

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) 184 288

A bejelentés napja: (22) 80.05.19.

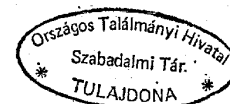
(21) (1236/80)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
GB(32)
79.05.23(31)
(79.17973),

A közzététel napja: (41) (42) 83.06.28.

Megjelent: (45) 87.05.29.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₃
C07 C 49/794

Feltaláló(k): (72)

UMEDA Isao, vegyész, Yokohama, ISHITSUKA Hideo,
biológus, Yokohama, SUHARA Yasuji, vegyész, Yokohama, JP,
SHINMA Nobuo, vegyész, Clifton, N. J., US

Szabadalmaz: (73)

F. Hoffmann-La Roche et CO. AG., Basel, CH

(54)

ELJÁRÁS HELYETTESÍTETT ACETOFENON-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

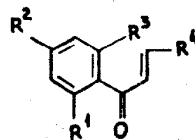
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű helyettesített acetofenon-származékok (mely képletben R^1 jelentése hidroxil-, foszfono-oxi-, benziloxi-karbonil-oxi-, trialkil-ammónio-(1-4 szénatomos)-aciloxi-, furoil-oxi-, adott esetben acilezett amino-glikozil-oxi- vagy adott esetben kis szénatomszámú alkoxi-csoporttal helyettesített benzoil-oxi-csoport;

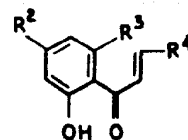
R^2 és R^3 jelentése kis szénatomszámú alkoxi-csoport és R^4 jelentése benzimidazolil-csoport, adott esetben kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesített furil- vagy tienil-csoport vagy adott esetben kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkil-tio-, alkilén-dioxi-, acil-oxi- vagy alkoxi-alkoxi-csoporttal helyettesített fenil-csoport;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^1 jelentése hidroxil-csoport, úgy R^4 benzimidazolil-csoportot vagy aciloxi- vagy alkoxi-alkoxi-csoporttal helyettesített fenil-csoportot képvisel) (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületekből történő előállítására.

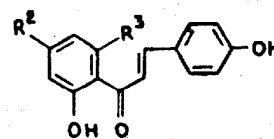
Az (I) általános képletű új vegyületek a gyógyászatban vírusellenes készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.



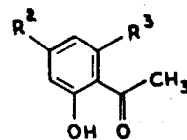
(I)



(II)



(III)



(IV)

Találmányunk új helyettesített acetofenon-származékok és az e vegyületeket tartalmazó vírusellenes hatású gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

Találmányunk tárgya közelebbről eljárás (I) általános képletű új helyettesített acetofenon-származékok előállítására (mely képletben

R^1 jelentése hidroxil-, foszfono-oxi-, benziloxi-karbonil-oxi-, trialkil-ammonio-(1-4 szénatomos)-aciloxi-, furoil-oxi-, adott esetben acilezett amino-glikozil-oxi- vagy adott esetben kis szénatomszámú alkoxi-csoporttal helyettesített benzoil-oxi-csoport;

R^2 és R^3 jelentése kis szénatomszámú alkoxi-csoport és R^4 jelentése benzimidazolil-csoport, adott esetben kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesített furil- vagy tienil-csoport vagy adott esetben kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkil-tio-, alkilén-dioxi-, acil-oxi- vagy alkoxi-alkoxi-csoporttal helyettesített fenil-csoport;

azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^1 jelentése hidroxil-csoport, úgy R^4 benzimidazolil-csoportot vagy aciloxi- vagy alkoxi-alkoxi-csoporttal helyettesített fenil-csoportot képvisel).

Az (I) általános képletű vegyületek – mint már említettük – vírusellenes készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.

A Beilsteins Handbuch der organischen Chemie 4. kiadás, 3. kiegészítő mű, 8. kötet, 3. rész (1970, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York) 4114–4115 irodalmi helyen kalkonok kerültek ismertetésre, amelyek azonban az (I) általános képletű vegyületektől eltérő szerkezettel rendelkeznek és vírusellenes hatásukról említés sem történt.

Swallow D. L. és tsai [Ann. N.Y. Acad. Sci., 283 (1977) 305–309] vírusellenes hatású vegyületeket írtak le. Ezek a származékok azonban kémiaiilag különböznek az (I) általános képletű vegyületekből és hatásuk is gyengébb.

