

ELJÁRÁS HELYETTESÍTETT INDOL-, BENZOFURÁN- ÉS BENZOTIOFÉN-
-SZÁRMAZÉKOK, VALAMINT ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓ-
GYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

-53073-

E.I. Du Pont De Nemours & Company, Wilmington,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1989. 12. 29.

Elsőbbsége: 1989. 01. 05. (293,522)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az (I) általános képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-NR^1$ általános képletű csoport,

R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy benzilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy $-C(=O)R^4$ általános képletű csoport,

R^3 jelentése piridilcsoport, 3,4-metilén-dioxi-fenilcsoport, 5-tagú aromás heterociklusos gyűrű, amely egy vagy kettő heteroatomot, és pedig egymástól függetlenül megválasztva oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot vagy $-NR^8$ általános képletű csoportot tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy ha 2 heteroatom van jelen, akkor az egyiknek

nitrogénatomnak kell lennie, és ha 1 hetero-
atom van jelen, akkor ez nem lehet nitrogén-
atom, vagy R^3 jelenthet olyan fenilcsoportot,
amely adott esetben 1-3 helyettesítőt, és pedig
fluor-, klór- vagy brómatomot vagy alkil-,
alkoxi-, alkil-tio- alkilszulfonil- vagy
 $-NR^6R^7$ általános képletű csoportot hordoz,
 R^4 jelentése alkil- vagy alkoxicsoport,
 R^6 és R^7 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy
alkilcsoportot jelent, vagy együtt $-(CH_2)_4-$
csoportot alkot, és
 R^8 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

4547A

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

-53073-
KÖZ

6825/89

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

N805

COTD	209/08
COTD	307/79
COTD	333/72
COTD	405/06
COTD	409/06
AGIK	31/40

ELJÁRÁS HELYETTESÍTETT INDOL-, BENZOFURÁN- ÉS BENZOTIOFÉN-
-SZÁRMAZÉKOK, VALAMINT ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓ-
GYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

E.I. Du Pont De Nemours & Company, Wilmington,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló:

BATT Douglas Guy, Wilmington

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1989. 12. 29.

Elsőbbsége: 1989. 01. 05. (293,522)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

68730-1739/MR/kov

A találmány tárgya eljárás új helyettesített indol-, benzofurán- és benzotiofén-származékok, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények 5-lipoxigenáz inhibitorok.

Ismeretes, hogy a leukotriének oxidált, többszö-
rösen telítetlen zsírsavak, amelyek számos különböző bio-
lógiai aktivitással bírnak. A szervezetben az arachidon-
savból kerülnek szintetizálásra az 5-lipoxigenáz enzim se-
gítségével, amely egy nem stabil epoxid-típusú köztitermék-
ket, azaz a leukotrién A_4 (LTA_4) vegyületet képezi. Ebből
a köztitermékből további enzimatis reakció eredményekép-
pen a leukotriének kétféle osztálya képződik. Az egyik osz-
tályt a leukotrién B_4 (LTB_4) reprezentálja. Ezek a vegyü-
letek kemotaktikusak a gyulladásban lévő sejtek, így pél-
dával a polimorfonukleáris leukociták vonatkozásában, és
a gyulladásban lévő sejtek bomlását és aggregálódását okoz-
zák. Ugyanakkor ezek a vegyületek növelik az érpermeabili-
tást, ami ödéma képződéshez vezet. A leukotriének második
osztályát alkotják az LTC_4 , LTD_4 és LTE_4 jelzésű vegyületek,
amelyek LTA_4 vegyületből képződnek úgy, hogy az epoxidhoz
glutathion addicionálódik, illetve a peptid-részben további
metabolikus változások mennek végbe. Ezek a vegyületek a
fő komponensei az anafilaxis lassan reagáló anyagának, il-
letve ezek a vegyületek részt vesznek hiperszenzitivitási,
azaz túlérzékenységi reakciókban. A vegyületek más egyéb
hatásuk mellett a simaizomzat összehúzódását, a nyálkiválasz-
tás fokozódását és az érpermeabilitás növekedését okozzák.

A leukotriének bioszintézisét és biológiai aktivitását számos szakirodalmi publikáció tárgyalja. Ezekre a publikációkra példaképpen a következőket említhetjük: Ford-Hutchinson: ISI Atlas of Science: Pharmacology 1, 25 (1987); Parker: Ann, Rev. Immunol. 5, 65 (1987); Needleman és munkatársai: Ann, Rev. Biochem. 55, 69 (1986); Sirois: Advan. Lipid Res. 21, 79 (1985); valamint Kulkarni és Parale: Drugs of Today 21, 329 (1985).

Különböző biológiai hatásukra tekintettel a leukotriének számos gyulladásos megbetegedés patológiájában szerepet játszanak /lásd ilyen vonatkozásban az előzőekben említett publikációkat, illetve Bray által az Agents Actions, 19, 87 (1986) szakirodalmi helyen írtakat/. Az említett megbetegedések közé tartoznak a pszoriázis, kontakt dermatitisz és más bőrbetegségek /Greaves: "Leukotrienes: Their Biological Significance", Piper, P.J.; Raven könyvkiadó (1986), 175. old.; Kragballe és Voorhees: Acta Dermato-venereol. suppl. 120, 12 (1985)/, asztma és allergia /Lewis és Robin: J Allergy Clin Immunol. 76, 259 (1985)/, gyulladásos bélmegbetegedés, szemgyulladás, artritisz (ízületi gyulladás), miokardiális ischémia (szívizom helyi vértelensége) és keringési sokk /Lefer: ISI Atlas of Science: Pharmacology 2, 109 (1988)/. A leukotriének bioszintézisét hatásosan gátló vegyületeknek hatásosnak kell lenniük az említett megbetegedések, valamint más olyan gyulladásos megbetegedések kezelésében, amelyeknél a leukotriének szerepet játszanak /lásd például Taylor és Clarke: Trends Pharmacol Sci. 7, 100 (1986) és Massicot és munkatársai

Prostaglandins, 32, 481 (1986)/.

A kémiai szakirodalomból ismeretesek olyan 4-(hidroxil- vagy acil-oxi)-5-szubsztituált-indol-származékok, -benzofurán-származékok és -benzotiofén-származékok, amelyeknél az 5-helyzetű szubsztituens metil-, aminometil-, fenil- vagy más olyan szubsztituens, amely szénatomon át kapcsolódik. Ezekre a szakirodalmakra a következő példákat említhetjük: Moody: J. Chem. Soc. Perkin Trans, I 1333 (1984); El-Rayyes és Al-Salman: J. Prakt. Chem. 318, 816 (1976); Seemann és munkatársai: Helv. Chim. Acta, 54, 2411 (1971), Remers és munkatársai: J. Org. Chem, 36, 1232 (1971); Troxler és munkatársai: Helv. Chim. Acta, 51, 1203 (1968), 1 211 030 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás, valamint a 81/103 160 számú japán közrebocsátási irat /Chem. Abs. 96, 6740v (1982)/.

Suehiro és Eimura a Bull. Chem. Soc. Japán, 42, 737 (1969) szakirodalmi helyen leírják a 2-metil-4-hidroxil-5,6-bisz(fenilmetil)-indol mint olyan vegyületet, amely 5-oxo-2-metil-4,4-bisz(fenilmetil)-3-(etoxikarbonil)-4,5-dihidro-indolból képződik dienon-fenol átrendeződés, valamint további kémiai átalakítások útján.

A fentiekben említett szakirodalmi publikációk egyikében sem történik említés olyan vonatkozásban, hogy a leírt vegyületeknek a leukotrién bioszintézisét gátló hatásuk vagy gyulladásgátló hatásuk lenne.

A 146 243 számú európai szabadalmi bejelentésben olyan 2-szubsztituált benzotiofén-származékokat és benzofurán-származékokat ismertetnek, amelyeknél a 2-helyzetű

szubsztituens karbonilcsoportot tartalmazó funkciós csoport, vagy ilyen csoportot tartalmaz. A leírás szerint ezek a vegyületek 5-lipoxigenáz inhibitorok és/vagy leukotrién bioszintézisét gátló anyagok.

