

161/90

16396

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

~~50.835/BE~~

K I V O N A T - 5 4 0 4 2 -

Eljárás érelmeszesedés megelőzésére és kezelésére alkalmas
gyógyszerkészítmény előállítására

E.R.Squibb and Sons, Inc., Princeton, New Jersey,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1990. 01. 16.

Elsőbbsége: 1989. 01. 17. (297,006)/

Amerikai Egyesült Államok

A találmány eljárást ismerteti érelmeszesedés megelőzésére vagy fellépésének késleltetésére, illetve kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

Az eljárás során valamely tromboxán- A_2 receptor-antagonista szert, és pedig egy 7-oxabicycloheptán-prostaglandin-analógot gyógyszerkészítménnyé dolgoznak fel.

Polioke

160000

A

161/90

SPG & Z.
Budapesti Nemzeti Egyvendi
és Orvostudományi Egyetem
10. Budapesti, Károlyi u. 10.
Telefon: 103-8700, 101-4300

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

50-835/BE

NS205 : AGIK 31/34, 31/557
-54042-

Eljárás érelmeszesedés megelőzésére és kezelésére alkalmas
gyógyszerkészítmény előállítására

E.R.Squibb and Sons, Inc., Princeton, New Jersey,

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók: ABERG A.K.Gunnar, Lawrenceville, New Jersey
Pennsylvania,
OGLETREE Martin L., Newtown, New Jersey,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1990. 01. 16.

Elsőbbsége: 1989. 01. 17. (297,006)

Amerikai Egyesült Államok

A találmány tárgya eljárás érelmeszesedés megelőzésére
és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A 234,708 számú Európa-szabadalmi leírás - mely 1987.
szeptember 2-án került nyilvánosságra -, olyan 9-benzil-1-
-szubsztituált alkil-1,2,3,4-tetrahidro-karbazol-származékokat
ismertet, melyek hatékony tromboxán antagonistának bizonyultak
például az érelmeszesedés kezelésében.

A 223,593 számú - 1987. május 27-én publikált - Európa-
-szabadalmi leírás olyan (3-[(szulfonil-amino)-alkil]-fenoxi)-

-alánsav-származékokat ismertet, amelyek hatékony tromboxán A_2 antagonistákkal aktivitással rendelkeznek, és ily módon alkalmasak az érlemezsedés kezelésére.

A 897,763 számú belga szabadalmi leírás - mely 1984. május 15-én került nyilvánosságra - olyan aromás metano-oktén-sav-származékokat ismertet, amelyek hatékony tromboxán A_2 antagonistáknak bizonyultak, és alkalmasak az érlemezsedés kezelésére.

A 253,257 számú - 1988. január 20-án közzétett - Európa-szabadalmi leírás olyan acil-amino-tetrahidro-naftil-oxi-ecet-sav-származékokat ismertet, melyek hatékony tromboxán A_2 receptor antagonistáknak bizonyultak az érlemezsedés kezelésében.

Az 1987. május 21-én közzétett, WO 8702983 számú nemzetközi szabadalmi leírás olyan N-(o-hidroxi-fenil)-dioxán-cisz-il-hexenol-szulfonamid-származékokat ismertet, melyek tromboxán A_2 receptor antagonisták lévén, alkalmasak az érlemezsedés kezelésére.

Az 1986. november 27-én közzétett, DE 351 8271 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás olyan 2-(3-hidroxi-1-alkenil)-ciklopropán-származékokat ismertet, melyek hatékony tromboxán A_2 antagonistáknak bizonyultak az érlemezsedés kezelésében.

A 201,349 és a 201,350 számú - 1986. november 12-én nyilvánosságra hozott - Európa-szabadalmi leírás olyan (hidroxi-fenil)-mono- és dio-oxatianil-alkénsav-származékokat ismertet,

melyek hatékony tromboxán A_2 antagonisták lévén, alkalmasak az érelmeszesedés kezelésére.

Az 1985. július 31-én közzétett, 150015 számú Európa-szabadalmi leírás olyan 3-N-karbmaoil-2-(karboxi-alkil)-nornornán-származékokat ismertet, melyek tromboxán antagonistaként alkalmasak az érelmeszesedés kezelésére.

Az 1984. március 15-én közzétett, 897,763 számú belga szabadalmi leírás olyan bifenil-metoxi-hidroxi-piperidino-ciklopentil-hepténsav sókat ismertet, melyek hatékonyan alkalmazhatók az érelmeszesedés kezelése során.

