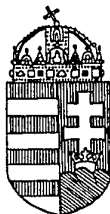


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**207 060 B**

(21) A bejelentés száma: 5947/90  
(22) A bejelentés napja: 1990. 09. 18.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
03402/89 1989. 09. 19. CH

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 D 311/24**  
A 61 K 31/35

(40) A közzététel napja: 1991. 03. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 03. 01. SZKV 93/03

(72) Feltalálók:

dr. von Sprecher, Andreas, Oberwil (CH)  
dr. Schaub, Bruno, Courroux (CH)  
dr. Lang, Robert Werner, Pratteln (CH)

(73) Szabadalmas:

Ciba-Geigy Ag., Bazel (CH)

## (54) Eljárás benzopiranon-származékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

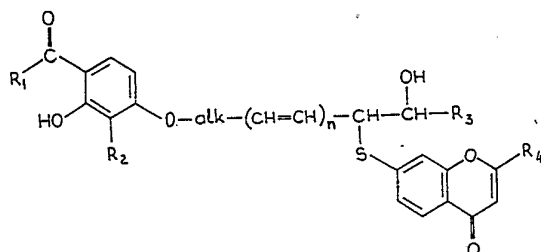
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, (Ia) általános képletű szubsztituált alkán-fenol-származékok – mely képletben

R<sub>1</sub> 1–6 szénatomos alkilcsoport,  
R<sub>2</sub> 1–6 szénatomos alkilcsoport,  
alk 2–6 szénatomos alkilénecsop, n értéke 1 vagy 2,

R<sub>3</sub> polifluor-(2–6 szénatomos)-alkil-csoport,  
R<sub>4</sub> karboxicsop, vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport –  
és sóik előállítására.

Az új vegyületek allergiaellenes gyógyszerkészítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.



(Ia)

A találmány tárgya eljárás új, (Ia) általános képletű szubsztituált alkán-fenol-származékok – mely képletben

$R_1$  1–6 szénatomos alkilcsoport,

$R_2$  1–6 szénatomos alkilcsoport,

alk 2–6 szénatomos alkilén-csoport,

$n$  értéke 1 vagy 2,

$R_3$  polifluor-(2–6 szénatomos)-alkil-csoport

$R_4$  karboxilcsoport vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karboxil-csoport –

és sóik, valamint az azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A 228 045 sz. európai szabadalmi bejelentés leukotrién- $D_4$  antagonistáz hatású aszimmetrikus alfa-hidroxi-tioétereket ismert.

A fenti (Ia) általános képletű vegyületekben a térbeli elhelyezkedés – az előnyös vegyületeket tekintve, melyekben a hidroxycsoport oxigénatomja a kénatommal relatív transz-konfigurációban van – úgy értendő, hogy az első sor jelei a képlet síkja felett, a harmadik sor jelei a képlet síkja alatt vannak (vagy fordítva), ami a Kahn–Ingold–Prelog konvenció szerint lerajzolt ellentétes konfigurációjú, (RS)–(SR), képlet esetén a kénatommal kapcsolódó szénatomnak (C–S–) és a hidroxycsoportot tartalmazó szénatomnak (C–OH) felel meg.

Emellett, abban az esetben, ha  $n$  értéke 2, az S(C–S), R(C–OH)-konfigurációjú enantiomerek, és ha  $n$  értéke 1, az R(C–S), S(C–OH)-konfigurációjú enantiomerek különösen előnyösek. A  $-(CH=CH)_n-$  képlettel jelölt vinilén-, illetve buta-1,3-dienilén-csoportban a kettős kötés, illetve a butadienilén-csoport alk-csoporttal kapcsolódó szénatomjából kiinduló kettős kötés előnyösen, azonban nem szükségszerűen cisz-konfigurációjú, melyet szokásosan (Z)-vel jelölünk, miközben a másik kettős kötés előnyösen, azonban szintén nem szükségszerűen, transz-konfigurációjú, melyet szokásosan (E)-vel jelölünk.

Az  $R_3$  polifluor-(2–6 szénatomos)-alkilcsoport legalább 5, például 5–9, illetve legalább három, például 3–7 fluoratomot tartalmaz, és jelentése például [omega,omega,omega-(omega-1),(omega-1),pentafluor]-(3–6 szénatomos)-alkilcsoport, például 2,2,3,3,3-pentafluor-propilcsoport, 3,3,4,4,4-pentafluor-butilcsoport, 4,4,5,5,5-pentafluor-pentilcsoport vagy 5,5,6,6,6-pentafluor-hexilcsoport.

Halogénatomként például a legfeljebb 35 atomszámú halogénatomok, például a fluor-, klór- vagy bróm-atom említendő.

A legtöbb (Ia) általános képletű vegyület jellegének megfelelő sók alakjában is előfordulhat. Az (Ia) általános képletű vegyületek közül az olyanok, melyek megfelelő savassággal rendelkeznek, bázisokkal, főként szerves bázisokkal, előnyösen fiziológiailag elfogadható alkálifém-sókat, mindenképp nátrium- és kalcium-sókat képezhetnek. Számításba jönnek azonban az ammóniával vagy fiziológiailag elfogadható szerves aminokkal, például mono-, di- vagy tri-(rövid szénláncú)-alkil-aminokkal, például a dietilaminnal, mono-, di- vagy tri-hidroxi-alkil-aminokkal, például a trisz-(hidroxi-metil)-aminnal vagy a D-glükózaminnal alkotott sók is.

Az (Ia) általános képletű vegyületek és sóik előnyös gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek, elsősorban kimondottan leukotrién-antagonista hatásúak.

5 Így ezek a vegyületek például *in vitro*, körülbelül 0,01 mikromól/l koncentrációban gátolják a leukotrién- $D_4$ (LTD<sub>4</sub>) által indukált simaizom összehúzódást. Ezt az úgynevezett LTD<sub>4</sub>-antagonizmust kísérleti úton, például a következőképpen határoztuk meg: a szegmensben, melyet egy 300–400 g súlyú tengerimalac 10 beléből vettünk ki, és szerves fürdőben, Tyrode-oldatban, 38 °C-on, 95% oxigént és 5% széndioxidot tartalmazó gázkeverék alkalmazása közben, 1 g terhelés mellett inkubáltunk, a szintetikus LTD<sub>4</sub> (káliumsó alakjában alkalmazva) által okozott összehúzódást oldottuk és izotonikusan regisztráltuk. A vizsgált anyag 15 által okozott gátlást 2 percen át tartó előinkubáció után IC<sub>50</sub>-értékben állapítottuk meg; az IC<sub>50</sub> az a koncentráció, mely a vizsgált összehúzódást 50%-kal csökkenti. Az (Ia) általános képletű vegyületek *in vivo* is kiváló 20 hatásúak. Ezek a vegyületek specifikus és gyógyászati-lag nagyon jelentős előnyök mellett, viszonylag hosszú hatásidejűek. Így *in vivo* hörgőtágulási standardtesztben, melyet tengerimalacokkal, 0,0001–1 tömeg% vizsgálati anyagot tartalmazó oldatot, aerosol 25 alakjában adagolva végeztünk, jelentős LTD<sub>4</sub>-antagonista hatást tudtunk kimutatni.