A 160 408 számú európai szabadalmi bejelentésben lipoxigenáz inhibitor hatású 3-oxi-szubsztituált-benzotiofén-2-karboxamid-származékokat ismertetnek.

A 165 810 számú európai szabadalmi bejelentésben a leukotrién bioszintézisét gátló 3-szubsztituált-benzotiofén- és -benzofurán-származékokat ismertetnek. A 166 591 számú európai szabadalmi bejelentésben a leukotrién szintézisét gátló és gyulladásgátló hatású 1-benzil-2-(karboxi-alkil)-indol-származékokat ismertetnek. A 187 487 számú európai szabadalmi bejelentésben olyan 3-szubsztituált benzofurán-származékokat és -benzotiofén-származékokat ismertetnek, amelyek a 2-helyzetben szubsztituensként 5-tetrazolil- vagy 5-tetrazolil-amino-karbonilcsoportot hordoznak. A leírás szerint ezek a vegyületek antiallergiás és gyulladásgátló hatásúak. A 200 443 számú európai szabadalmi bejelentésben olyan 3-metil-4-hidroxil-5-propil-7-halogén-benzofurán-2-karbonsav-származékokat ismertetnek, amelyek lipoxigenáz inhibitorok, leukotrién bioszintézisének inhibitorai és gyulladásgátló hatásúak.

A 4 737 519 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a (VIII) általános képletű naftalin-, indol-, benzofurán- és benzotiofén-származékokat ismertetik. A (VIII) általános képletben D jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)$, S vagy O; R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogén-

atomot vagy alkil-, alkenil- vagy adott esetben helyettesített fenilcsoportot jelent; és R^3 jelentése hidrogénatom vagy acetil-, amino-acil-, helyettesített benzoil- vagy más szubsztituált acilcsoport, számos megkötéssel. A leírás szerint ezek a vegyületek felhasználhatók mélyvénás trombózis, valamint a légzőrendszerben a nyálkahártya túlzott mértékű váladékképzése kezelésére. A leírás szerint ugyanakkor ezek a vegyületek felhasználhatók a leukotrién képződése és/vagy 5-lipoxigenáz gátlására.

A felsorolt szakirodalmi publikációk egyike sem ismerteti azonban a találmány szerinti vegyületeket vagy sugallja, hogy ezek a vegyületek 5-lipoxigenáz gátló hatásúak és így gyulladásgátló hatásúak lennének.

Felismertük tehát, hogy az új (I) általános képletű vegyületek az említett előnyös hatásokkal bírnak. Az (I) általános képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-NR^1$ általános képletű csoport,

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy benzilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy $-C(=O)R^4$ általános képletű csoport,

R^3 jelentése piridilcsoport, 3,4-metilén-dioxi-fenilcsoport, 5-tagú aromás heterociklusos gyűrű, amely egy vagy kettő heteroatomot, és pedig egymástól függetlenül megválasztva oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot vagy $-NR^8$ általános képletű

csoportot tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy ha 2 heteroatom van jelen, akkor az egyiknek nitrogénatomnak kell lennie, és ha 1 heteroatom van jelen, akkor ez nem lehet nitrogénatom, vagy R^3 jelenthet olyan fenilcsoportot, amely adott esetben 1-3 helyettesítőt, és pedig fluor-, klór- vagy brómatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfonil- vagy $-NR^6R^7$ általános képletű csoportot hordoz, R^4 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport, R^6 és R^7 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, vagy együtt $-(CH_2)_4$ - csoportot alkot, és R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében

- (a) X jelentése $-NR^1$ általános képletű csoport és/vagy
- (b) R^3 jelentése fenilcsoport és/vagy
- (c) R^2 jelentése hidrogénatom vagy acetyl csoport.

Különösen előnyösek az (I) általános képletű vegyületek közül az 1-metil-4-hidroxil-5-(fenil-metil)-indol és az 1-metil-4-acetoxil-5-(fenil-metil)-indol.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében a következőkben ismerttetett módszerekkel állíthat-

juk elő, illetve ezeket az előállítási módszereket az 1-4. példákkal szemléltetjük.

Az R^2 helyén hidrogénatomot és X helyén oxigén- vagy kénatomot vagy $-NR^1$ általános képletű csoportot (azzal a megkötéssel, hogy R^1 jelentése hidrogénatomtól eltérő) hordozó (I) általános képletű vegyületek, azaz az (Ia) általános képletű vegyületek előállíthatók az A. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ha 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuránt /olyan (II) általános képletű vegyület, amelyben X jelentése oxigénatom/, 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiofént /olyan (II) általános képletű vegyület, amelyben X jelentése kénatom/ vagy egy 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indolt /olyan (II) általános képletű vegyület, amelynél X jelentése $-NR^1$ általános képletű csoport/ egy R^3 CHO általános képletű aromás aldehiddel - a képletben R^3 jelentése a korábban megadott - reagáltatunk egy erős bázis, így például kálium-terc-butilát, jelenlétében oldószerben, így például terc-butanolban, majd ezután a képződött anion protonálása céljából egy protikus savval kezelést végzünk, akkor a kívánt (Ia) általános képletű terméket kapjuk. A reagáltatásokat szobahőmérséklet és a reagáltatásokhoz alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti hőmérsékleteken hajthatjuk végre.

A kiindulási anyagként használt (II) általános képletű gyűrűs ketonok a szakirodalomból jól ismertek. Így például a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofurán és a 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indolok előállíthatók Matsumoto és Watanabe által Heterocycles, 22, 2313 (1984) szakirodalmi helyen ismerte-

tett módszerrel, míg a (IIc) képletű 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiofén előállítható a Fieser és Kennelly által a J. Am. Chem. Soc., 57, 1611 (1935) szakirodalmi helyen ismertetett módon. A helyettesített benzaldehyde kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy előállíthatók a szakirodalomból jól ismert módszerekkel. Az (Ia) általános képletű vegyületek előállítását az 1. példával szemléltetjük.

Az X helyén iminocsoportot és R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, azaz az (Ib) általános képletű vegyületek előállíthatók a B. reakcióvázlatban bemutatott módon. Henn, Hickey, Moody és Rees által a J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 2189 (1984) szakirodalmi helyen ismertetett módszer értelmében valamely (III) általános képletű helyettesített benzaldehyd-származékot - a képletben OP jelentése védett hidroxilcsoport, így például benzil-oxi- vagy metoxicsoport - egy alkil-azido-acetát alkálifémsójjával, így például etil-azido-acetát-nátriumsóval reagáltatunk. A reagáltatást alkalmas oldószerben, például etanolban, előnyösen -20°C és $+0^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A képződött (IV) általános képletű szubsztituált azido-cinnaminsav-észtert ezután 100°C és 150°C közötti hőmérsékleten oldószerben, így például toluolban vagy xilolban hevítjük, a megfelelő (V) általános képletű vegyületet kapva. A kiindulási anyagként használt (III) általános képletű szubsztituált benzaldehyd-származékok a szakirodalomból jól ismert módszerekkel állíthatók elő.

A (V) általános képletű észtereket ezután szokásos módon elszappanosításnak vetjük alá, így például vizes savval vagy bázissal végzett kezelés útján. Az ekkor kapott savat ezt követően szokásos módon dekarboxilezzük, egy megfelelő (VI) általános képletű védett származékot kapva. A dekarboxilezést például úgy hajtjuk végre, hogy a savat oldószerben, így például kinolinban katalizátor, így például fémréz jelenlétében hevítjük. A (VI) általános képletű vegyületekből a védőcsoport szokásos módon végzett eltávolítása útján kapjuk az (Ib) általános képletű célvegyületeket. Így például a benzilcsoport mint védőcsoport eltávolítását úgy hajtjuk végre, hogy alkalmas oldószerben, például etanolban katalizátor, így például szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezést végzünk.