A találmány tárgya eljárás érelmeszesedés megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, melynek során valamely tromboxán A_2 receptor antagonistá szer, terápiás szempontból hatékony mennyiségét gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel. A gyógyszerkészítményt szisztémásan - azaz perorálisan vagy parenterálisan - hosszú időn keresztül adagoljuk annak érdekében, hogy megelőzzük vagy megakadályozzuk az érelmeszesedés fellépését, illetve késleltessük vagy meggátoljuk annak kifejlődését a kezelés fent említett tartama folyamán.

A jelen leírásban használt "tromboxán A_2 receptor antagonistá" kifejezés azon vegyületekre vonatkozik, melyek közé az ugynevezett tromboxán A_2 receptor antagonisták, a tromboxán A_2 antagonisták, a tromboxán A_2 /prostaglandin endoperoxid antagonisták, a TP-receptor antagonisták, illetve a tromboxán antagonisták tartoznak, kivéve azon eseteket, amikor a vegyület csupán a tromboxánszintézis inhibitora.

A találmány szerinti eljárás során alkalmazott tromboxán A_2 receptor antagonistá egy 7-oxabicycloheptán-prostaglandin analóg, melyek közé a következők sorolhatók: 7-oxabicycloheptán szubsztituált diamid-prostaglandin analógok, melyeket a 4,663,336 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet; 7-oxabicycloheptán szubsztituált amino-prostaglandin analógok, amelyeket a 4,416,896 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás tárgyal; és 7-oxabicycloheptán-prostaglandin analógok, amelyeket a 4,537,981 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet. A szakterületen jártasak számára nyilvánvaló, hogy egyéb 7-oxabicycloheptán-prostaglandin analógok alkalmazására szintén sor kerülhet.

A találmány szerint alkalmazható, 7-oxabicycloheptán szubsztituált diamid-prostaglandin analógok - amint azt a 4,663,336 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti - az (I) általános képlettel jellemezhetőek, beleértve ezen vegyületek valamennyi sztereoizomerjét is, ahol

m 0 és 4 közötti egész szám;

A $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

n 1 és 5 közötti egész szám;

Q $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, hidroximetilén-, halogénmetilén-, dihalogénmetilénecsoporthat, illetve egyes kötés;

R $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alkil, $-\text{CO}_2$ -alkálifém, $-\text{CO}_2$ -polihidroxiamin só, $-\text{CH}_2\text{OH}$, 1H-tetrazol-5-il-csoport vagy

(a) általános képlettel jelzett csoport, amelyben

R^4 és R^5 azonosak vagy egymástól különbözőek, és jelentőségük hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, hidroximetilén-,

rövidszénláncu alkoxi- vagy arilcsoport, és R^4 valamint R^5 közül legalább az egyik hidroxil- és rövidszénláncu alkoxycsoporttól eltérő jelentésű;

p 1 és 4 közötti egész szám;

R^1 hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport;

q 1 és 12 közötti egész szám;

R^2 hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport;

R^3 hidrogénatom, rövidszénláncu alkil-, rövidszénláncu alkenil-, rövidszénláncu alkinil-, aril-, aralkil-, rövidszénláncu alkoxi-, aril-alkoxi-, ariloxi-, amino-, alkil-amino-, aralkil-amino-, aril-amino-, rövidszénláncu

$\begin{array}{cccc} (O)_{n'} & (O)_{n'} & (O)_{n'} & (O)_{n'} \\ \parallel & \parallel & \parallel & \parallel \end{array}$

alkil-S-, aril-S-, aralkil-S-, aril-S-alkil-,

$\begin{array}{cc} (O)_{n'} & (O)_{n'} \\ \parallel & \parallel \end{array}$

alkil-S-alkil-, aril-alkil-S-alkil (ahol n' 0, 1 vagy 2), (alkil-amino)-alkil-, (aryl-amino)-alkil-, (aralkil-amino)-alkil-, alkoxi-alkil-, ariloxi-alkil- vagy aril-alkoxi-alkilcsoport.