Az (Ia) általános képletű vegyületek meglepő módon, kifejezett gátló hatást gyakorolnak más fiziológiailag fontos enzimszisztemekre is. Így például, emberi leukocitákból származó foszfolipáz A<sub>2</sub> gátlását körülbelül 0,5–50 mikromól/l koncentráció-tartományban figyeltük meg. A gátló hatás szintén megfigyelhető emberi trombocitákból származó foszfolipáz C esetén, körülbelül 1–100 mikromól/l koncentráció-tartományban.

35 Ezeknek az értékes gyógyászati tulajdonságoknak köszönhetően az (Ia) általános képletű, találmány szerinti vegyületeket terápiásan általában ott használjuk, ahol a leukotriének hatása betegségekhez vezet, és ezeket kell enyhíteni vagy megszüntetni. Ennek következtében például allergiás állapotok és megbetegedések, például főként asztma, de szénaláz, valamint obstruktív tüdőbetegségek – ideértve a cisztás fibrómát is – kezelésére is használhatók. Ezek a vegyületek gyulladásgátló hatásuknak köszönhetően gyulladásgátló szerekként, 40 főként extern (topikus) bőr-flogisztikumokként is felhasználhatók, bármely eredetű gyulladáshozórbaj, például enyhe bőr-irritációk, kontakt bőrgyulladás, kiütések és égési sebek kezelésére, valamint nyálkahártya-flogisztikumokként, például a szem, orr, ajak, száj és 45 genitális, illetve anális régiók nyálkás gyulladásainak kezelésére alkalmasak. Ezenkívül a napsugárzás káros hatása elleni szerekként használhatók.

A találmány tárgya eljárás főként olyan (Ia) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászati-lag 50 elfogadható sóik előállítására, mely képletben  $R_1$  1–4 szénatomos alkil-, például metilcsoport,  $R_2$  1–4 szénatomos alkil-, például propilcsoport, alk 2–6 szénatomos alkilén-, például etilén-, 1,3-propilén- vagy 1,4-butilén-csoport,  $n$  értéke 1, vagy előnyösen 2,  $R_3$  omega,omega,omega,omega-1,omega-1-pentafluor-(3–6 60

szénatomos)-alkilcsoport, például 2,2,3,3,3-pentafluor-propil-, 3,3,4,4,4-pentafluor-butyl- vagy 4,4,5,5,5-pentafluor-pentilcsoport vagy 5,5,6,6,6-pentafluor-hexilcsoport, és  $R_4$  karboxicsoport; amennyiben  $n$  értéke 1, a kénatommal kapcsolódó lánc-szénatom előnyösen (R)- és a hidroxicsoportot tartalmazó lánc-szénatom előnyösen (S)-konfigurációjú, illetve, amennyiben  $n$  értéke 2, a kénatommal kapcsolódó lánc-szénatom előnyösen (S)- és a hidroxicsoportot tartalmazó lánc-szénatom előnyösen (R)-konfigurációjú és az alk-csoporttal kapcsolódó kettős kötés előnyösen cisz-, és az adott esetben jelen levő, további kettős kötés előnyösen transz-konfigurációjú. Különösen előnyösek azok az (Ia) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R_1$  1–4 szénatomos alkilcsoport, és  $R_2$ ,  $X$ ,  $R_3$  és  $R_4$  a fent megadott, valamint ezek sói, főleg gyógyászatiilag elfogadható sói.

A találmány tárgya másrészt eljárás főként olyan (Ia) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, mely képletben  $R_1$  1–4 szénatomos alkil-, például metilcsoport,  $R_2$  1–4 szénatomos alkil-, például propilcsoport, alk 2–6 szénatomos alkilén-, például etilén-, 1,3-propilén- vagy 1,4-butilén-csoport,  $n$  értéke 1 vagy előnyösen 2,  $R_3$  omega,omega,omega,omega-1,omega-1-pentafluor-(3–5 szénatomos)-alkilcsoport, például 4,4,5,5,5-pentafluor-pentil-csoport, és  $R_4$  karboxicsoport, míg a kénatommal kapcsolódó lánc-szénatom előnyösen (S)- és a hidroxicsoportot tartalmazó lánc-szénatom előnyösen (R)-konfigurációjú, az alk-csoporttal kapcsolódó kettős kötés előnyösen cisz-, és az adott esetben jelen levő további kettős kötés előnyösen transz-konfigurációjú.

A találmány tárgya mindenekelőtt eljárás főként olyan (Ia) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, mely képletben  $R_1$  1–4 szénatomos alkil-, például metilcsoport,  $R_2$  1–4 szénatomos alkil-, például propilcsoport, alk 2–5 szénatomos alkilén-, például etilén-, 1,3-propilén- vagy 1,4-butilén-csoport,  $n$  értéke 2,  $R_3$  omega,omega,omega,omega-1,omega-1-pentafluor-(3–5 szénatomos)-alkilcsoport, például 4,4,5,5,5-pentafluor-pentil-csoport, és  $R_4$  karboxicsoport, míg a kénatommal kapcsolódó lánc-szénatom előnyösen (S)- és a hidroxicsoportot tartalmazó lánc-szénatom előnyösen (R)-konfigurációjú, az alk-csoporttal kapcsolódó kettős kötés előnyösen cisz-, és az adott esetben jelen levő további kettős kötés előnyösen transz-konfigurációjú.

A találmány tárgya legelőnyösebben eljárás a példákban említett (I) általános képletű vegyületek és sóik, főként gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására az eljárás önmagukban ismert módszerek szerint végezhető. A találmány szerint úgy járunk el, hogy valamely (II) általános képletű epoxidot – mely képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$ , alk és  $R_3$  az előzőekben megadott jelentésű – egy (III) általános képletű tiollal – ahol  $R_4$  az előzőekben megadott jelentésű – vagy ennek egy sójával reagáltatunk, és kívánt esetben egy, a találmány szerint nyert vegyületet más (I) általános képletű ve-

gyületté alakítunk, és/vagy egy, a találmány szerint nyert szabad vegyületet sóvá, vagy egy, a találmány szerint nyert sót a szabad vegyületté vagy más sóvá alakítunk.