Az adott esetben acilezett amino-glikozil-oxi-csoportok előnyös képviselője a peracetil- β -D-glükózaminil-oxi- és az N-acetil- β -D-glükózaminil-oxi-csoport. Az adott esetben kis szénatomszámú alkoxi-csoporttal helyettesített benzoil-oxi-csoport előnyösen pl. benzoil-oxi-, 4-metoxi-benzoil-oxi- vagy 2,4-dimetoxi-benzoil-oxi-csoport lehet. A trialkilammonio-acil-oxi-csoportok közül – mint előnyöset – a trietilammonio-acetoxi-csoportot említjük meg. A kis szénatomszámú alkoxi-csoportok előnyösen 1–4 szénatomot tartalmazhatnak (pl. metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy butoxi-csoport stb.). Az adott esetben kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesített furil- vagy tienil-csoport pl. 2-furil-, 5-metil-2-furil- vagy 2-tienil-csoport lehet. A helyettesített fenilcsoportok előnyös képviselője a p-tolil-, p-metoxi-fenil-, p-etoxi-fenil-, p-metoxi-metoxi-fenil-, p-acetoxi-fenil-, m,p-(metilén-dioxi)-fenil- és p-(metil-tio)-fenil-csoport stb.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

- 2',4',4'-trimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
- 4-etoxi-2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
- 2',4'-dimetoxi-4-metil-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
- 2',4'-dimetoxi-4-(metil-tio)-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
- 2'-etoxi-4,4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
- 2',4'-dimetoxi-3-(5-metil-2-furil)-6'-(foszfono-oxi)-akrilofenon;
- 4-etoxi-2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;

- 2',4'-dimetoxi-3,4-(metilén-dioxi)-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
- 2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-3-(2-tienil)-akrilofenon;
- 2'-(2-acetamido-2-dezoxi-3,4,6-tri-O-acetil- β -D-glükopiranozil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon;
- 5 2'-(2-acetamido-2-dezoxi- β -D-glükopiranozil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon;
- 2'-(benziloxi-karbonil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon;
- 2',4,4'-trimetoxi-6'-(triethylammonio-acetoxi)-kalkonklorid;
- 10 2',4,4'-trimetoxi-6'-(4-metoxi-benzoil-oxi)-kalkon;
- 2'-(2,4-dimetoxi-benzoil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon;
- 2'-(benzoil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon;
- 2'-(2-furoil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon;
- 2'-hidroxil-4',6'-dimetoxi-4-(metoxi-metoxi)-kalkon;
- 15 3-(5-benzimidazolil)-2'-hidroxil-4',6'-dimetoxi-akrilofenon;
- 4-acetoxi-2'-hidroxil-4',6'-dimetoxi-kalkon.

A találmányunk tárgyát képező eljárással az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy

- 20 a) valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R^2 , R^3 és R^4 jelentése a korábbiakban megadott) valamely foszfor-oxi-halogeniddel, oldószerben, valamely bázis jelenlétében reagáltatunk és a reakcióterméket hidrolizáljuk; vagy
- 25 b) valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R^2 , R^3 és R^4 jelentése a korábbiakban megadott) egy 2-acetamido-2-dezoxi-3,4,6-tri-O-acetil- α -D-glükopiranozil-halogeniddel reagáltatunk oldószerben, egy alkálifém-hidrid jelenlétében és kívánt esetben a reakcióterméket részlegesen hidrolizáljuk; vagy
- 30 c) valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R^2 , R^3 és R^4 jelentése a korábbiakban megadott) valamely trialkilaminnal és egy halogén-acetil-halogeniddel reagáltatunk oldószerben; vagy
- 35 d) valamely (II) általános képletű vegyületben (mely képletben R^2 , R^3 és R^4 jelentése a korábbiakban megadott) levő hidroxil-csoportot valamely benziloxi-karbonsav, adott esetben alkoxi-csoporttal helyettesített benzoosav vagy furán-karbonsav reakcióképes származékával acilezzük; vagy
- 40 e) valamely (III) általános képletű vegyületben (mely képletben R^2 és R^3 jelentése a korábbiakban megadott) levő 4-helyzetű hidroxil-csoportot egy alkán-karbonsav reakcióképes származékával acilezzük; vagy
- 45 f) valamely (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben R^2 és R^3 jelentése a korábbiakban megadott) egy (V) általános képletű aldehiddel (mely képletben R^4 a korábbiakban megadott) reagáltatunk oldószerben, bázikus katalizátor jelenlétében.
- 50 Eljárásunk a) változata során egy (II) általános képletű vegyületet valamely foszforoxi-halogeniddel (pl. foszforoxi-kloriddal vagy foszforoxi-bromiddal) reagáltatunk oldószeres közegben (pl. benzolban, toluolban, tetrahidrofuranban, dioxánban vagy ciklohexánban) valamely bázis (pl. N,N-diizopropil-etilamin, trietilamin vagy piridin) jelenlétében, majd a kapott terméket önmagában ismert módon hidrolizáljuk. A (II) általános képletű kiindulási anyagok eljárásunk f) változata szerint állíthatók elő.
- 60 Eljárásunk b) változata szerint oly módon járhatunk el, hogy a 2-acetamido-2-dezoxi-3,4,6-tri-O-acetil- α -D-glükopiranozil-halogenidet egy (II) általános képletű vegyület és egy alkálifém-hidrid (pl. nátrium-hidrid vagy

kálium-hidrid) megfelelő oldószerrel (pl. dimetil-formammiddal, dioxánnal, tetrahidrofuránnal vagy benzollal) képezett oldatához adjuk. A kapott terméket önmagában ismert módon hidrolizálva az acetamido-csoporton kívül az acetyl-csoportokat is eltávolítjuk.