A találmány szerint alkalmazható, 7-oxabicykloheptán szubsztituált amino-prostaglandin analógok - amint azt a 4,416,896 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti - a (II) általános képlettel jellemezhetők, beleértve ezen vegyületek valamennyi sztereoizomerjét is, ahol

A $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-(\text{CH}_2)_2-$;

m_1 1 és 8 közötti egész szám;

n_1 0 és 5 közötti egész szám,

- R_a hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport;
 R_a^1 rövidszénláncu alkil-, aril-, aralkil-, rövidszénláncu alkoxi-, aralkoxicsoport, illetve a (b) általános képlettel jelzett csoport, ahol R_a^2 rövidszénláncu alkil-, aril-, aralkil-, alkoxi-, aril-oxi-, aralkoxi-, alkil-amino-, aril-amino- vagy aralkil-aminocsoport.

A találmány szerint alkalmazható, 7-oxabicykloheptán prosztaglandin analógok - amint azt a 4,537,981 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti - a (III) általános képlettel jellemezhetőek, beleértve ezen vegyületek valamennyi sztereoizomérjét is, ahol

A és B lehetnek azonosak vagy egymástól különbözőek,

A $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-(\text{CH}_2)_2-$;

B $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ vagy $-(\text{CH}_2)_2-$;

m_1 1 és 8 közötti egész szám;

X hidroxicsoport, 1H-tetrazol-5-il-csoport, $-\text{CO}_2R_a$ általános képletű csoport, ahol

R_a hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport; illetve a (c) általános képlettel jelzett csoport, ahol

Z hidrogénatom, rövidszénláncu alkil-, aril-, SO_2-Q_1- -csoport (ahol Q_1 rövidszénláncu alkil- vagy aril-csoport), a (d) általános képlettel jelzett csoport, illetve $-\text{OR}_b^2$ általános képletű csoport, ahol

R_b^2 hidrogénatom;

Y pedig alkil-, szubsztituált alkil-, aril-rövidszénláncu

alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, piridil-, szubsztituált piridil-, piridil-rövidszénláncu alkil-, tienil-, szubsztituált tienil-, tienil-rövidszénláncu alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, szubsztituált cikloalkil-alkil-, illetve fenoxi-metilcsoport.

A találmány szerint előnyösen alkalmazható tromboxán A_2 receptor antagonisták közé tartoznak a 4,537,981 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett 7-oxabicikloheptánvegyületek, előnyösen az $[1S-[1\alpha, 2\beta(5Z), 3\beta(1E, 3R, 4S), 4\alpha]]-7-[3-(3\text{-hidroxi-4-fenil-1-pentenil})-7\text{-oxabiciklo}[2.2.1]\text{hept-2-il}]-5\text{-hepténsav}]$; a 4, 416,896 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett, 7-oxabicikloheptán szubsztituált amino-prostaglandin analógok, előnyösen az $[1S-[1\alpha, 2\beta, (5Z), 3\beta, 4\alpha]]-7-[3-[[2-(\text{fenil-amino})\text{-karbonil}]\text{-hidrazino}]\text{-metil}]-7\text{-oxabiciklo}[2.2.1]\text{hept-2-il}]-5\text{-hepténsav}]$; a 4,663,336 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett, 7-oxabicikloheptán szubsztituált diamid-prostaglandin analógok, előnyösen az $[1S-[1\beta, 2\alpha(5Z), 3\alpha, 4\beta]]-7-[3-[[[(1\text{-oxo-heptil})\text{-amino}]\text{-acetil}]\text{-amino}]\text{-metil}]-7\text{-oxabiciklo}[2.2.1]\text{hept-2-il}]-5\text{-hepténsav}]$ és a megfelelő tetrazol, valamint az $[1S-[1\alpha, 2\beta(Z), 3\beta, 4\alpha]]-7-[3-[[[(4\text{-ciklohexil-1-oxo-butyl})\text{-amino}]\text{-acetil}]\text{-amino}]\text{-metil}]-7\text{-oxabiciklo}[2.2.1]\text{hept-2-il}]-5\text{-hepténsav}]$.

A fenti szabadalmi leírásokat hivatkozásként említjük a jelen találmány leírásában.

A találmány szerinti eljárás során a tromboxán A_2 receptor antagonistát előállíthatjuk szisztémásan - azaz perorálisan vagy parenterálisan adagolható formában - emlős fajok, azaz majmok, kutya, macskák, patkányok és emberek stb. részére.