Az (Ib) általános képletű vegyületek előállítását a 2. példával szemléltetjük.

Az X helyén $-NR^1$ általános képletű csoportot - ebben R^1 jelentése hidrogénatomtól eltérő - és az R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, azaz az (Ic) általános képletű vegyületek előállíthatók a C. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ennél a reagáltatássorozathoz a kiindulási anyagként használt (VI) általános képletű vegyületek a B. reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő. Egy ilyen (VI) általános képletű vegyületet tehát egy bázissal, így például nátrium-hidriddel vagy egy nátrium-alkiláttal reagáltatunk, majd egy R^1Y általános képletű alkilezőszerrel, így példá-

ul egy alkil-halogeniddel vagy egy szulfonsav-alkil-észterrel alkilezést végzünk. Ezeket a reagáltatásokat oldószerben, így például egy alkoholban vagy tetrahidrofuranban hajtjuk végre, általában 0°C és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti hőmérsékleteken. A védőcsoportot végül a B. reakcióvázlat kapcsán ismertetett módon eltávolítjuk. Ezt a módszert a 3. példával szemléltetjük.

Az R^2 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket, azaz az (Id) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a D. reakcióvázlatban bemutatott módon az (Ia) általános képletű vegyületekből kiindulva. A reagáltatást úgy hajtjuk végre, hogy a kiindulási anyagot egy acilezőszerrel, így például valamely R^4COCl általános képletű savkloriddal vagy valamely $(\text{R}^4\text{CO})_2\text{O}$ általános képletű savanhidriddel reagáltatjuk egy amin bázis, így például piridin, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridin vagy trietil-amin jelenlétében. A reagáltatást adott esetben közömbös oldószer, így például diklór-metán jelenlétében hajtjuk végre. Ha azonban az amin bázis szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotú, akkor ez a bázis alkalmazható mint oldószer. A reagáltatást az alkalmazott oldószer fagyáspontjának és forráspontjának megfelelő hőmérsékletek közötti hőmérsékleten, előnyösen -15°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleteken hajthatjuk végre. Az ilyen típusú acilezési reakciók jól ismertek a szakirodalomból. Az (Id) általános képletű vegyületek előállítását a 4. példával szemléltetjük.

A találmány szerinti eljárást közelebbről a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani. A példákban végrehajtott reagáltatásokat kivétel nélkül száraz nitrogéngáz-atmoszférában hajtottuk végre. A csökkentett nyomáson végzett bepárláshoz vízelválasztó feltétellel ellátott forgó bepárlót használunk. A flash-kromatografálás alatt a Still, Kahn és Mitra által a J. Org. Chem, 43, 2923 (1978) szakirodalmi helyen ismertetett, közepes nyomású oszlopkromatográfiás módszert értjük. A kromatografáláshoz eluálószerként használt oldószer-elegyek összetételét térfogatszázalékban adjuk meg. A magmágneses rezonancia spektrumokat (NMR-spektrumokat) 200 mHz térerősséggel vettük fel, és a következő rövidítéseket használjuk: s = szingulett, d = dublett, t = triplett, q = kvartett, m = multiplett, CDCl_3 = deuterokloroform oldószer, DMSO-d_6 = deuterodimetil-szulfoxid oldószer.

Az NMR-adatokként megadott csúcshelyzetek p.p.m. egységekben vannak megadva a belső standardként használt tetrametil-szilánhoz képest. Az infravörös spektrumot vékony filmben (ezt az "önmagában" kifejezéssel jelöljük) vagy ásványi olajjal készült, finoman elosztatott szuszpenzióban (ezt az "mull" kifejezéssel jelöljük) vettük fel, az eredmények a csúcsok helyzetét adják meg cm^{-1} egységekben. A tömegspektrumok esetében a CI rövidítés metán kémiai ionizációra vonatkozik, a megadott értékek a parens ion tömegének a beadagoláshoz viszonyított arányaként vannak megadva.

1. példa

1-metil-4-hidroxi-5-(fenil-metil)-indol /olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben $X = NCH_3$, $R^2 = H$ és $R^3 = \text{fenilcsoport}$ / előállítása

9,8 g (0,066 mól), Matsumoto és Watanabe által a Heterocycles, 22, 2313 (1984) szakirodalmi helyen ismertett módon előállítható 1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol és 7,0 g (0,066 mól) benzaldehid 250 ml terc-butanollal készült oldatához hozzáadunk 14,7 g (0,13 mól) kálium-terc-butilátot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd 1N sósavoldattal megsavanyítjuk. Ezután a terc-butanol túlnyomó részét csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olajos maradékot flash-kromatografálásnak vetjük alá, eluálószerként 20 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. Így 9,3 g (59 %) mennyiségben halványsárga csapadékot kapunk. Ezt azután hexán és 1-klór-bután elegyből átkristályosítjuk, amikor 75-77 °C olvadáspontú, fehér színű tűkristályokat kapunk.

NMR ($CDCl_3$) : 7,23 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 7$ Hz, 1H),
6,95 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J =$
 $= 7$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 4,86
(s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (s, 3H),

IR (mull): 3340

Tömegspektrum (CI): 238.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{15}NO$ képlet alapján:

számított: C % = 80,97, H % = 6,37, N % = 5,90;

talált : C % = 80,78, H % = 6,32, N % = 5,81.

Az 1. táblázatban ismerttetett módszerrel állíthatók elő a következő 1. táblázatban felsorolt vegyületek.

1. táblázat

(Ia) általános képletű vegyületek

Példa	X	R ³	Hozam (%)	Olvadáspont(°C)
1a	NCH ₃	Ph	59	76-77
1b	S	Ph	19	82-83
1c	O	Ph	10	84-86
1d	NCH ₂ Ph	Ph	74	112-113
1e	NCH ₃	4-CH ₃ O-Ph	66	101-103
1f	NCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -Ph	66	117-119
1g	NCH ₃	3,4-(OCH ₂ O)-Ph	36	133-135
1h	NCH ₃	3-piridil	9	201-203
1i	NCH ₃	4-CH ₃ -Ph	25	104-106
1j	NCH ₃	4-F-Ph	6	96-96
1k	NCH ₃	4-Cl-Ph		
1l	NCH ₃	3,4-Cl ₂ -Ph		
1m	NCH ₃	3,4-F ₂ -Ph		
1n	NCH ₃	4-CH ₂ S-Ph		
1o	NCH ₃	4-(CH ₃ SO ₂)-Ph		
1p	NCH ₃	4-(CH ₃) ₂ N-Ph		
1q	NCH ₃	2-tienil	56	olaj

Ph = fenilcsoport

2. példa

4-hidroxi-5-(fenil-metil)-indol /olyan (I) általános képletű vegyület, amelynél $X = \text{NH}$, $R^2 = \text{H}$ és $R^3 =$ = fenilcsoport/ előállítása

A. lépés

2-(fenil-metoxi)-3-(fenil-metil)-benzaldehyd

Tramposch, Kung és Balu által a J. Med. Chem., 26. 121 (1983) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel 2-hidroxi-difenil-metánt 3-(fenil-metil)-szalicilaldehyddé alakítunk 56 %-os hozammal.

NMR (CDCl_3): 11,35 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,45-6,85 (m, 8H), 4,00 (s, 2H),

Tömegspektrum (CI): 213. Ebből a hidroxi-aldehydből 31,3 g-hoz (0,147 mól) hozzáadjuk 25,2 g (0,147 mól) benzil-bromid és 22,1 g (0,16 mól) kálium-karbonát 180 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 100 °C-on tartjuk egy éjszakán át. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre visszahűtjük, majd vízzel hígítjuk és a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölötte szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék desztillálásakor (170-185 °C, 13,3 Pa) a lépés címadó vegyületét kapjuk 71 %-os hozammal halványsárga viszkózus olaj formájában.