Eljárásunk c) változata szerint oly módon járhatunk el, hogy egy trialkilamint és halogén-acetyl-halogenidet (pl. trietilamint és bróm-acetyl-bromidot) egy (II) általános képletű vegyület szerves oldószerrel (pl. etilacetáttal) képezett oldatához adunk.

Eljárásunk d) változata szerint a (II) általános képletű vegyületekben levő hidroxil-csoport acilezését oly módon végezhetjük el, hogy a (II) általános képletű kiindulási anyagot önmagában ismert módon valamely benzil-oxi-karbonsav, adott esetben kis szénatomszámú alkoxi-csoporttal helyettesített benzoosav vagy egy furán-karbonsav reakcióképes származékával hozzuk reakcióba. Reakcióképes származékként előnyösen pl. bisz-(4-met-oxi-benzoosav)-anhydridet, benzoil-kloridot, benziloxi-karbonil-kloridot, 2,4-dimetoxi-benzoil-kloridot vagy 2-furoil-kloridot alkalmazhatunk.

Eljárásunk e) változata szerint a (III) általános képletű vegyületekben levő 4-helyzetű hidroxil-csoportot önmagában ismert módon egy alkán-karbonsav reakcióképes származékával (pl. ecetsavanhydriddel) történő reagáltatással acilezzük.

Eljárásunk f) változata szerint oly módon járhatunk el, hogy egy bázikus katalizátort (pl. valamely alkálifém-hidroxidot vagy alkálifém-karbonátot mint pl. nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, nátrium-karbonátot vagy kálium-karbonátot vagy egy alkoholátot pl. nátrium-etilátot vagy kálium-etilátot) a (IV) és (V) általános képletű kiindulási anyagok megfelelő oldószerrel (pl. metanollal, etanollal, dioxánnal, tetrahidrofuránnal, benzollal vagy hexánnal) képezett oldatához adunk és a reakcióelegyet néhány óra és 3 nap közötti időtartamon át kb. 0–100 °C-os hőmérsékleten keverjük.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás hatóanyagként valamely (I) általános képletű helyettesített acetofenon-származékot tartalmazó vírusellenes hatású gyógyászati készítmények előállítására. Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények a Picar-na csoporthoz tartozó bizonyos vírusok ellen különösen hatásosak. Jó vízoldhatóságuk révén az alábbi (I) általános képletű vegyületeket különösen előnyösen alkalmazhatjuk nazális adagolásra alkalmas, ill. injekciós készítmények előállítására:

2',4,4'-trimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
4-etoxi-2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
2',4'-dimetoxi-4-metil-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
2',4'-dimetoxi-4-(metil-tio)-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
2'-etoxi-4,4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
2',4'-dimetoxi-3-(5-metil-2-furil)-6'-(foszfono-oxi)-akrilofenon;
4'-etoxi-2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
2',4'-dimetoxi-3,4-(metilén-dioxi)-6'-(foszfono-oxi)-kalkon;
2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-3-(2-tienil)-akrilofenon;
2'-(2-acetamido-2-dezoxi-β-D-glükopiranozil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon;
2',4,4'-trimetoxi-6'-(trietilammónio-acetoxi)-kalkon.

Az (I) általános képletű vegyületek vírus-ellenes hatással rendelkeznek és 0,006–kb. 1 µg/ml koncentrációban különösen az emberi rhino-vírusok szaporodását gátolják

emberi embrionális tüdősejttenyészetekben vagy HeLa-sejttenyészetekben.

A vírus-ellenes hatás meghatározására szolgáló tesztek eredményeit az alábbiakban ismertetjük:

1. *In vitro* vírus-ellenes aktivitás (virális citopatogén hatás gátlása)

HeLa-sejtek (6×10^4) szuszpenzióját Rhinovírus HGP-el (3×10^3 telepképző egység – PFU) összekeverjük és a teszt-vegyület sorozathígításait tartalmazó mikrotesztlemezre felvisszük. A sejteket 2% borjúsérumot, 1% triptó-z-foszfát-táptalajt, 100 µg/ml Streptomocint és 20 egység/ml penicillint tartalmazó Eagel-féle esszenciális minimál-táptalajon tenyésztjük. A vírusos citopatogén hatást mikroszkóp alatt figyeljük meg és 33 °C-on 2 napon át végzett tenyésztés után értékeljük.

Az eredményeket az I. táblázatban foglaljuk össze. A teszt-vegyületek vírusellenes aktivitását a citopatogén hatásnak a kontroll-tenyészethez viszonyított 50%-os gátláshoz szükséges koncentráció (IC_{50}) formájában adjuk meg.