A tromboxán A_2 receptor antagonistát előállíthatjuk valamilyen hagyományos dózisforma - például tabletta, kapszula, elixir vagy injekciós készítmény - alakjában. A fenti dózisformák a szükséges vivőanyagokat, kötőanyagokat, kenőanyagokat, puffereket, antibakteriális szereket, térfogatnövelő szereket, (például mannitot), antioxidánsokat (aszorbinsavat vagy nátrium-biszulfitot) vagy hasonló anyagokat tartalmaznak. Legelőnyösebbek a perorális adagolási formák, bár a parenterális adagolási formák is kielégítőek.

Az ilyenfajta készítmények esetében a körülbelül 0,5 és körülbelül 2500 mg dózis adagolása történhet egyszeri vagy napi 1-4 részre osztott adagok formájában. A fentieknek megfelelően a szisztémás dózisformák hosszú időn keresztül adagolhatók, azaz olyan hosszú ideig, amíg fennáll az érlelmeszedés fellépésének lehetősége, illetve ameddig annak tünetei észlelhetők. A fenti készítmények olyan, elhuzódó hatóanyagleadású formái is alkalmazhatók, melyek segítségével olyan dózisok adagolhatók, melyek heti kétszeri, heti egyszeri, havi egyszeri és hasonló alkalmazáshoz megfelelő adagok alkalmazását teszik lehetővé. A minimális előnyös hatás eléréséhez legalább egy hetes adagolási periódus szükséges.

A találmány előnyös fogantatási módjait a továbbiakban példáink segítségével ismertetjük.

1. példa

Az érlemeszesedés kezelésére, illetve fellépésének késleltetésére alkalmas, intravénásan adagolható tromboxán A_2 receptor antagonistá injekciós oldatát az alábbiak szerint állítjuk elő:

[1S-[1 α ,2 β (5Z),3 β ,4 α]]-7-[3-[[2- -(fenil-amino)-karbonil]-hidrazino]- -metil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il]- -5-hepténsav (SQ 29,548)		2500 mg
Metil-parabén		5 mg
Propil-parabén		1 mg
Nátrium-klorid		25 g
Injekciós minőségű víz szükség szerint		5 liter

A tromboxán A_2 receptor antagonistát, a tartósítószeret és a nátrium-kloridot 3 liter, injekciós célra alkalmas vízben feloldjuk, majd a térfogatot 5 literre egészítjük ki. Ezt követően az oldatot steril szűrőn juttatjuk keresztül, majd aszeptikus körülmények között előzetesen sterilizált ampullákba töltjük, végül ezeket előzetesen sterilizált gumidugókkal zárjuk le. Minden egyes ampulla 75 mg hatóanyagot tartalmaz, 150 ml oldatban.

2. példa

Az 1. példában leírtaknak megfelelően olyan injekciós készítményt állítunk elő, amely alkalmas az érlemeszesedés

fellépésének késleltetésére, illetve kezelésére, azzal az eltéréssel, hogy tromboxán A_2 receptor antagonistaként az [1S-[1 α ,2 β (5Z),3 β (1E,3R,4S),4 α]]-7-[3-(3-hidroxi-4-fenil-1-pentenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-5-hepténsavat (SQ 28,668) használjuk.

3. példa

Az 1. példában leírtaknak megfelelően előállítunk egy olyan, tromboxán A_2 receptor antagonistát tartalmazó injekciós oldatot, mely alkalmas az érlemeszesedés fellépésének késleltetésére, illetve kezelésére, és amely [1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β]]-7-[3-[[[(1-oxo-heptil)-amino]-acetyl]-amino]-metil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-5-hepténsavat (SQ 30,741) tartalmaz tromboxán A_2 receptor antagonistaként.

4. példa

Az 1. példában leírtaknak megfelelően olyan injekciós készítményt állítunk elő, amely alkalmas az érlemeszesedés fellépésének késleltetésére, illetve kezelésére, azzal a különbséggel, hogy az alkalmazott tromboxán A_2 receptor antagónista az [1S-[1 α ,2 β (Z),3 β ,4 α]]-7-[3-[[[(4-ciklohexil-1-oxo-butyl)-amino]-acetyl]-amino]-metil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-5-hepténsav.

5. példa

Az alábbiakban egy olyan, tromboxán A_2 antagónista gyógyszerkészítmény előállítását ismertetjük, mely alkalmas - perorális adagolás során - az érlemeszesedés fellépésének

késleltetésére, illetve annak kezelésére.