NMR (CDCl_3): 10,3 (s, 1H), 7,8-7,1 (m, 13H), 4,9 (s, 2H), 4,05 (s, 2H).

B. lépés

2-azido-2'-(benzil-oxi)-3'-(fenil-metil)-cinnaminsav-
-etil-észter

-5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten keverés köz-
ben 11,7 g fémnátrium 300 ml etanollal készült oldatához
cseppenként hozzáadjuk 54,0 g (0,42 mól) azido-ecetsav-
-etil-észter és a fenti A. lépés szerinti vegyületből
35,8 g (0,118 mól) 40 ml tetrahidrofuránnal készült olda-
tát. Az adagolás befejezése után a hideg oldatot 2 órán
át keverjük, majd szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk.
Ezután a reakcióelegyet beleöntjük 2000 ml vízbe, majd
a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktu-
mot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, víz-
mentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és csök-
kentett nyomáson bepároljuk. A maradékot toluolt mint elu-
álószerként használva kromatografáljuk, 35,0 g (72 %) mennyi-
ségben a lépés címadó vegyületét kapva olaj formájában.
NMR (CDCl₃): 8,2-8,0 (m, 1H), 7,5-7,3 (m, 5H), 7,3-7,0
(m, 8H), 4,7 (s, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,1 (s,
2H), 1,3 (t, 3H),

Tömegspektrum (CI): 414.

C. lépés

2-(etoxi-karbonil)-4-(benzil-oxi)-5-(fenil-metil)-indol

100 ml forrásban lévő xilolhoz hozzáadjuk a fen-
ti B. lépésben előállított vegyületből 35,0 g (0,08 mól)
400 ml xilollal készült oldatát, majd 3 óra elteltével a
reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és az oldószer
csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot toluolból

átkristályosítjuk, amikor 22,5 g (73 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk 129-131 °C olvadáspontú, halványsárga kristályok alakjában.

NMR (CDCl₃): 8,9 (széles s, 1H), 7,6-7,1 (m, 13H), 5,2 (s, 2H), 4,4 (q, 2H), 4,1 (s, 2H), 1,4 (t, 3H),

Tömegspektrum (CI): 386.

D. lépés

4-(benzil-oxi)-5-(fenil-metil)-indol-1-karbonsav

A C. lépés szerinti vegyületből 4,0 g (0,01 mól) 100 ml metanollal készült szuszpenziójához cseppenként hozzáadunk 2 ml 1 mólos vízzel készült nátrium-hidroxid-oldatot, majd az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 50 °C-on 18 órán át tartjuk és ezután szobahőmérsékletre lehűlni hagyjuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot 500 ml forró vízzel felszuszpendáljuk. A szuszpenzió pH-értékét 1N vizes sósavoldattal 1,0-ra beállítjuk, majd metilén-kloriddal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot n-butil-klorid és minimális mennyiségű metanol elegyéből átkristályosítjuk, amikor a lépés címadó vegyületét kapjuk 181-183 °C olvadáspontú, pelyhes fehér kristályok alakjában 3,02 g (84,6 %) mennyiségben.

NMR (DMSO): 11,8 (széles s, 1H), 7,5-7,0 (m, 13H), 5,2 (s, 2H), 3,95 (s, 2H),

Tömegspektrum (CI): 358.

E. lépés

4-(benzil-oxi)-5-(fenil-metil)-indol

A fenti D. lépés szerinti vegyületből 11,0 g (0,035 mól), 2,2 g rézbronz és 165 ml frissen desztillált kinolin keverékén 15 percen át nitrogéngázt vezetünk át élénk ütemben légmentesítés céljából. Ezután a reakcióelegyet gyorsan visszafolyató hűtő alkalmazásával felforraljuk, majd 15 percen át forrásban tartjuk, miközben a közömbös gáz-atmoszférát fenntartjuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre visszahűtjük, majd beleöntjük 1N vizes sósavoldatba. A kapott vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot 1N vizes sósavoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, Celite márkanévű szűrőanyagon átszűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olajat flash-kromatografálásnak vetjük alá, eluálószerként 5 térfogat% hexánt tartalmazó toluolt használva. Így 45%-os hozammal viszkózus olajat kapunk, amely állás közben megszilárdul. 1-klór-bután és hexán elegyből végzett átkristályosítás után 3,5 g (36 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk 104-106 °C olvadáspontú, pelyhes fehér kristályok alakjában.

NMR (CDCl₃): 8,75 (széles s, 1H), 7,5-7,1 (m, 12H),
7,0 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,2 (s, 1H), 4,1
(s, 1H),

Tömegspektrum (CI): 314.

F. lépés

4-hidroxi-5-(fenil-metil)-indol

A fenti E. lépésben kapott vegyületből 1,7 g (0,0054 mól) és 0,25 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor 50 ml etanollal készült elegyét 18 órán át $3,1 \times 10^5$ Pa hidrogéngáz-nyomáson hidrogénezük, majd Celite márkanevű szűrőanyagon átszűrjük és a szűrletből az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 1-klór-butánból átkristályosítjuk, amikor 1,0 g (84 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk 132-134 °C olvadáspontú, fehér színű tűkristályok alakjában.

NMR (DMSO): 10,85 (széles s, 1H), 8,95 (széles s, 1H),
7,25-6,6 (m, 9H), 3,95 (s, 2H),

IR (mull): 3539,

Tömegspektrum (CI): 224.

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{13}NO$ képlet alapján

számított: C % = 80,69, H % = 5,87, N % = 6,27;

talált: C % = 80,7, H % = 5,82, N % = 6,18.

A 2. példában ismertetett módszerrel állíthatók elő a 2. táblázatban felsorolt (IX) képletű vegyületek.

2. táblázat

(IX) általános képletű vegyületek

Példa	R^3	Hozam	Olvadáspont (°C)
2a	Ph	84 %	132-134
2b	4-F-Ph		
2c	3-CH ₃ -Ph		

3. példa

1-etil-4-hidroxi-5-(fenil-metil)-indol /olyan (I) általános képletű vegyület, amelynél $X = \text{NC}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{H}$ és $\text{R}^3 = \text{fenilcsoport/ előállítása}$

A. lépés

4-(benzil-oxi)-5-(fenil-metil)-N-etil-indol

A 2. példa E. lépésében ismertetett módon előállított vegyületből 1,75 g (0,0055 mól) 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát cseppenként hozzáadjuk 0,17 g (0,0072 mól) nátrium-hidrid szuszpenziójához -5°C -on, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük és ezután cseppenként hozzáadjuk 0,67 ml (0,0083 mól) etil-jodid 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet 45°C -on nitrogén-gáz-atmoszférában 18 órán át keverjük, majd vízbe öntjük és a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot kétszer flash-kromatografálásnak vetjük alá, először 20 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt, másodszor pedig toluolt használva eluálószerként. Így 1,6 g (83 %) mennyiségben a lépés címadó vegyületét kapjuk tiszta, színtelen olaj alakjában.

NMR (CDCl_3): 7,5-6,9 (m. 13H), 6,55(d, 1H), 5,15 (s, 2H),
4,2-4,0 (m, 4H), 1,45 (T, 3H),

Tömegspektrum (CI): 342.

B. lépés

1-etil-4-hidroxi-5-(fenil-metil)-indol

A fenti A. lépés szerinti vegyületből 1,6 g (0,0046 mól) és 0,25 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor 50 ml tetrahidrofuránnal készült keverékét $3,1 \times 10^5$ Pa hidrogéngáz-nyomáson 42 órán át hidrogénezzük, majd Celite márkanevű szűrőanyagon át-szűrjük és a szűrőanyagból az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot flash-kromatografálásnak vetjük alá, eluálószerként toluolt használva. Így 0,7 g (60 %) mennyiségben a lépés és egyben a példa cím-adó vegyületét kapjuk barna olaj formájában.