A (II) általános képletű epoxidok (III) általános képletű tiolokkal végzett reakciója során a tiocsoporttal kapcsolatba kerülő szénatom konfigurációja megfordul, míg a hidroxilcsoportot tartalmazó szénatom konfigurációja változatlan marad. A célból, hogy ennél a két szénatomnál ellentétes konfigurációjú, előnyös vegyületekhez jussunk, kiindulási anyagként előnyösen a megfelelő, (II) általános képletű transz-epoxidot használjuk. (II) általános képletű R,R-epoxidokból kiindulva, S(C–S–), R(C–OH)-konfigurációjú (I) általános képletű vegyületeket, illetve (II) általános képletű S,S-epoxidokból kiindulva R(C–S), S(C–OH)-konfigurációjú (Ia) általános képletű vegyületeket nyerünk. A reakciót önmagukban ismert körülmények között, körülbelül  $-20$  °C és körülbelül  $+50$  °C közti hőmérsékleti tartományban, előnyösen szobahőmérsékleten, azaz  $18$ – $25$  °C-on, kiváltképp bázikus közegben, például egy amin, például terciér, alifás, aralifás vagy telített heterociklusos amin, például egy tri-(rövid szénláncú)-alkil-amin (például trietil-amin vagy etil-diizopropil-amin), N,N-di-(rövid szénláncú)-alkil-benzil-amin (például N,N-dimetil-benzil-amin), N,N-dialkil-anilin (például N,N-dimetil-anilin), illetve N-metil- vagy N-etil-piperidin vagy N,N'-dimetil-piperazin jelenlétében végezzük. A reakció során szokásos módon, indifferens szerves oldószerben, például rövid szénláncú alkanolban, például metanolban vagy etanolban dolgozunk.

Az eljárás egy előnyös kiviteli módja szerint olyan (II) és (III) általános képletű komponensekből indulunk ki, melyekben  $R_4$  észterezett karboxicsoport és  $R_3$  az előzőekben megadott jelentésű, és az  $R_4$  csoportot karboxicsoporttá hidrolizáljuk.

A kiindulási anyagként alkalmazott, fentiekben definiált (II) általános képletű epoxidot különös módon ugyanannak az eljárásnak a segítségével állíthatjuk elő, melyet a leukotriének szintézisének is alkalmaznak. Olyan (II) általános képletű vegyületek, melyekben  $n$  értéke 1, tipikus, általános szintézise során például egy olyan (IV) általános képletű aldehidből indulunk ki, ahol  $R_3$  a fentiekben megadott jelentésű. Ezt a vegyületet formil-metilén-trifenil-foszforánnal (vagy egyenértékű reagenssel) kondenzáljuk, eközben a megfelelő (V) általános képletű *transz*-3- $R_3$ -prop-2-enal képződik. Ezt a vegyületet aztán önmagában ismert módon, enyhén alkalikus körülmények között (például alkálifém-karbonátok jelenlétében) vizes hidrogénperoxiddal epoxidáljuk, így egy *transz*, azaz 2(RS),3(RS)-epoxi-3- $R_3$ -propanalt nyerünk. A (VI) általános képletű epoxi-aldehidet (VII) általános képletű foszfóniumhalogeniddel – ahol  $R_1$ ,  $R_2$  és alk az előzőekben megadott jelentésű és Hal egy halogénatom, előnyösen brómatom – és bázissal, például nátriumaniddal, tetrahidrofurános közegben a megfelelő (II) általános képletű – ahol  $R_4$  észterezett karboxicsoport – epoxiddá reagáltatjuk.

A (VII) általános képletű vegyületeket főként a megfelelő (VIII) általános képletű vegyület és trifenilfoszfin szokásos módon végzett reakciójával állítjuk elő. A (VIII) általános képletű vegyületeket úgy nyerjük, hogy megfelelő (IX) és (X) általános képletű vegyületeket kondenzálunk egymással.

A (II) általános képletű vegyületek előállításának egy másik módja, hogy (XI) általános képletű *transz*-3-R<sub>3</sub>-propanolt – ahol R<sub>3</sub> a fent megadott jelentésű, például terc-butil-hidroperoxid segítségével, titán-tetraizopropanolát és egy D-, illetve L-borkősav-di-(rövid szénláncú)-alkilészter jelenlétében epoxidáljuk. D-borkősavészter alkalmazása esetén túlnyomórészt 2R,3R-epoxi-3-R<sub>3</sub>-propanolt (XIIa általános képlet), illetve L-borkősavésztert használva túlnyomórészt a megfelelő, (XIIb) általános képletű 2S,3S-epoxi-3-R<sub>3</sub>-propanolt nyerjük. Ezt aztán például oxalilklorid-dimetilszulfoxid keverékkel, majd trietilammal kezelve a megfelelő (VI) általános képletű epoxiddá oxidáljuk, melyet megfelelő (VII) általános képletű foszfóniumsóval a megfelelő (II) általános képletű epoxiddá – ahol *n* értéke 1 – reagáltathatunk.

Túlnyomórészt olyan (II) általános képletű epoxidokat nyerünk, melyekben a kettős kötés az előnyös, *cisz*-sztereotaxiával rendelkezik. Amennyiben D-borkősav-észtert használunk, mint említettük, túlnyomórészt olyan (II) általános képletű vegyületeket kapunk, melyekben az epoxicsoport R,R-konfigurációjú, illetve ha a reakciót L-borkősavészterek jelenlétében végezzük, S,S-enantiomerekhez jutunk.

Az olyan (II) általános képletű epoxidokat, amelyekben *n* értéke 2, például úgy állítjuk elő, hogy a (XIIa), illetve (XIIb) képletű epoxi-alkoholt először N,N'-diciklohexil-karbohidimiddal és dimetilszulfoxidtal kezeljük trifluor-ecetsav és piridin jelenlétében és ezután trifenil-foszfor-anilidén-acetaldehiddel először a megfelelő (XIIIa), illetve (XIIIb) általános képletű 4R,5R-, illetve 4S,5S-4,5-epoxi-5-R<sub>3</sub>-pent-2-enillá alakítjuk, amelyet aztán (VII) általános képletű foszfónium-halogeniddal a megfelelő (II) általános képletű epoxiddá – ahol *n* értéke 2 – reagáltatunk. A reakció során olyan, előnyös (II) általános képletű vegyületekhez jutunk, melyekben az alk-csoporttal kapcsolódó kettős kötés *cisz*- és az oxirán-gyűrűvel kapcsolódó kettős kötés *transz*-sztereotaxiájú.