1000 db - egyenként 400 mg tromboxán A_2 receptor antagonistát tartalmazó - tablettát állítunk elő az alábbi összetevőkből:

[1S-[1 β ,2 α (5Z),3 α ,4 β)]-7-[3-[[[(1- -oxo-heptil)-amino]-acetyl]-amino]- -metil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il]- -5-hepténsav (SQ 30,741)			400	g
Kukoricakeményítő			50	g
Zselatin			7,5	g
Avicel (mikrokristályos cellulóz)			25	g
Magnézium-sztearát			2,5	g

A tromboxán A_2 receptor antagonistát és a kukoricakeményítőt összekeverjük a zselatin vizes oldatával. Ezt követően a keveréket megszárítjuk, majd finom porrá őröljük. Ezután a granulátumhoz hozzákeverjük az Avicelt és a magnézium-sztearátot. Ezt azután tablettákká préseljük, miáltal 1000 db olyan tablettát nyerünk, amelyek mindegyike 400 mg aktív hatóanyagot tartalmaz.

6. példa

Az 5. példában leírtaknak megfelelően előállítjuk az érelmeszesedés fellépésének megelőzésére és annak kezelésére alkalmas, tromboxán A_2 antagonistát tartalmazó tablettás gyógyszerkészítményt, azzal a különbséggel, hogy az SQ 30,741 helyett az SQ 29,548 jelű vegyületet használjuk fel tromboxán A_2 receptor antagonistaként.

7. példa

Az 5. példában leírtaknak megfelelően előállítjuk az érelmeszesedés fellépésének megelőzésére és annak kezelésére alkalmas, tromboxán A_2 antagonistát tartalmazó tablettás gyógyszerkészítményt, azzal az eltéréssel, hogy az SQ 30,741 helyett az SQ 28,668 jelű vegyületet használjuk fel tromboxán A_2 receptor antagonistaként.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás érelmeszesedés megelőzésére, illetve kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására emlős fajok részére, azzal jellemezve, hogy valamely tromboxán A_2 receptor antagonistá szer hatékony mennyiségét, ahol ez a tromboxán A_2 receptor antagonistá szer egy 7-oxabicycloheptán-prostaglandin analóg, gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy 7-oxabicycloheptán-prostaglandin analóghént egy 7-oxabicycloheptán szubsztituált diamid-prostaglandin analógot vagy egy 7-oxabicycloheptánnal szubsztituált amino-prostaglandin analógot alkalmazunk.

3. az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy 7-oxabicycloheptán-prostaglandin analóghént (III) általános képlettel jellemezhető vegyületet alkalmazunk, beleértve annak valamennyi sztereoizomerjét, ahol

A és B lehetnek azonosak vagy egymástól különbözőek,

A $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-(\text{CH}_2)_2-$;

B $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ vagy $-(\text{CH}_2)_2-$;

m_1 1 és 8 közötti egész szám;

X hidroxicsoprt, 1H-tetrazol-5-il-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}_a$ általános képletű csoport, ahol

R_a hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport; illetve a (c) általános képlettel jelzett csoport, ahol

Z hidrogénatom, rövidszénláncu alkil-, aril-, SO_2-Q_1- csoport (ahol Q_1 rövidszénláncu alkil- vagy aril-

csoport), a (d) általános képlettel jelzett csoport,
 illetve $-OR_b^2$ általános képletű csoport, ahol
 R_b^2 hidrogénatom;

Y pedig alkil-, szubsztituált alkil-, aril-rövidszénláncu
 alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, piridil-, szubsztituált
 piridil-, piridil-rövidszénláncu alkil-, tienil-, szub-
 sztituált tienil-, tienil-rövidszénláncu alkil-, ciklo-
 alkil-, cikloalkil-alkil-, szubsztituált cikloalkil-alkil-,
 illetve fenoxi-metilcsoport.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy
 7-oxabicycloheptán szubsztituált diamid-prostaglandin analóg-
 ként olyan (I) általános képlettel jellemezhető vegyületet al-
 kalmazunk, beleértve annak valamennyi sztereoizomerjét, ahol

m 0 és 4 közötti egész szám;

A $-CH=CH-$ vagy $-CH_2-CH_2-$;

n 1 és 5 közötti egész szám;

Q $-CH=CH-$, $-CH_2-$, hidroximetilén-, halogénmetilén-,
 dihalogénmetilén-csoport, illetve egyes kötés;