NMR (DMSO): 9,0 (széles s, 1H), 7,35-7,05 (m, 6H), 6,85 (s, 2H), 6,6 (d, 1H), 4,1 (q, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,3 (t, 3H),

Tömegspektrum (CI): 252.

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{17}ON$ képlet alapján
számított: C % = 81,24, H % = 6,82, N % = 5,57;
talált: C % = 80,89, H % = 7,00, N % = 5,43.

A 3. példában ismertetett módon állíthatók elő a 3. táblázatban felsorolt vegyületek.

3. táblázat

(Ic) általános képletű vegyületek

Példa	R ¹	R ³	Hozam	Olvadáspont (°C)
3a	C ₂ H ₅	Ph	60 %	olaj
3b	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Ph		

4. példa

1-metil-4-acetoxi-5-(fenil-metil)-indol /olyan (I) általános képletű vegyület, amelynél $X = NCH_3$, $R^2 = COCH_3$ és $R^3 =$ fenilcsoport/ előállítása

Az 1A. példa szerinti termékből 4,25 g (0,018 mól) 40 ml piridinnel készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 2,74 g (0,027 mól) ecetsav-anhidridet, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük és 18 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Etil-acetáttal végzett hígítás után a piridint eltávolítjuk 1N sósavoldattal végzett mosás útján, mely mosást addig folytatjuk, míg a mosóvíz savas nem lesz. A szerves fázist ezután magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olajat flash-kromatografálásnak vetjük alá, eluálószerként 20 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. Így kvantitatív hozammal viszkózus olajat kapunk, amely lassan megszilárdul. 1-klór-bután és hexán elegyből végzett átkristályosítás után a cím szerinti vegyületet kapjuk 2,9 g (58 %) mennyiségben 56-58 °C olvadáspontú fehér tűkristályok alakjában.

NMR ($CDCl_3$): 7,4-7,2 (m, 6H), 7,03 (m, 2H), 6,28 (d, $J = 3$, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

IR (mull): 1752.

Tömegspektrum (CI): 280.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{17}NO_2$ képlet alapján
számított: C % = 77,39, H % = 6,14, N % = 5,01;
talált: C % = 77,41, H % = 6,14, N % = 4,96.

A 4. példában ismertetett módszerrel állíthatók elő a 4. táblázatban felsorolt vegyületek.

4. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

Példa	X	R ²	R ³	Hozam (%)	Olvadáspont (°C)
6a	NCH ₃	COCH ₃	Ph	58	56-58
6b	NCH ₃	COCH ₃	2-tienil	32	84-86
6c	NCH ₃	COCH ₃	4-CH ₃ O-Ph	100	(olaj)
6d	NCH ₃	COCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -Ph	64	92-94
6e	NCH ₃	COCH ₃	4-CH ₃ -Ph	88	(olaj)
6f	NCH ₃	COCH ₃	3,4-(OCH ₂ O)-Ph	62	112-113
6g	S	COCH ₃	Ph		
6h	O	COCH ₃	Ph		
6i	NCH ₃	COCH ₂ CH ₃	Ph		
6j	NCH ₃	COCH ₃	Ph		
6k	NH	COCH ₃	Ph	87	(olaj)
6l	NCH ₂ CH ₃	COCH ₃	Ph	89	69-71

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket olyan gyógyászati készítményekké alakíthatjuk, amelyekkel gyulladások, például a reumás artritisz, osteoartritisz, pszoriázis, kontakt dermatitisz, allergia, asztma és bronchitis kezelhető. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények a találmány

szerinti hatóanyagokon kívül kívánt esetben tartalmazhatnak további ismert hatóanyagokat. Ugyanakkor a találmány szerinti gyógyászati készítmények előállításához a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokat használhatjuk és ezeket a beadás módjától és a gyógyszerészeti gyakorlattól függően választhatjuk meg.

A hatóanyagnak a szervezetbe juttatott mennyisége szakember számára érthető módon számos ismert tényezőtől, így például az adott hatóanyag farmakodinamikai jellemzőitől, valamint a beadás módjától, továbbá a kezelt személy korától, egészségi állapotától és testtömegétől, a kezelni kívánt szimptómák jellegétől és mértékétől, az egyidejűleg végzett kezelés jellegétől, a kezelés gyakoriságától és az elérni kívánt hatástól függően változhat. A hatóanyagra vonatkoztatva rendszerint a napi dózis 1 testtömegkg-ra 0,1-100 mg. Rendszerint naponta 0,5-50 mg, előnyösen 1-25 mg hatóanyagot adagolunk testtömegkg-ként napi 1-6 alkalommal vagy olyan nyújtott hatású készítmény formájában, amely az említett hatóanyag mennyiséget a kívánt hatástól függően adja le.

Az internális beadásra alkalmas gyógyászati készítmények egységenként 1-500 mg hatóanyagot tartalmaznak. Ezekben a gyógyászati készítményekben a hatóanyag rendszerint a készítmény össztömegére vonatkoztatva 0,5-95 tömeg%-nyi mennyiségben van jelen.

Az orális beadásra alkalmas szilárd gyógyászati készítmények lehetnek például kapszulák, tabletták és po-

rok, illetve az orális beadásra alkalmas folyékony gyógyászati készítmények például elixírek, szirupok és szuszpenziók. A találmány szerinti gyógyászati készítményeket elkészíthetjük parenterális beadásra alkalmas formában, steril folyékony készítményekként. Beadhatók továbbá a találmány szerinti készítmények inhalálásra alkalmas formában, orrsprayként vagy tüdőbe jutó készítményként. Előállíthatunk topikális alkalmazásra használható készítményeket, így például kenőcsöket, krémeket, géleket, pasztákat, borogatóvizeket, permeket, aeroszólokot, liposzómákat vagy foltokat. A gyógyászati készítmények a hatóanyagon kívül például a Remington's Pharmaceutical Sciences című, Osol, A. szerkesztésében megjelent, az adott szakterületen általánosan elismert referenciaműként ismert könyvben leírt hordozóanyagokat, hígítóanyagokat, konzerválóanyagokat és egyéb segédanyagokat tartalmazhatnak.

A zselatin kapszulák hatóanyagot és por alakú hordozóanyagokat, így például laktózt, szacharózt, mannitot, keményítőt, cellulóz-származékokat, magnézium-sztearátot vagy sztearinsavat tartalmaznak. Hasonló hígítóanyagok hasznosíthatók sajtolt tabletták és porok előállításánál. Mind a tabletták, mind a kapszulák elkészíthetők nyújtott hatású készítmények formájában a hatóanyag több órán át tartó folyamatos leadásának biztosítása céljából. A sajtolt tabletták cukorbevonattal vagy filmbevonattal lehetnek ellátva a kellemetlen íz elfedése és a tablettának a környezet hatásától való megvédése céljából.

A tabletták el lehetnek látva enterális bevonattal abból a célból, hogy biztosítva legyen a gyomor-bél traktusban a szelektív szétesés.

Az orális beadásra alkalmas folyékony készítmények tartalmazhatnak ízesítő- és színezőszereket a fogyasztás kellemesebbé tétele céljából. Általában a parenterális oldatokhoz alkalmas hordozóanyagként vizet, olajféleségeket, fiziológiás konyhasóoldatot, vizes glükózoldatot és hasonló cukorszármazékokat, továbbá glikolokat, így például propilén-glikolt vagy polietilén-glikolokat használhatunk. A parenterális beadásra alkalmas oldatok hatóanyagot, alkalmas stabilizáló ágenseket és szükség esetén pufferoló anyagokat tartalmaznak. Stabilizálószerként alkalmas lehet antioxidánsok, így például nátrium-hidrogén-szulfit, nátrium-szulfit vagy aszkorbinsav vagy ezek kombinációjának alkalmazása. Használható továbbá a citromsav és sói, valamint az etilén-diamin-tetraecetsav-nátriumsó. A parenterális beadásra alkalmas oldatok tartalmazhatnak továbbá konzerválóanyagokat, így például benzalkónium-kloridot, metil- vagy propil-parabént és klór-butanolt.