Az eljárás során nyert vegyületeket kívánt esetben más (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk.

Így például az észterezett karboxicsoportokat előnyösen bázikus körülmények között, például nátriumhidroxid és előnyösen egy vízzel elegyedő szerves oldószer, például tetrahidrofuran vagy dioxán, vagy egy rövid szénláncú alkanol, például metanol vagy etanol jelenlétében szabad karboxicsoportokká hidrolizálhatjuk. Fordítva, az R<sub>4</sub> karboxicsoportot, valamint az R<sub>3</sub> csoport karboxi-szubsztituensét a szokásos módon észterezhetjük.

Magától értetődően a kapott diasztereomer elegyek is, a komponensek különböző fizikai tulajdonságainak alapján, szétválaszthatók az egyes komponensekre, és/vagy a keletkezett enantiomer elegyek a szokásos

racemát elválasztási módszerekkel választhatók szét az egyes enantiomerekre.

Amennyiben egyes diasztereomerek előállítása kívánt, akkor előnyösen egy tetszőleges lépésben a kiindulási anyag valamely diasztereomerjét reagáltatják, vagy egy diasztereomer alakban előforduló kiindulási anyagból sztereoszelektív körülmények alkalmazásával vagy előnyösen optikailag aktív reagenssel képezik a diasztereomert, vagy racém diasztereomer elegyeket fizikai elválasztási módszerekkel, adott esetben optikailag aktív segédanyagok felhasználásával az egyes diasztereomerekre választanak szét.

Sztereokémiai szempontból azonban mind a (II) és (III) általános képletű komponensek találmány szerinti kondenzációját, mind a kiindulási anyagok előállítását főként úgy végezzük, hogy minden esetben sztereotaktikusan egységes kiindulási anyagokat reagáltatunk, mely reakciókat lehetőség szerint sztereoszelektíven, például sztereotaktikusan egységes, optikailag aktív reagensek és/vagy segédanyagok felhasználásával hajtunk végre, és a sztereotaktikusan egységes termékeket a reakcióelegyből közvetlenül a reakció után izoláljuk. Így például a telítetlen kiindulási anyagok előállítása során az adott esetben képződött *cisz*- és *transz*-izomereket azonnal elválasztjuk egymástól. E célra a szokásos fizikai elválasztási módszerek, például a kromatográfia, alkalmasak. A főreakcióban, kivált a végtermékben előnyös sztereotaxiájú kettős kötéssel (kettős kötésekkel) rendelkező (II) általános képletű sztereomer epoxidot használunk, éspedig racém alakban [mint az az (V) általános képletű vegyületek hidrogénperoxiddal történő epoxidálási reakciója során gyakran képződik] vagy előnyösen olyan diasztereomert használunk, mely a (C-S)-szénatomnál a végtermékben előnyös konfigurációval, a kénatommal kapcsolódó, belépő szénatomnál ellentétes konfigurációval rendelkezik.

A kapott sókat például savval kezelve szabad savakká, illetve a keletkezett szabad savakat bázissal kezelve sókká alakíthatjuk.

Az új vegyületek szabad alakja és sóalakja közötti szoros összefüggés következtében, az előzőekben és az ezután következőkben, szabad vegyületek és sóik alatt a megfelelő sók, illetve szabad vegyületek is értendők.

A találmány tárgyát képezik az eljárásnak azon kiviteli módjai is, melyek során egy tetszőleges lépésben nyert közbenső termékből indulunk ki és a hiányzó eljárási lépéseket hajtjuk végre, vagy egy kiindulási anyagot valamely sója alakjában alkalmazunk vagy a reakciókörülmények között képzünk.

Előnyösen olyan kiindulási anyagokat alkalmazunk, melyek az előzőekben különösen előnyösnek említett vegyületekhez vezetnek.

Szintén a találmány tárgya az eljárás olyan gyógyászati készítmények előállítására, melyek egy, a találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak egy, gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza hatóanyagként. A találmány szerinti gyógyászati készítmények főként lokális és midenekelött inhalációs adagolásra alkalmasak, például aerosol, mikro-

szemcsés por vagy finoman permetezhető oldat alakjában, emlősök, mindenekelőtt emberek számára, és a hatóanyagot egymagában vagy egy gyógyászati felhasználatos hordozóanyaggal együtt tartalmazzák.

Lokális felhasználásra, például a bőr kezelésére alkalmas készítmények az arcvizek és a krémek, melyeket folyékony vagy félig-szilárd, olaj-vízben vagy víz-olajban emulziót tartalmaznak, továbbá a kenőcsök (ezek előnyösen tartósítószerrel tartalmaznak). A szem kezelésére szemcseppek alkalmasak, melyek az aktív vegyületet vízzel vagy olajjal készített oldatban tartalmazzák, és melyeket előnyösen steril alakban állítunk elő. Az orr kezelésére az aerosolok és spray-k (hasonlóan az alábbiakban, a légutak kezelésénél leírtakhoz), továbbá a nagyszemcsésű púdereket, melyek gyors inhalálással az orrlyukakon keresztül adagolhatók, és mindenekelőtt az orrcseppek megfelelőek, melyek az aktív vegyületet vízzel vagy olajjal készített oldatban tartalmazzák; a szájüreg lokális kezelésére a szopogatható bonbonok is alkalmasak, melyek az aktív anyagot általában cukorból, gumiarábikumból vagy tragantból képzett masszában tartalmazzák; ehhez ízesítőanyagot adagolhatunk. A szájüreg kezelésére alkalmasak továbbá a pasztillák, melyek az aktív anyagot inert masszában, például zselatinból és glicerinből, vagy cukorból és gumiarábikumból készített masszában tartalmazzák.