I. táblázat

Teszt-vegyület	IC_{50} (µg/ml) Rhinovírus HGP
2',4,4'-trimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	0,03–0,1
4-etoxi-2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	0,006–0,02
2',4'-dimetoxi-4-metil-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	0,02
2',4'-dimetoxi-4-(metil-tio)-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	0,02
2'-etoxi-4,4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	0,02
2',4'-dimetoxi-3-(5-metil-2-furil)-6'-(foszfono-oxi)-akrilofenon	0,4–0,1
4'-etoxi-2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	0,03
2',4'-dimetoxi-3,4-(metilén-dioxi)-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	0,06
2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-3-(2-tienil)-akrilofenon	0,04–0,1
2'-(2-acetamido-2-dezoxi-3,4,6-tri-O-acetil-β-D-glükopiranozil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon	0,01–0,3
2'-(2-acetamido-2-dezoxi-β-D-glükopiranozil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon	3–10
2'-(benziloxi-karbonil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon	0,01–0,03
2',4,4'-trimetoxi-6'-(trietilammónio-acetoxi)-kalkon-klorid	0,01
2',4,4'-trimetoxi-6'-(4-metoxi-benzoil-oxi)-kalkon	0,03–0,1
2'-(2,4-dimetoxi-benzoil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon	0,03–0,1
2'-(benzoil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon	0,03–0,1
2'-(2-furoil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkon	0,3
2'-hidroxil-4',6'-dimetoxi-4-(metoxi-metoxi)-kalkon	0,03–0,1
3-(5-benzimidazolil)-2'-hidroxil-4',6'-dimetoxi-akrilofenon	0,01–0,3
4-acetoxi-2'-hidroxil-4',6'-dimetoxi-kalkon	0,03

2. *In vivo* vírusellenes aktivitás

A II. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeknek Cocksackie vírus B1 által előidézett halálos fertőzésekre kifejtett vírusellenes hatását egéren vizsgáljuk. 15 g súlyú ddy egereket az LD₅₀ érték mintegy tizszeresének megfelelő mennyiségű vírussal intraperitoneálisan megfertőzünk. A megfertőzött egereket a fertőzés előtt 2 órával és utána 7, 22 és 31 órával – tehát négyszer – kezeljük orálisan vagy intravénásan a teszt-vegyületet tartalmazó készítménnyel. A túlélő állatokat a 21. napon megszámoljuk. A kezeltlen egerek a fertőzés utáni 3–5. napon elpusztulnak.

II. táblázat

Cocksackie-vírus B1-gyel szemben kifejtett vírusellenes hatás egéren

Dózis	Teszt-vegyület	Túlélő állatok (%)
2',4,4'-trime-toxi-6'- (foszfono-oxi)- -kalkon	80 mg/kg×4 p. o. 40 20	70 50 10
2',4,4'-trime-toxi-6'- (foszfono-oxi)-kalkon	10 mg/kg×4 i. v. 5	60 20
2'-etoxi-4,4'-dimetoxi- -6'-(foszfono-oxi)- -kalkon	40 mg/kg×4 p. o.	30

Az (I) általános képletű vegyületeket a szervezet jól viseli el és a Rhinovírus-fertőzések ellen vírusellenes aktivitást kifejtő dózisok 10–1000-szeresének megfelelő koncentrációban nem mutatnak semmilyen toxikus tünetet. Az (I) általános képletű vegyületek egéren 1 g/kg vagy ennél nagyobb orális dózisban nem toxikusak. A III. táblázatban az (I) általános képletű vegyületek akut toxicitását adjuk meg (egéren).

III. táblázat

Teszt-vegyület	LD ₅₀ (mg/kg) ¹	
	Ip. ²	P.o. ³
2',4,4'-trime-toxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	>500	>1000
4-etoxi-2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	>500	>1000
2',4'-dimetoxi-4-metil-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	>500	>2000
2',4'-dimetoxi-4-(metil-tio)-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	>500	>1000
2'-etoxi-4,4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	>500	>1000
2',4'-dimetoxi-3-(5-metil-2-furil)-6'-(foszfono-oxi)-akrilofenon	>500	>1200
4'-etoxi-2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	>500	>2000
2',4'-dimetoxi-3,4-(metilén-dioxi)-6'-(foszfono-oxi)-kalkon	>500	>1000
2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-(2-tienil)-akrilofenon	>500	>1000
2'-(2-acetamido-2-dezoxi-3,4,6-tri-O-acetil-β-D-glükopiranozil-oxi)-4,4',6'-trime-toxi- -kalkon	>500	>2000
2'-(2-acetamido-2-dezoxi-β-D-glükopiranozil-oxi)-4,4',6'-trime-toxi- -kalkon	>300	>2000
2'-(benzil-oxi-karbonil-oxi)-4,4',6'-trime-toxi- -kalkon	>500	>1000
2',4,4'-trime-toxi-6'-(trietilammonio-acetoxi)- -kalkon-klorid	>180	>1000
2',4,4'-trime-toxi-6'-(4-metoxi-benzoil-oxi)- -kalkon	>500	>1000
2'-(2,4-dimetoxi-benzoil-oxi)-4,4',6'-trime-toxi- -kalkon	>500	>1000

2'-(benzoi-oxi)-4,4',6'-trime-toxi-kalkon	>500	>1000
2'-(2-furoil-oxi)-4,4',6'-trime-toxi-kalkon	>500	>1000
2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-4-(metoxi-metoxi)- -kalkon	>500	>1000
3-(5-benzimidazolil)-2'-hidroxi-4',6'-dimet- oxi-akrilofenon	>100	>1000
4-acetoxi-2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-kalkon	>500	>1000