R $-CO_2H$, $-CO_2$ -alkil, $-CO_2$ -alkálifém, $-CO_2$ -polihidrox-
 -amin só, $-CH_2OH$, 1H-tetrazol-5-il-csoport vagy

(a) általános képlettel jelzett csoport, amelyben

R^4 és R^5 azonosak vagy egymástól különbözőek, és jelenté-
 sük hidrogénatom, rövidszénláncu alkil-, hidrox-,
 rövidszénláncu alkoxi- vagy arilcsoport, és R^4 va-
 lamint R^5 közül legalább az egyik hidrox- és rövid-
 szénláncu alkoxicsoporthoz eltérő jelentésű;

- p 1 és 4 közötti egész szám;
- R^1 hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport;
- q 1 és 12 közötti egész szám;
- R^2 hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport;
- R^3 hidrogénatom, rövidszénláncu alkil-, rövidszénláncu alkenil-, rövidszénláncu alkinil-, aril-, aralkil-, rövidszénláncu alkoxi-, aril-alkoxi-, ariloxi-, amino-, alkil-amino-, aralkil-amino-, aril-amino-, rövidszénláncu
- $\begin{matrix} (O)_{n'} \\ || \end{matrix}$
 $\begin{matrix} (O)_{n'} \\ || \end{matrix}$
 $\begin{matrix} (O)_{n'} \\ || \end{matrix}$
 $\begin{matrix} (O)_{n'} \\ || \end{matrix}$
- alkil-S-, aril-S-, aralkil-S-, aril-S-alkil-,
- $\begin{matrix} (O)_{n'} \\ || \end{matrix}$
 $\begin{matrix} (O)_{n'} \\ || \end{matrix}$
- alkil-S-alkil-, aril-alkil-S-alkil (ahol n' 0, 1 vagy 2), (alkil-amino)-alkil-, (aryl-amino)-alkil-, (aralkil-amino)-alkil-, alkoxi-alkil-, ariloxi-alkil- vagy aril-alkoxi-alkilcsoport.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy 7-oxabicycloheptánnal szubsztituált amino-prosztatlandin analógként olyan (II) általános képlettel jellemezhető vegyületet alkalmazunk, beleértve annak valamennyi sztereoizomerjét is, ahol

- A $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-(\text{CH}_2)_2-$;
- m_1 1 és 8 közötti egész szám;
- n_1 0 és 5 közötti egész szám,
- R_a hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport;
- R_a^1 rövidszénláncu alkil-, aril-, aralkil-, rövidszénláncu alkoxi-, aralkoxicssoport, illetve a (b) általános képlettel jelzett csoport, ahol R_a^2 rövidszénláncu alkil-, aril-, aralkil-, alkoxi-, aril-oxi-, aralkoxi-, alkil-amino-, aril-amino- vagy aralkil-aminocsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy tromboxán A_2 receptor antagonistá szerként az [1S-[1 α , 2 β (5Z), 3 β (1E, 3R, 4S), 4 α]]-7-[3-(3-hidroxi-4-fenil-1-pentenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-5-hepténsavat alkalmazunk.
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy tromboxán A_2 receptor antagonistá szerként az [1S-[1 β , 2 α (5Z), 3 α , 4 β]]-7-[3-[[[(1-oxo-heptil)-amino]-acetyl]-amino].metil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-5-hepténsavat, vagy a megfelelő tetra-zolt alkalmazzuk.
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy tromboxán A_2 receptor antagonistá szerként az [1S-[1 α , 2 β (Z), 3 β 4 α]]-7-[3-[[[(4-ciklo-hexil-1-oxo-butyl)-amino]-acetyl]-amino]-metil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-5-hepténsavat alkalmazunk.
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy tromboxán A_2 receptor antagonistá szerként az [1S-[1 α , 2 β (5Z), -3 β , 4 α]]-7-[3-[[2-(fenil-amino)-karbonil]-hidrazino]-metil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-5-hepténsavat alkalmazzuk.
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a tromboxán A_2 receptor antagonistá szert perorálisan vagy parenterálisan adagolható formában dolgozzuk fel.

+ 1 lap rajz

A meghatalmazott

S.R.G. & K.
Budapesti Nemzeti Gyógyászati
Kutató Intézet
10. Budapesti Gyógyászati
Kutató Intézet, 103-0101, 103-0102

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

-54042- 1/1