Gyógyászati összetételekként, aerosolok vagy spray-k formájában történő adagolásra például a találmány szerint előállított (I) általános képletű hatóanyag megfelelő gyógyászati elfogadható oldószerrel, például főként etanollal és vízzel készített oldatait, szuszpenziói vagy emulziói alkalmasak. Ezek szükség szerint más gyógyászati segédanyagokat, például nemionos vagy anionos felületaktív szereket, emulgeátorokat, stabilizátorokat, valamint más jellegű hatóanyagokat tartalmazhatnak, és mindenekelőtt, hajtógázzal, például inert gázzal, nyomás alatt, vagy főként könnyen illó, előnyösen normál nyomáson a szokásos szobahőmérséklet alatt (például  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  és  $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$  közti hőmérsékleten) forró folyadékkal, például legalább részlegesen fluorozott, polihalogénezett rövid szénláncú alkánnal, vagy ilyen folyadékok elegyével keverték. Az ilyen jellegű gyógyászati összetételek, melyeket közbelső termékeként vagy raktározott elegyekként a megfelelő gyógyszerkészítmények előállításánál kész alakban használunk fel, a hatóanyagot szokásos módon körülbelül 0,1–10, főként körülbelül 0,3–3 tömeg%-ban tartalmazzák. A gyógyszerkészítmények előállításához egy ilyen gyógyászati összetételt kész alakban töltünk megfelelő tartályokba, például flasksba vagy nyomópalackokba, melyek ilyen célra megfelelő permetező berendezéssel, illetve szeleppel ellátottak. A szelep előnyösen adagolószelepként kialakított, mely működtetés közben a folyadék meghatározott mennyiségét – mely a hatóanyag előre meghatározott dózisének felel meg – adagolja. A kész gyógyszer alakok előállításánál úgy is eljárhatunk, hogy a raktározott oldat alakú gyógyászati összetétel megfelelő mennyiségét és a hajtóanyagot külön-külön töltjük a tartályba és csak ott keverjük össze. Az adagolandó (I) általános

képletű hatóanyag dózisa és az adagolás gyakorisága függ ezeknek a vegyületeknek mindenkor egyedi hatásosságától, illetve a hatás tartósságától, a kezelendő betegség súlyosságától, illetve szimptomáitól, valamint nemtől, kortól, súlytól és a kezelendő emlős egyéni tulajdonságaitól. Általában egy találmány szerinti (I) általános képletű vegyület ajánlott, napi dózisa, 75 kg súlyú emlősök (elsősorban emberek) esetén, körülbelül 10–500, előnyösen körülbelül 25–250 mg közti mennyiség. Az adagolás szükség szerint napi egy vagy több részletben történhet.

Az (I) általános képletű hatóanyagok felhasználhatók emlős, főként emberi testen jelentkező, a leukotriének hatására visszavezethető és főként az asztmánál előforduló betegségi állapotok és/vagy szimptomák enyhítésére vagy megszüntetésére. Ez az alkalmazás a beteg testnek, illetve testrésznek egy (I) általános képletű vegyület antialergiásan hatásos mennyiségével egymagában vagy gyógyászati készítmény, főként inhalációra megállapított gyógyászati összetétel alakjában történő kezelésével jellemezhető. „Egy antialergiásan hatásos mennyiség” meghatározás alatt a hatóanyag olyan mennyisége értendő, mellyel a leukotriének által okozott kontrakciók szignifikáns gátlása érhető el.

A következő példák közelebről mutatják be a találmányt. Minden hőmérsékleti értéket  $^{\circ}\text{C}$ -ban adtuk meg.

1. példa: 7-[(6R,7S)-15-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hidroxi-pentadeka-8(E),10(Z)-dién-7-il-tio]-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-karbonsav-metilészter

1,49 g (6R,7S)-15-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-6,7-epoxi-1,1,1,2,2-pentafluor-pentadeka-8(E), 10(Z)-dién 100 ml vízmentes metanollal készített oldatát argon atmoszférában 3,3 ml trietilaminnal és 1,05 g 7-merkaptó-kromon-2-karbonsav-metilészterrel

20 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk és szilikagélen keresztül szűrjük. A szűrletet 25 ml 1 n sósavval és négyszer 25–25 ml telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 3 : 2 arányú hexán–etil-acetát elegyet használunk. A cím szerinti vegyületet halványsárga hab alakjában nyerjük. A termék  $48\text{--}49\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on olvad; Rf (hexán–etil-acetát, 3 : 2 arányú elegyben) = 0,33;

[alfa]<sub>D</sub><sup>20</sup>(CHCl<sub>3</sub>, 0,230%) =  $67,4 \pm 4,3\text{ }^{\circ}$ ; UV-spektrum (CHCl<sub>3</sub>): lambda<sub>max</sub> (epszilon) = 271 (25 120), 285 (2080), 324 (14 000).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

a) 5,5,5,4,4-penta-fluor-1-pentén

A) módszer: Egy 1 literes háromnyakú lombikban, száraz jéggel történő hűtés közben, egy gázbevezető csövön keresztül  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, 20 perc alatt 39,5 g (160 mmól) gáz alakú pentafluorjodidot vezetünk 20,2 g (180 mmól) aktivált kadmiumpor 100 ml vízmentes

dimetilformamiddal készített szuszpenziójába. A reakcióelegyet egy órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd nitrogénatmoszférában pelyhes szűrőn keresztül szűrjük. Ezután a halványzöld színű, szerves kadmiumoldatot 0 °C-on 17,2 g (120 mmól) réz(I)-bromiddal 100 ml vízmentes hexametil-foszforosavtriamidban átfémezzük. A reakcióelegyet 10 percen át keverjük 0 °C-on, majd 15 perc alatt 12,1 g (100 mmól) allilbromidot csepegtetünk hozzá és 2 órán át keverjük 25 °C-on. Ezután a zavaros reakcióoldathoz 250 ml hideg, 1 n sósavat adunk. A terméket a reakciós-lombikból egy Vigreux-kolonnán keresztül közvetlen átdestilláljuk. A cím szerinti vegyület szintelen folyadék alakjában desztillál át 42–44 °C forráspontnál.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): 5,33 (széles s; 1H); 5,28 (m; 1H); 5,81 (t x d x q; J 16,1; 7,0; 1; 1H); 2,89 (t x d x q; J 17,2; 7,0; 0,5; 2H).

*B) módszer:* Az A) módszernél leírt inert körülmények között 39,5 g (160 mmól) pentafluor-etiljodidot vezetünk 20 perc alatt, szobahőmérsékleten 11,8 g (180 mmól) aktivált cinkpor és 160 ml dimetoxietán szuszpenziójába. Körülbelül 5 perc múlva erős exoterm reakció lép fel és egy sárgászöld szuszpenzió képződik. A reakcióelegyet egy órán át keverjük 25 °C-on, majd inert körülmények között szűrjük. A halványzöld oldathoz először 18,6 g (160 mmól) N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamint, majd 0 °C-on 17,2 g (120 mmól) réz(I)-bromidot és végül 12,1 g (100 mmól) allilbromidot adunk. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük 50 °C-on, majd szobahőmérsékleten 250 ml n sósavval keverjük össze és a terméket közvetlen a reakciós edényből desztilláljuk le. A cím szerinti vegyület 41–45 °C forráspontnál szintelen folyadék alakjában desztillál át.