Megjegyzések:

- 15–20 g súlyú ddy egereknek a teszt-vegyületet egy-szeri dózisban adjuk be. A túlélő állatokat a 21. napon megszámoljuk.
- A teszt-vegyületeket dimetil-szulfoxidban oldjuk.
- A teszt-vegyületeket 0,5%-os karboximetil-cellulózos oldatban szuszpendáljuk.
- Az (I) általános képletű vegyületeket – mint már em-lítettük – a gyógyászatban vírusos megbetegedések, kü-lönösen megfázás ellen felhasználható készítmények előállításánál alkalmazhatjuk hatóanyagként. Talál-má-ryunk szerinti eljárással előállítható gyógyászati készí-t-mények legalább egy (I) általános képletű vegyületet és megfelelő gyógyászati hordozóanyagokat tartalmaznak. E célra enterális, perkutáns vagy parenterális adagolásra alkalmas, szerves vagy szervetlen iners hordozóanyagokat (pl. vizet, zselatint, gumi arabikumot, laktózt, keményí-tőt, magnézium-sztearátot, talkumot, növényi olajokat, polialkilén-glikolokat, vazelint stb.) alkalmazhatunk. A készítmények, továbbá gyógyászatilag értékes további komponenseket (pl. lázcsillapító, fájdalomcsillapító, gyulladásgátló szereket, anti-hisztaminokat, interferon-indítók stb.) is tartalmazhatnak. A gyógyászati készí-t-ményeket orális (pl. tabletta, kapszula, pirula, porkeve-rik, granula, oldat, szirup, szuszpenzió, elixir stb.) vagy parenterális (pl. steril oldat, szuszpenzió vagy emulzió) adagolásra alkalmas, vagy helyileg alkalmazható (pl. ol-dat, szuszpenzió, kenőcs, hintőpor, aeroszol stb.) alak-ban formulázhatjuk.

A gyógyászati készítmények sterilizeshetők és/vagy to-vábbi adalékokat (pl. konzerválószeret, stabilizálósze-reket, emulgeálószeret, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat vagy puffereket stb.) tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítményeket oly módon adagolhat-juk, hogy a hatóanyag koncentrációja az elpusztítandó vírus minimális gátlási koncentrációjánál nagyobb le-gyen.

Az alkalmazandó dózis az adagolás módjától, a beteg korától, súlyától és állapotától és különösen a kezelendő betegségtől függ. Felnőtteknél megfázás kezelése esetén a napi orális dózis általában kb. 100–2000 mg 3–6 al-kalommal, míg helyi alkalmazás esetén általában kb. 0,1–100 µg/cm² 3–6 alkalommal. Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

1,0 g 2'-hidroxi-4,4',6'-trime-toxi-kalkon és 2 ml N,N-dizopropil-etilamin 20 ml vízmentes toluóllal képezett o-datához keverés közben 10 ml foszforoxi-kloridot adunk. A reakcióelegyet 50 percen át szobahőmérsék-leten keverjük, majd vákuumban 30–40 °C-os fürdő-hőmérsékleten bepároljuk. A barna olajos maradékot egy éjjelen át foszforpentoxid felett szárítjuk, majd 50 ml 1:1 térfogatarányú víz-tetrahidrofuran eleggyel szoba-hőmérsékleten 10 percen át hidrolizáljuk. A szerves ol-dószert vákuumban 30–40 °C-os fürdőhőmérsékleten

eltávolítjuk, a vizes koncentrátumot 3×50 ml jéghideg kloroformmal extraháljuk, az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A barnás maradékot 30 ml 0,1 n kálium-karbonát-oldatban oldjuk, 2×50 ml etilacetáttal mossuk, hideg sósavval megsavanyítjuk és 3×50 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban kb. 10 ml-re bepároljuk. A koncentrátumot kovasavgel-oszlopra (40 g) visszük fel és 10:1 térfogatarányú kloroform-metanol eleggyel eluáljuk. A 30–50. frakciót (egy-egy frakció térfogata 10–10 ml) egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 0,65 g sárga maradékot kapunk, melyet etanol-hexán elegyből kristályosítunk. 0,55 g 2',4,4'-trimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkont kapunk 71–73 °C-on olvadó vörösesbarna kristályok alakjában. Kitermelés: 44%.

2. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 4-etoxi-2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-kalkonból kiindulva 4-etoxi-2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkont állítunk elő. Op.: 63–64 °C.

3. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-4-metil-kalkonból kiindulva 2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkont állítunk elő. Op.: 81–83 °C.

4. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-4-(metil-tio)-kalkonból kiindulva 2',4'-dimetoxi-4-metil-tio-6'-(foszfono-oxi)-kalkont állítunk elő. Op.: 63–66 °C.

5. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2'-etoxi-6'-hidroxi-4,4'-dimetoxi-kalkonból kiindulva 2'-etoxi-4,4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkont állítunk elő. Op.: 72–75 °C.

6. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-3-(5-metil-2-furil)-akrilofenonból kiindulva 2',4'-dimetoxi-3-(5-metil-2-furil)-6'-(foszfono-oxi)-akrilofenont állítunk elő. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,8 (3H, OCH_3), 3,85 (3H, OCH_3) és 2,9 ppm (3H, CH_3).

7. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 4'-etoxi-2'-hidroxi-4,6'-dimetoxi-kalkonból kiindulva 4'-etoxi-2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkont állítunk elő. Op.: 85–88 °C.

8. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-3,4-(metilén-dioxi)-kalkonból

kiindulva 2',4'-dimetoxi-3,4-(metilén-dioxi)-6'-(foszfono-oxi)-kalkont állítunk elő. Op.: 79–80 °C.

9. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-3-(2-tienil)-akrilofenonból kiindulva 2',4'-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-3-(2-tienil)-akrilofenont állítunk elő. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,5 (3H, OCH_3), 3,6 (3H, OCH_3) és 7,0 ppm (1H, tienil-proton a 3-helyzetben).

10. példa

500 mg 2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxi-kalkon és 100 mg nátrium-hidrid (50%-os tisztaságú) 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett elegyéhez 1,1 g 2-acetamido-2-dezoxi-3,4,6-tri-O-acetil- α -D-glükopiranozil-kloridot adunk és a reakcióelegyet 3 órán át keverjük. Ezután 30 ml jeges vizet és 50 ml kloroformot adunk hozzá és az elegyet rázogatjuk. A kloroformos fázist elválasztjuk, 3×20 ml jeges vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kevés etilacetitban oldjuk és az oldatot kovasavgel-oszlopra (30 g) visszük fel, majd az oszlopot etilacetáttal eluáljuk. A 20–25. frakciót (egy-egy frakció térfogata 10–10 ml) egyesítjük és bepároljuk. A szilárd maradékot (406 mg) etilacetitból kristályosítva 301 mg 2'-(2-acetamido-2-dezoxi-3,4,6-tri-O-acetil- β -D-glükopiranozil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkont kapunk világossárga, 108–110 °C-on olvadó kristályok alakjában. Kitermelés: 30%.

11. példa

300 mg, a 10. példa szerint előállított 2'-(2-acetamido-2-dezoxi-3,4,6-tri-O-acetil- β -D-glükopiranozil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkont 4 ml metanolban oldunk. Az oldathoz 3 ml trietilamint és 0,4 ml vizet adunk, majd szobahőmérsékleten 8 órán át keverjük és vákuumban bepároljuk. A maradék etanol-hexán elegyből történő kristályosítása után világossárga 197–200 °C-on olvadó kristályok alakjában 180 g 2'-(2-acetamido-2-dezoxi- β -D-glükopiranozil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkont kapunk.

12. példa

100 mg 2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxi-kalkon és 2 ml etilacetát oldathoz 0,2 ml trietilamint és 0,12 ml bróm-acetil-bromidot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük, 5 ml dimetil-formamiddal elegyítjük és 3 órán át keverjük. Ezután 50 ml étert adunk hozzá és a kiváló csapadékot dekantálás után 5 ml vízben oldjuk. Az oldatot Dowex-1 oszlopra (C1-forma, 1×20 cm) visszük fel és liofilizáljuk. 50 mg világossárga higroszkópos port kapunk, melyet metanol-etilacetát elegyből kristályosítunk. 32 mg 2',4,4'-trimetoxi-6'-(tri-etilammonio-acetoxi)-kalkon-kloridot kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 1,4 (9H, CH_2CH_3), 3,8 (3H, OCH_3), 3,85 (6H, OCH_3) és 4,9 ppm (2H, COCH_2N).

13. példa

2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxi-kalkon 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldathoz 10 ml trietilamint, 43 mg p-(dimetilamino)-piridint és 182 mg 4-met-

oxi-benzoésavanhidridet adunk. A reakcióelegyet 18 órán át 80 °C-on keverjük, majd bepároljuk. A maradékhoz 30 ml etilacetátot adunk és az elegyet egymás után 0,2 n sósavval, 10%-os nátrium-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. Az etilacetátos fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 6 g kovasavgélen kromatografáljuk, majd 3:1–1:1 térfogatarányú hexán-etilacetát elegyekkel eluáljuk. 180 mg világossárga olajat kapunk, melyet metanolból kristályosítunk. Világossárga prizmák alakjában 110 mg 2',4,4'-trimetoxi-6'-(4-metoxi-benzil-oxi)-kalkont kapunk. Op.: 111–111,5 °C.

14. példa

156 mg benzil-klorid, 220 mg trietilamin és 20 mg 4-(dimetil-amino)-piridin 5 ml vízmentes tetrahidrofúrral képezett oldathoz 315 mg 2'-hidroxil-4,4',6'-trimetoxi-kalkont adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percen át erőteljesen keverjük, majd jéghűtés közben 50 ml 0,1 n sósavba öntjük.