A topikális alkalmazásra jó kenőcsök, krémek, gélek és paszták hígító komponenseket, így például via-szokat, paraffinokat, keményítőt, polietilén-glikolt, szilikonokat, bentonitokat, kovasavat, állati és növényi eredetű zsírokat, talkumot és cink-oxidot vagy ezek vagy más hígító komponensek elegyeit tartalmazhatják. A topikális kezelésre alkalmas oldatok és emulziók tartalmaz-

hatnak például szokásos hígító komponenseket (kivéve olyan oldószereket, amelyeknek a molekulatömege 200 alatti, eltekintve attól, amikor felületaktív anyagot alkalmazunk), így például oldószereket, oldódást elősegítő komponenseket és emulgeálószeret. Specifikus példaként említhetjük a vizet, etanolt, izopropanolt, etil-karbonátot, benzil-alkoholt, propilén-glikolt, olajokat, glicerint és szorbit zsírsavakkal alkotott észtereket vagy ezek keverékeit. A topikális alkalmazásra hasznosított készítmények tartalmazhatnak konzerválószeret vagy antioxidánsokat is.

A porok és a spray-k szokásos hígítóanyagokat, így például laktózt, talkumot, kvasavát, alumínium-hidroxidot, kalcium-szilikátot és poliamid porokat vagy ezek keverékeit tartalmazhatják. Az aeroszól típusú permetezhető készítmények szokásos hajtógázokat tartalmazhatnak. A liposzómákat olyan anyagokból állíthatjuk elő, mint a növényi vagy állati eredetű zsíradékok, amelyek azután olyan lipid bifázisokat képezhetnek, amelyek a hatóanyagot tartalmazzák. A folt jellegű készítmények olyan mátrixból készülnek, mint például a poliakril-amid és ezenkívül egy alkalmas polimerből készült szemipermeabilis membránt tartalmaznak abból a célból, hogy a hatóanyagnak a bőrhez való eljutási sebessége megfelelően szabályozott lehet.

A következőkben a találmány szerinti készítmények előállítására adunk néhány példát:

Kapszulák: Nagy számú, egységes formátumú kapszula állítható elő úgy, hogy szokásos két részes kemény zselatin kapszulákba 50-50 mg porított hatóanyagot, 175-175 mg laktózt, 24-24 mg talkumot és 6-6 mg magnézium-sztearátot töltünk.

Lágy zselatin kapszulák: Elkészítjük a hatóanyagnak szójababolajjal készült elegyét, majd kettős-löketű szivattyúval zselatin kapszulákba injektáljuk a kapott oldatot olyan lágy kapszulákat kapva, amelyek 50-50 mg hatóanyagot tartalmaznak. A kapszulákat végül petroléterrel mossuk, majd szárítjuk.

Tabletták: Nagy számú tablettá állítható elő hagyományos módon úgy, hogy 1 dózisegység 50 mg hatóanyagot, 6 mg magnézium-sztearátot, 70 mg mikrokristályos cellulózt, 11 mg kukorica-keményítőt és 225 mg laktózt tartalmazzon. Megfelelő bevonatokat alakíthatunk ki a fogyaszthatóság elősegítése vagy a hatóanyag leadásának lassítása céljából.

Szuszpenziók: Orális beadásra alkalmas vizes szuszpenziót állíthatunk elő úgy, hogy a szuszpenzió 5 ml-e 25 mg finoman eloszlatott hatóanyagot, 200 mg karboximetil-cellulóz-nátriumsót, 5 mg nátrium-benzoátot, 1,0 g szorbit-oldatot (amerikai egyesült államokbeli gyógyszerkönyvi minőség) és 0,025 mg vaníliát tartalmazzon.

Injektálható oldatok: Injektálásra alkalmas parenterális készítmény állítható elő úgy, hogy 1,5 tömeg% hatóanyagot belekeverünk 10 térfogat% propilén-

-glikolt tartalmazó vízbe. Az oldatot végül szokásos módon sterilizáljuk.

Nazális spray: Vizes oldatot készítünk úgy, hogy annak 1 ml-e 10 mg hatóanyagot, 1,8 mg metil-parabént, 0,2 mg propil-parabént és 10 mg metil-cellulózt tartalmazzon. Az oldatot 1 ml-es fiolákba töltjük.

Tüdőbeli inhalálásra alkalmas készítmény:

Elkészítjük a hatóanyagnak Polysorbate 80 márkanévű anyaggal készített elegyét úgy, hogy a végső koncentrációban mindegyik tartály 10 mg hatóanyagot tartalmazzon és a tartályban a Polysorbate 80 végső koncentrációja 1 tömeg% legyen. A keveréket ezután tartályokba töltjük, a tartályokra ráhelyezzük a szelepet és nyomás alatt megfelelő mennyiségű diklór-tetrafluor-etánt juttatunk a tartályokba.

Kenőcs: A hatóanyagot hozzáadjuk 48 tömeg% fehér petrolátum, 10 tömeg% folyékony petrolátum, 8 tömeg% glicerín-monosztearát, 3 tömeg% izopropil-mirisztát és 20 tömeg% lanolin elegyéhez 70 °C-on. Alapos keverést követően metil- és propil-parabén vízzel alkotott, nátrium-aceton-biszulfitot is tartalmazó meleg oldatát adagoljuk úgy, hogy mindegyik parabén végső koncentrációja 0,15 tömeg%, a vízé 8 tömeg% és a nátrium-aceton-biszulfité 0,5 tömeg% legyen. A keveréket addig keverjük, míg szobahőmérsékletű lesz.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek 5-lipoxigenáz vonatkozásában kifejtett gátló hatását olyan in vitro teszt rendszerben vizsgálhatjuk, amelyben enzim-forrásként patkányból származó basophil leukémia sejteket (RBL-1) használunk. A kísérleti módszer a Jakschik és munkatársai által a Prostaglandins, 16, 733 (1978), Biochem. Biophys. Res. Commun. 95, 103 (1980) és Ibid, 102, 624 (1981) szakirodalmi helyeken ismerttetett módszerek módosított változata.

Homogenizált RBL-1 sejtekből 10 000 g-nél végzett centrifugálással kapott felülúszót inkubálunk a kísérleti vegyülettel 7,0 pH-értékű foszfát-pufferben 5 percen át, majd ^{14}C -arachidonsavat adagolunk a reakció megindítása céljából, és a reakciót azután 37°C -on 2 percen át folyani hagyjuk. A reakciót úgy szakítjuk meg, hogy szárazjégből és etanolból álló szuszpenzióval fagyasztást végzünk, majd az 5-lipoxigenáz termékeket elválasztjuk a szubsztráttól szilikagél-oszlopon. Az egyes lipoxigenáz-termékek mennyiségét meghatározzuk és a százalékos gátlást kiszámítjuk.

A találmány szerinti jellegzetes vegyületek vonatkozásában az 5-lipoxigenázt gátló aktivitást az 5. táblázatban adjuk meg.

5. táblázat

Példa	5-lipoxigenáz IC ₅₀ , M
1a	0,056
1b	0,13
1c	0,40
1d	0,042
6a	0,42

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek gátolják az arachidonsavval kiváltott fül-ödémát. Ez a kísérleti módszer jelzi a bőrmegbetegedések, így például a pszoriázis kezelésére alkalmasságot. Ez a módszer is magába foglalja a leukotriének mennyiségének a találmány szerinti vegyületek hatására bekövetkező csökkenését, és jelzi a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatóságát más olyan megbetegedéseknél, amelyeknél a leukotriének képződése a patológiai folyamat része.