*b) 6,6,6,5,5-pentafluor-hexan-1-al*

Egy nyomásálló autoklávban, inert körülmények között 1,3 g (3,8 mmól) dikobalt-karbonilt oldunk 50 ml vízmentes benzolban. Ezután –50 °C-on 29,0 g (180 mmól) 5,5,5,4,4-pentafluor-1-pentént adunk hozzá, valamint 60–60 bar nyomáson telítődésig szénmonoxidot és hidrogéngázt vezetünk a reakcióelegybe. Ezután 100 °C-ra melegítjük fel és 5 órán át 100 °C-on és 160 bar nyomáson állni hagyjuk. Lehűtjük és 10 ml (körülbelül 20 mmól) ibolyaszínű oldatot frakcionáltan desztillálunk. A hő- és levegőérzékeny aldehid forráspontja 120 mbar nyomáson 92–93 °C. <sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): 9,77 (s; 1H); 2,61 (t; 7,0; 2H); 2,19 (m; 2H); 1,91 (kvint; J 7,0; 2H).

*c) 8,8,8,7,7-pentafluor-2(E)-okténsav-etilészter*

40 ml (60 mmól) benzolos 6,6,6,5,5-pentafluor-hexan-1-al oldathoz (az előző reakciólépés szerint előállított oldat) 17,4 g (50 mmól) etoxi-karbonil-metilén-trifenil-foszforánt adunk és 14 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Ezután a benzolt forgó lepárlóban ledestilláljuk és a maradékot Flash-kromatográfiával egy szilikagéllal töltött oszlopon (eluáló szerként petrolétert használunk) elválasztjuk a trifenilfoszfinoxidtól. A kiváló terméket frakcionáltan

desztilláljuk. 28 mbar nyomáson, 103–105 °C-on a transz-észter desztillál át szintelen folyadék alakjában (az 1. frakció kis mennyiségű cisz-észtert tartalmaz; E/Z-arány a desztilláció előtt: 93 : 7)

5 <sup>1</sup>H-NMR-spektrum, E-vegyület (CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz): 6,70 (d x t; J 15,5; 7; 1H); 5,67 (d; J 15,5; 1H); 4,07 (q; J 7; 2H); 2,2 (m; 4H); 1,24 (t; J 7).

10 <sup>1</sup>H-NMR-spektrum, Z-vegyület (CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz): 6,73 (d x t; J 12; 7; 1H); 5,85 (d; J 12; 1H); 4,06 (q; J 7; 2H); 2,6 (m; 2H); 1,9 (m; 4H); 1,12 (t; J 7; 3H).

*d) 7,7,8,8,8-pentafluor-okt-2(E)-enol*

40,0 g 7,7,8,8,8-pentafluor-okt-2(E)-én-karbon-savetilészter 300 ml éterrel készített oldatához 380 ml diizobutil-alumíniumhidrid oldatot (hexánnal készített 1 mólos oldat) csepegtetünk és 2 órán át keverjük 0–5 °C-on. A keletkezett oldatot 480 ml jég/víz és 95 ml tömény sósav keverékére öntjük (hűtést kell alkalmazni, a folyamat exoterm!). A reakcióelegyet erősen keverjük addig, míg két fázis nem képződik. A szerves fázist háromszor mossuk telített nátriumkloridoldattal, magnéziumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó halványsárga olajos anyagot vízsugárszivattyús vákuumban desztilláljuk. Így a cím szerinti vegyületet nyerjük, mely 18,6 kPa nyomáson 81–86 °C-on forr; Rf (hexán-etil-acetát 3 : 2 arányú elegyben) = 0,52; IR-spektrum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3600, 2950, 2860, 1450, 1380, 1200, 1130, 1030, 970, 650 cm<sup>-1</sup>.

30 *e) (2R,3R)-2,3-epoxi-7,7,8,8,8-pentafluor-oktanol*

Teljesen vízmentes körülmények között és argon atmoszférában 13,3 ml tetra-izopropil-orto-titanát 100 ml diklórmetánnal készített oldatát –80 °C-ra hűtjük le és 9,1 ml D-(–)-borkősav-etilésztert és kevés diklórmetánban 14,0 g 7,7,8,8,8-pentafluor-okt-2(E)-enolt adunk hozzá. A reakcióelegyet 10 percen át keverjük –80 °C-on, majd 61,7 ml 2,7 mólos, toluollal készített terc-butil-hidroperoxidoldatot adunk hozzá, eközben a hőmérséklet –68 °C-ra emelkedik. Ezután hagyjuk, hogy a hőmérséklet 2 óra alatt 0 °C-ra emelkedjék, a keletkezett sárga oldatot lassan öntjük 41,5 g vas(II)-szulfát és 16,0 g L-(+)-borkősav 150 ml vízzel készített oldatába (hűtést kell alkalmazni, a folyamat exoterm!) és 30 percen át keverjük 5–10 °C-on.

45 A vizes fázist elválasztjuk és négyyszer 100–100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátriumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 100 ml éterben oldjuk, 0–5 °C-ra hűtjük le, 7,0 g nátriumhidroxid 250 ml telített nátriumkloridoldattal készített szuszpenzióját adjuk hozzá, és egy órán át keverjük 0–5 °C-on. A vizes fázist elválasztjuk és négyyszer 50–50 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat nátriumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként 1 : 1 arányú hexán-etil-acetát elegyet használunk. A cím szerinti vegyületet halványsárga olajos anyag alakjában nyerjük: [alfa]<sub>D</sub><sup>20</sup> (CHCl<sub>3</sub>, 0,49%) = +15,3 ± 2,0 °; Rf (hexán-etil-acetát 1 : 1 elegyben) = 0,36; IR-spektrum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3550, 2900, 1440, 1370, 1180, 1130, 1010, 870, 635 cm<sup>-1</sup>

f) (4R,5R)-4,5-epoxi-9,9,10,10,10-pentafluor-dec-2(E)-enal

11,0 g (2R,3R)-2,3-epoxi-7,7,8,8,8-pentafluor-oktanol 200 ml dimetilszulfoxiddal készített oldatához argon atmoszférában 5,6 ml piridint, 2,3 ml trifluorecetsavat és 37,0 g N,N-diciklohexil-karbodiimidet adunk és 3 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyhez 23,6 g formil-metiléntrifenil-foszfórát adunk és további 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 500 ml etil-acetáttal elegyítjük és 10 perc múlva 1 literre töltjük fel telített nátriumkloridoldattal. A keletkezett szuszpenziót 15 percen át keverjük és egy P4 jelű üvegszűrőn keresztül szűrjük. A szűrletben a vizes fázist háromszor 100–100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat háromszor mossuk, telített nátriumkloridoldattal, majd nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen keresztül szűrjük, eluálószerként 1% trietilamint tartalmazó 4:1 arányú éter-hexán elegyet alkalmazunk. A szűrletet bepároljuk és a maradékot először egy 2 kg szilikagéllal töltött oszlopon keresztül szűrjük, majd 500 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 3:2 arányú hexán-etil-acetát elegyet használunk. A cím szerinti vegyületet sárga, olajos anyag alakjában nyerjük; Rf (hexán-etil-acetát 1:1 rendszerben)=0,61;  $[\alpha]_D^{20}$  (0,21% CDCl<sub>3</sub>-ban)=+19,5 ± 4,8 °.

