K$;
vagy

- 5 $R^2(R^8)$ jelentése $CH=CH_2$ és $R(R^9)$ jelentése $CH_2O_2C(CH_2)_4CO_2K$ –
és azok fiziológiailag elviselhető sói és észterei.

10

PHOTOCURE ASA
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Palágyi Tivadar
szabadalmi ügyvivő

teljesen rajzolt

2008. 11. 18. TP