A módszer a Young és munkatársai által a J. Invest. Dermatol, 80, 48 (1983) szakirodalmi helyen ismertett módszer módosított változata. CF1 egerek fülcimpájának belső felületére acetonos oldat formájában 1 mg arachidonsavat juttatunk ki. A kísérleti vegyületeket acetonban oldva közvetlenül az arachidonsav kijuttatása előtt juttatjuk ki a fülre. 1 órával az arachidonsavval

végzett kezelés után 6 mm-es korongokat távolítunk el a fülekből próbakimetszésre alkalmas lyukasztóval, majd tömegüket meghatározzuk. A kapott eredményeket annak a duzzadásnak a százalékos gátlásában adjuk meg, amely bekövetkezik kísérleti vegyület alkalmazása nélkül.

Néhány jellegzetes találmány szerinti vegyület hatékonyságát a fenti vizsgálatban a 6. táblázatban ismertetjük.

6. táblázat

Példa	Arachidonsav által kiváltott fülödéma %-os gátlása 100 $\mu\text{g}/\text{f\ddot{u}l}$ koncentrációnál
1a	74
1b	53
1c	42
1d	41
1e	64
1g	54
6a	72
6b	54
6c	72

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek

- a képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-NR^1$ általános képletű csoport,

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy benzilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy $-C(=O)R^4$ általános képletű csoport,

R^3 jelentése piridilcsoport, 3,4-metilén-dioxi-fenilcsoport, 5-tagú aromás heterociklusos gyűrű, amely egy vagy kettő heteroatomot, éspedig egymástól függetlenül megválasztva oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot vagy $-NR^8$ általános képletű csoportot tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy ha 2 heteroatom van jelen, akkor az egyiknek nitrogénatomnak kell lennie, és ha 1 heteroatom van jelen, akkor ez nem lehet nitrogénatom, vagy R^3 jelenthet olyan fenilcsoportot, amely adott esetben 1-3 helyettesítőt, éspedig fluor-, klór- vagy brómatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfonil- vagy $-NR^6R^7$ általános képletű csoportot hordoz,

R^4 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy

1-4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoprot,
 R^6 és R^7 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy
 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot je-
 lent, vagy együtt $-(CH_2)_4$ - csoportot alkot, és
 R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tar-
 talmazó alkilcsoport -

előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamely
 (II) általános képletű vegyületet - a képletben X jelenté-
 se oxigén- vagy kénatom vagy $-NR^1$ általános képletű cso-
 prot és R^1 jelentése a tárgyi körben megadott, azzal a
 megkötéssel, hogy hidrogénatomtól eltérő - valamely R^3CHO
 általános képletű aldehiddel - a képletben R^3 jelentése
 a tárgyi körben megadott - reagáltatunk oldatban bázis
 jelenlétében, majd egy így kapott köztiterméket megsava-
 nyítunk, és kívánt esetben egy így kapott, az (I) általá-
 nos képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ia)
 általános képletű vegyületek közé tartozó terméket vala-
 mely R^4COCl általános képletű savkloriddal vagy $(R^4CO)_2O$
 általános képletű savanhidriddel - ezekben a képletekben
 R^4 jelentése a tárgyi körben megadott - reagáltatunk és
 így egy, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb cso-
 portját alkotó (Id) általános képletű vegyületet állítunk
 elő.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l -
 l e m e z v e , hogy X helyén $-NR^1$ általános képletű (II)
 általános képletű vegyületet használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l -
 l e m e z v e , hogy R^3CHO általános képletű vegyületként

R^3 helyén fenilcsoportot tartalmazó vegyületet használunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás R^2 helyén hidrogénatomot vagy acetyl csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás X helyén $-NR^1$ általános képletű csoportot, R^3 helyén fenilcsoportot és R^2 helyén hidrogénatomot vagy acetyl csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá eső 1-metil-4-hidroxil-5-(fenil-metil)-indol előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá eső 1-metil-4-acetoxil-5-(fenil-metil)-indol előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

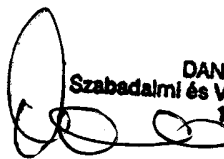
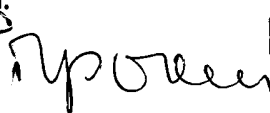
8. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet - a képletben

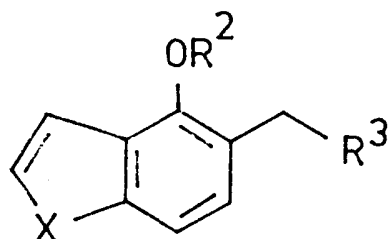
- X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $-NR^1$ általános képletű csoport,
- R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy benzilcsoport,
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy $-C(=O)R^4$ általános képletű csoport,
- R^3 jelentése piridilcsoport, 3,4-metilén-dioxi-fenilcsoport, 5-tagú aromás heterociklusos gyűrű, amely egy vagy kettő heteroatomot, és pedig egymástól függetlenül megválasztva oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot vagy $-NR^8$ általános képletű csoportot tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy ha 2 heteroatom van jelen, akkor az egyiknek nitrogénatomnak kell lennie, és ha 1 heteroatom van jelen, akkor ez nem lehet nitrogénatom, vagy R^3 jelenthet olyan fenilcsoportot, amely adott esetben 1-3 helyettesítőt, és pedig fluor-, klór- vagy brómatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-szulfonil- vagy $-NR^6R^7$ általános képletű csoportot hordoz,
- R^4 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport,
- R^6 és R^7 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, vagy együtt $-(CH_2)_4-$ csoportot alkot, és
- R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tar-

talmazó alkilcsoport -
a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó-
és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverünk és gyó-
gyászati készítménnyé alakítunk.

A meghatalmazott:

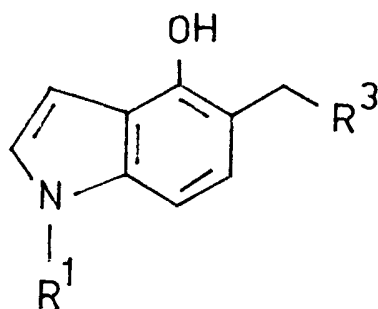
3. lap folytatásból


DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


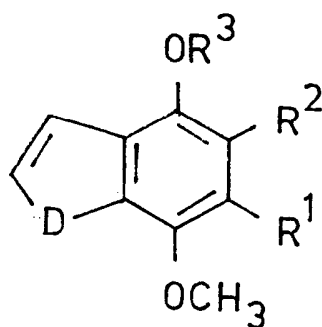


-53073-

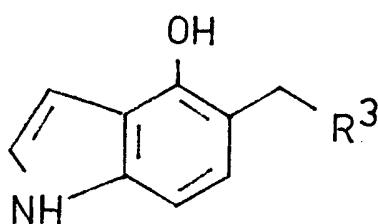
(I)



(Ic)

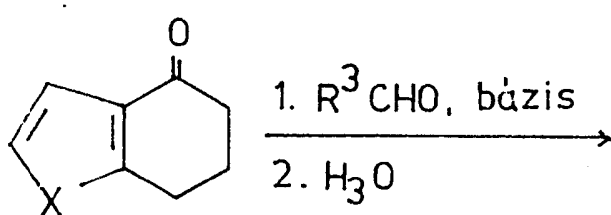


(VIII)

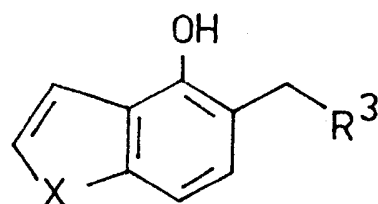


(IX)

A reakcióvázlat



(II)