g) (6R,7S)-15-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-6,7-epoxi-1,1,1,2,2-pentafluor-pentadeka-8(E),10(Z)-dién

4,0 g 5-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-pentil-trifenil-foszfóniumbromid 150 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenzióját 1,0 g (4R,5R)-4,5-epoxi-9,9,10,10,10-pentafluor-dec-2(E)-enallal és 0,54 g nátriumammiddal argon atmoszférában 2,5 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A keletkezett szuszpenziót 400 ml foszfánpufferre (pH 7) öntjük és négyszer extraháljuk 25–25 ml éterrel. Az egyesített éteres extraktumokat kétszer 25–25 ml foszfátpufferrel (pH 7) és egyszer telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 1% trietilamint tartalmazó 1:1 arányú hexán-etil-acetát elegybe vesszük fel és ezzel az oldószerleggyel előmosott szilikagéllal töltött oszlopon keresztül szűrjük. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként 1% trietilamint tartalmazó, 7:3 arányú hexán-etil-acetát elegyet használunk. A cím szerinti vegyületet sárga, olajos anyag alakjában nyerjük; Rf (hexán-etil-acetát, 1:1 rendszerben)=0,50;  $[\alpha]_D^{20}$  (CHCl<sub>3</sub>, 0,20%)=+15 ± 5 °.

2. példa: 7-[(6R,7S)-15-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hidroxi-pentadeka-8(E),10(Z)-dién-7-il-tio]-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-karbonsav-nátriumsó

Az 1. példában leírtak szerint előállított, megfelelő metilészter 1,3 g-ját, argon atmoszférában 40 ml tetrahidrofuránban oldjuk, 0 °C-on 9,4 ml 0,2 n nátriumhidroxidoldatot adunk hozzá és egy órán át ke-

verjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot 240 g Merck Lichoprep<sup>R</sup> RP-8 jelű szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 7:3 arányú metanol-víz elegyet használunk. Így a cím szerinti vegyületet (XIV képlet) nyerjük, mely 155–158 °C-on olvad;  $[\alpha]_D^{20}$  (0,12%, MeOH)=44,2±8,3 °; UV-spektrum MeOH):  $\lambda_{max}$ =221 (epszilon=48 080), 231/, 267 (epszilon=22 080), 325/sh; IR-spektrum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3480, 2910, 1630, 1450, 1420, 1360, 1200, 1120, 810 cm<sup>-1</sup>; Rf (MeOH/H<sub>2</sub>O: 3:1)=0,20.

3. példa: 7-[(6R,7S)-14-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hidroxi-tetradeka-8(E),10(Z)-dién-7-il-tio]-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-karbonsav-metilészter

0,53 g (6R,7S)-14-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-(6,7-epoxi-1,1,1,2,2-pentafluor-tetradeka-8(E),10(Z)-dién 50 ml vízmentes metanollal készített oldatát argon atmoszférában 1,3 ml trietilammal és 0,4 g 7-merkaptokromon-2-karbonsavmetilészterrel 20 órán át keverjük szobahőmérsékleten és bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk és szilikagélen keresztül szűrjük. A szűrletet egyszer 25 ml 1 n sósavval és négyszer 25–25 ml telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 7:3 arányú hexán-etil-acetát elegyet használunk. A cím szerinti vegyületet sárga, olajos anyag alakjában nyerjük; Rf (hexán-etil-acetát, 3:2 rendszerben)=0,25.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

a) (6R,7S)-14-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-6,7-epoxi-1,1,1,2,2-pentafluor-tetradeka-8(E),10(Z)-dién

1,2 g 4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-butil-trifenil-foszfóniumbromid 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához keverés közben –70 °C-on, argon atmoszférában 0,4 g (4R,5R)-4,5-epoxi-9,9,10,10,10-pentafluor-dec-2(E)-enalt – 1,0 ml tetrahidrofuránban – 0,156 g nátriumamidot és körülbelül 50 mg kálium-terc-butanolát adunk. A reakcióelegyet 2,5 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletűre felmelegedni. A képződött szuszpenziót 200 ml foszfátpufferre (pH 7) öntjük és éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat egyszer foszfátpufferrel (pH 7) és kétszer telített nátriumkloridoldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 1% trietilamint tartalmazó 3:2 arányú hexán-etil-acetát elegybe vesszük fel és ezzel az oldószerleggyel előmosott szilikagéllal töltött oszlopon keresztül szűrjük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 1% trietilamint tartalmazó 7:3 arányú hexán-etil-acetát elegyet használunk. A cím szerinti vegyületet halványsárga, olajos anyag alakjában nyerjük; Rf (hexán-etil-acetát 3:2 rendszerben)=0,50;  $[\alpha]_D^{20}$  (CHCl<sub>3</sub>, 0,0955%)=8,4±10,5 °; UV-spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{max}$ =287 (epszilon 20 920), 330/sh.

4. példa: 7-[(6R,7S)-14-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hidroxi-tetradeka-8(E),10(Z)-dién-7-il-tio]-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-karbonsav-nátriumsó

A cím szerinti [(XV) képletű] vegyületet a 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan, a 3. példában leírtak szerint nyert megfelelő metilészterből állítjuk elő. A termék 159–160 °C-on olvad;  $[\alpha]_D^{20}$  (metanol 0,087%) = +65,5 ± 11,5 °, UV-spektrum (metanol):  $\lambda_{\text{max}}$ , (epszilon), 221 (44 480), 231/sh, 267 (22 960), 285 (20 400), 330/sh; IR-spektrum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3380, 2950, 1630, 1500, 1420, 1360, 1270, 1200, 1120, 810 cm<sup>-1</sup>.