Az elegyet 2 × 70 ml etilacetáttal extraháljuk, majd az extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk és a maradékot metanolból átkristályosítjuk. 315 mg 2'-(benzil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkont kapunk 133,8 °C-on olvadó világossárga tűk alakjában. Kitermelés: 75%.

15. példa

A 14. példában ismertetett eljárással analóg módon benziloxi-karbonil-klorid felhasználásával világossárga kristályok alakjában 2'-(benziloxi-karbonil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkont állítunk elő. Op.: 127,2 °C.

16. példa

A 14. példában ismertetett eljárással analóg módon 2,4-dimetoxi-benzil-klorid felhasználásával 2'-(2,4-dimetoxi-benzil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkont állítunk elő. A szintelen prizmák olvadáspontja 119–120 °C.

17. példa

A 14. példában ismertetett eljárással analóg módon 2-furoil-klorid felhasználásával 2'-(2-furoil-oxi)-4,4',6'-trimetoxi-kalkont állítunk elő. A világossárga kristályok olvadáspontja 127,0 °C.

18. példa

1,57 g 2'-hidroxil-4',6'-dimetoxi-acetofenon és 1,33 g 4-(metoxi-metoxi)-benzaldehyd 3 ml etanollal képezett oldathoz keverés közben 30 ml 15%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 2 napon át szobahőmérsékleten keverjük, majd 70 ml jeges vízbe öntjük, a pH-t sósavval 7-re állítjuk be és 2 × 150 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Az olajos maradékot metanolból kristályosítjuk. 780 mg 2'-hidroxil-4',6'-dimetoxi-4-(metoxi-metoxi)-kalkont kapunk. A sárga tűk olvadáspontja 104,5 °C.

19. példa

A 18. példában ismertetett eljárással analóg módon 5-benzimidazol-karbaldehyd felhasználva 3-(5-benzimidazolil)-2'-hidroxil-4',6'-dimetoxi-akriflofenont kapunk. A kristályos termék 147–149 °C-on olvad.

20. példa

207 ml 2',4-dihidroxil-4',6'-dimetoxi-kalkon, 60 mg nátrium-acetát és 70 mg ecetsavanhidrid elegyét 1 órán át 90 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot 30 ml kloroformmal extraháljuk. Az oldószer eltávolítása után, majd a maradék etanolos átkristályosítása után 157 mg 4-acetoxil-2'-hidroxil-4',6'-dimetoxi-kalkont kapunk. Op.: 141,8 °C.

21. példa

A gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alábbi összetételű tablettákat készítünk:

Komponens	Mennyiség
(I) általános képletű hatóanyag	300 mg
Szárított laktóz	200 mg
M kromkristályos cellulóz	30 mg
Polivinil-pirrolidon	5 mg
Magnézium-sztearát	4 mg

22. példa

A gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel az alábbi összetételű, intranazális alkalmazásra szolgáló cseppeket készítünk:

Komponens	Mennyiség (1 ml oldatra)
(I) általános képletű hatóanyag	0,1 mg
Felületaktív anyag	0,05 mg
Propilénglikol/víz elegy (1:1 térfogatarány) q.s.	ad 1 ml

A fenti oldatok hatóanyag-tartalma 0,001–1 mg/ml lehet.

23. példa

A gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alábbi összetételű pasztillákat készítünk:

Komponens	Mennyiség
(I) általános képletű hatóanyag	0,1 g
Porított szacharóz	1,6 g
Akácia	0,2 g
Dextrin	0,1 g
Aromaanyag	0,001 g

Szabadalmi igénypontok

- 55 1. Eljárás (I) általános képletű helyettesített acetofenon-származékok előállítására (melv képletben R¹ jelentése hidroxil-, foszfono-oxi-, benziloxi-karbonil-oxi-, trialkil-ammónio-(1–4 szénatomos)-aciloxi-, furoil-oxi-, adott esetben acilezett amino-glikozil-oxi- vagy adott esetben kis szénatomszámú alkoxi-csoporttal helyettesített benzil-oxi-csoport; R² és R³ jelentése kis szénatomszámú alkoxi-csoport és

R^4 jelentése benzimidazolil-csoport, adott esetben kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesített furil- vagy tienil-csoport vagy adott esetben kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkil-tio-, alkilén-dioxi-, (1-4 szénatomos)-acil-oxi- vagy alkoxi-alkoxi-csoporttal helyettesített fenil-csoport; azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^1 jelentése hidroxil-csoport, úgy R^4 benzimidazolil-csoportot vagy (1-4 szénatomos)-aciloxi- vagy alkoxi-alkoxi-csoporttal helyettesített fenil-csoportot képvisel) *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 jelentése foszfono-oxi-csoport, R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R^2 , R^3 és R^4 jelentése a korábbiakban megadott) valamely foszfor-oxi-halogeniddel, oldószerben, valamely bázis jelenlétében reagáltatunk és a reakcióterméket hidrolizáljuk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 jelentése amino-glikozil-oxi-csoport, R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R^2 , R^3 és R^4 jelentése a korábbiakban megadott) egy 2-acetamido-2-dezoxi-3,4,6-tri-O-acetil- α -D-glükopiranozil-halogeniddel reagáltatunk oldószerben, egy alkálifém-hidrid jelenlétében és kívánt esetben a reakcióterméket részlegesen hidrolizáljuk; vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 jelentése trialkil-ammónio-(1-4 szénatomos)-acil-oxi-csoport, R^2 , R^3 és R^4 jelentése a korábbiakban megadott) valamely trialkil-ammóniummal és egy halogén-acetil-halogeniddel reagáltatunk oldószerben; vagy

olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 jelentése benziloxi-karbonil-oxi-csoport, vagy adott esetben kis szénatomszámú alkoxi-csoporttal helyettesített benzoil-oxi-csoport, vagy furoil-oxi-csoport és R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti

c) valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R^2 , R^3 és R^4 jelentése a korábbiakban megadott) valamely trialkilammóniummal és egy halogén-acetil-halogeniddel reagáltatunk oldószerben; vagy

d) valamely (II) általános képletű vegyületben (mely képletben R^2 , R^3 és R^4 jelentése a korábbiakban megadott) levő hidroxil-csoportot valamely benziloxi-karbonsav, adott esetben kis szénatomszámú alkoxi-cso-

porttal helyettesített benzoosav vagy furán-karbonsav reakcióképes származékával acilezzük; vagy

- e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^4 jelentése 1-4 szénatomos acil-oxi-fenil valamely (III) általános képletű vegyületben (mely képletben R^2 és R^3 jelentése a korábbiakban megadott) levő 4-helyzetű hidroxil-csoportot egy alkánkarbonsav reakcióképes származékával acilezzük; vagy
- f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 jelentése hidroxil-csoport valamely (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben R^2 és R^3 jelentése a korábbiakban megadott) egy (V) általános képletű aldehiddel (mely képletben R^4 a fenti jelentésű) reagáltatunk oldószerben, bázikus katalizátor jelenlétében.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 4'-etoxi-2',4-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkon előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet (mely képletben

R^1 jelentése hidroxil-, foszfono-oxi-, benziloxi-karbonil-oxi-, trialkil-ammóni-aciloxi-, furoil-oxi-, adott esetben acilezett amino-glikozil-oxi- vagy adott esetben kis szénatomszámú alkoxi-csoporttal helyettesített benzoil-oxi-csoport;

R^2 és R^3 jelentése kis szénatomszámú alkoxi-csoport és R^4 jelentése benzimidazolil-csoport, adott esetben kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesített furil- vagy tienil-csoport vagy adott esetben kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkil-tio-, alkilén-dioxi-, acil-oxi- vagy alkoxi-alkoxi-csoporttal helyettesített fenil-csoport;

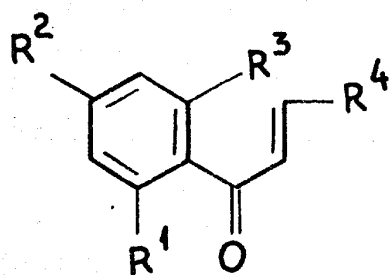
azzal a feltétellel, hogy amennyiben R^1 jelentése hidroxil-csoport, úgy R^4 benzimidazolil-csoportot vagy aciloxi- vagy alkoxi-alkoxi-csoporttal helyettesített fenil-csoportot képvisel) mint hatóanyagot nem-toxikus, inert, gyógyászatiilag alkalmas hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 4'-etoxi-2',4-dimetoxi-6'-(foszfono-oxi)-kalkont alkalmazunk.

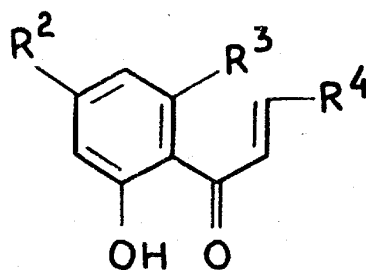
(5 rajz)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvtár gondozásában

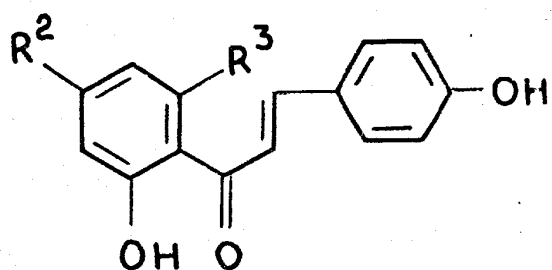
COPYLUX Nyomdaipari és Szakszerző Kiszármazék



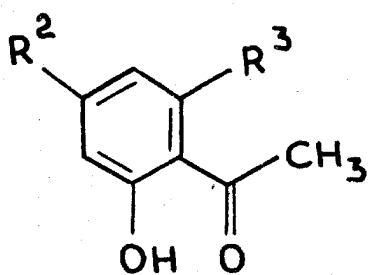
(I)



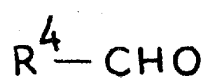
(II)



(III)



(IV)



(V)