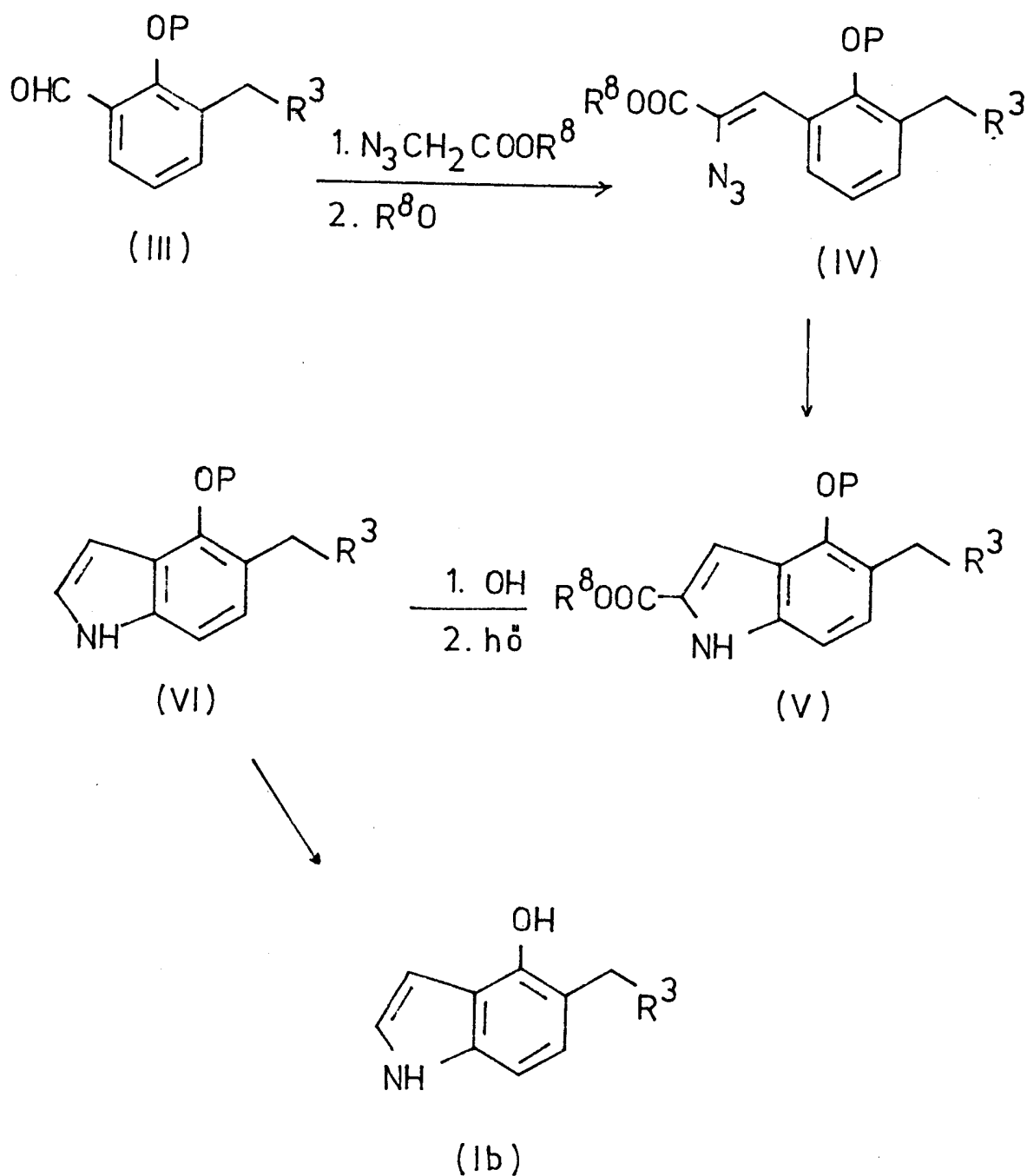


(Ia)

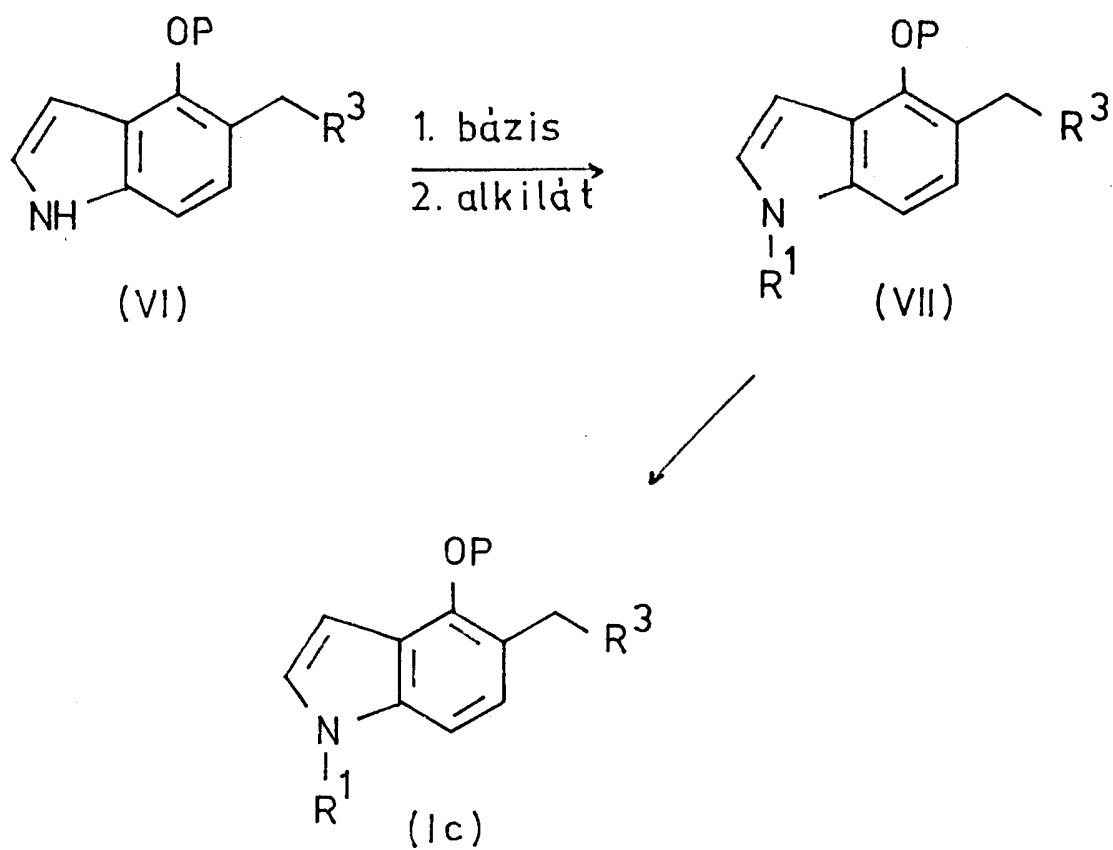
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyiroda
1.

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

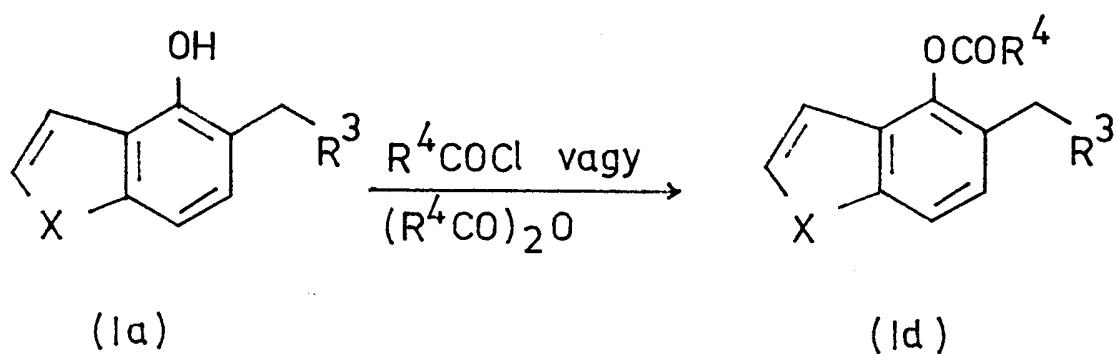
B. reakcióvázlat



C. reakcióvázlat



D. reakcióvázlat



DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyi Iroda Kft.
1.