5. példa: 7-[(6R,7S)-15-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hidroxi-pentadeka-8(E),10(Z)-dién-7-il-tio]-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-karbonsav

Az 1. példában leírtak szerint előállított, megfelelő metilészter 0,87 g-ját argon atmoszférában 30 ml tetrahydrofuranban oldjuk, 6,3 ml 0,2 n nátriumhidroxidoldatot adunk hozzá és egy órán át keverjük 0–5 °C-on. A reakcióelegyből forgó bepárlóban a tetrahydrofuránt eltávolítjuk, majd 20 ml víz és 50 ml metilénklorid elegyével felvesszük. A reakcióelegy pH-ját 2 n sósavval 1 értékre állítjuk és háromszor extraháljuk 50–50 ml metilénkloriddal. Az egyesített szerves fázisokat nátriumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 4:1 arányú metilénklorid-metanol elegyet használunk. A cím szerinti vegyületet ragadós gyantaszzerű anyag alakjában nyerjük.

6. példa:

0,1 tömeg% hatóanyagot, például 7-[(6R,7S)-15-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hidroxi-pentadeka-8(E),10(Z)-dién-7-il-tio]-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-karbonsav-nátriumsót tartalmazó, hajtóanyag tartalmú, szilárd anyag-aerosolképző inhalációs szuszpenziót például a következőképpen állíthatunk elő:

| Összetétel:   | Tömeg%       |
|---|--------------|
| Hatóanyag, mikronizált  | 0,1          |
| Szorbítán-trioleát  | 0,5          |
| A hajtóanyag (triklór-trifluor-etán)                              | 4,4          |
| B hajtóanyag (diklór-difluor-metán és 1,2-diklór-tetrafluor-etán) | 15,0<br>80,0 |

Előállítás: A hatóanyagot a nedvesség kizárása mellett egy szokásosan alkalmazott homogenizátor segítségével a szorbítán-trioleát hozzáadása közben triklór-trifluor-etánban szuszpendáljuk, a szuszpenziót egy adagolószelleppel ellátott aerosol-tartályba töltjük; ezt lezárjuk, és nyomás alatt a B hajtóanyaggal feltöltjük.

7. példa:

Valamely hatóanyag nátriumsójának, például a 7-[(6R,7S)-15-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hidroxi-pentadeka-8(E),10(Z)-dién-7-il-tio]-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-karbonsav-nátriumsójának inhalációra alkalmas körülbelül 0,2%-os vizes oldatát például a következőképpen állíthatjuk elő:

Összetétel:

|                                       |                               |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| Hatóanyag (K- vagy Na-só)             | 2000 mg                       |
| Etiléndiamin-tetraecetsav-dinátriumsó | 10 mg                         |
| 5 Benzalkóniumklorid                  | 10 mg                         |
| Frissen desztillált víz               | 100 ml-re történő feltöltésig |

Előállítás

A hatóanyagot körülbelül 60 ml frissen desztillált vízben oldjuk és hozzáadjuk a stabilizátort (etiléndiamin-tetraecetsav-dinátriumsó) és a konzerválószeret (benzalkóniumklorid). Az összes komponens teljes feloldódása után a keletkezett oldatot 100 ml-re töltjük fel, nyomópalackba töltjük és ezt gáztéggel lezárjuk. A hajtóanyagot szükség szerint gáz alakban nyomás alatt vagy folyadék alakjában adjuk hozzá.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (Ia) általános képletű p-szubsztituált alkanofenonok – mely képletben  
 R<sub>1</sub> 1–6 szénatomos alkilcsoport,  
 R<sub>2</sub> 1–6 szénatomos alkilcsoport,  
 alk 2–6 szénatomos alkilcsoport,  
 n értéke 1 vagy 2,  
 R<sub>3</sub> polifluor-(2–6 szénatomos)-alkil-csoport,  
 R<sub>4</sub> karboxicsoport vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport -  
 és sóik előállítására,  
 azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű epoxidot – ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, alk, n és R<sub>3</sub> az előzőekben megadott jelentésű – (III) általános képletű tiollal – ahol R<sub>4</sub> az előzőekben megadott jelentésű – vagy ennek valamely sójával reagáltatunk, és kívánt esetben egy találmány szerint keletkezett (Ia) általános képletű vegyületet, amelyben R<sub>4</sub> jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, hidrolizálunk olyan másik (Ia) általános képletű vegyületté, amelyben R<sub>4</sub> karboxicsoport, vagy egy találmány szerint kapott (Ia) általános képletű vegyületet, amelyben R<sub>4</sub> karboxicsoport, észterezünk, olyan másik (Ia) általános képletű vegyületté, amelyben R<sub>4</sub> 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és/vagy egy találmány szerint nyert szabad vegyületet sóvá vagy egy találmány szerint nyert sót a szabad vegyületté vagy más sóvá alakítunk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (Ia) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, mely képletben  
 R<sub>1</sub> 1–4 szénatomos alkilcsoport,  
 R<sub>2</sub> 1–4 szénatomos alkilcsoport,  
 alk 2–5 szénatomos alkilcsoport,  
 n értéke 2,  
 R<sub>3</sub> [omega,omega,omega(omega-1),(omega-1)-pentafluor]-(3–5 szénatomos) alkilcsoport,  
 R<sub>4</sub> karboxicsoport,  
 azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kinulási anyagokat használjuk.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, mely képlet-

ben az alk-csoporttal kapcsolódó kettős kötés (Z), azaz cisz-konfigurációjú és az adott esetben jelen lévő további kettős kötés (E), azaz transz-konfigurációjú, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, mely képletekben a kénatommal kapcsolódó lánc-szénatom (S)- és a hidroxicsoportot tartalmazó lánc-szénatom (R)-konfigurációjú, *azzal jellemezve*, hogy a

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 7-[(6R,7S)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hidroxi-15-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-pentadeka-8(E),10(Z)-dién-7-il-tio]-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-karbonsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 7-[(6R,7S)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hidroxi-14-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoxi)-tetradeka-8(E),10(Z)-dién-7-il-tio]-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-karbonsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

7. Eljárás allergiás betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–6. igénypontok bármelyike szerint előállított (Ia) általános képletű vegyületet – ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, alk, n, R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub> az 1. igénypontban megadott jelentésű – önmagában vagy a gyógyszerkészítésnél szokásos gyógyászati segédanyagokkal, adott esetben más, nem szinergetikus hatású gyógyászati hatóanyaggal kombinálva tablettá, kapszula, pirula, kúp, emulzió, injekció vagy infúziósoldat, vagy más ismert gyógyszeralakra dolgozunk fel.

