



(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

214 317 B

(21) A bejelentés ügyszám: 1484/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 01. 29.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 39 05 325.3 1989. 02. 17. DE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/DE 90/00057
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/09373

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 235/06

C 07 D 295/185

C 07 D 235/30

A 61 K 31/16

A 61 K 31/40

A 61 K 31/535

(40) A közzététel napja: 1991. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 03. 02.

(72) Feltalálók:

Earnshaw, Christopher, Chesterton,
Cambridgeshire (GB)

Kirsch, Gerald, Berlin (DE)

Rach, Petra, Berlin (DE)

Thieroff-Ekerdt, Ruth, Berlin (DE)

Töpert, Michael, Berlin (DE)

(73) Szabadalmaz:

Schering Ag., Berlin (DE)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás hidroxi-alkánkarbonsav-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

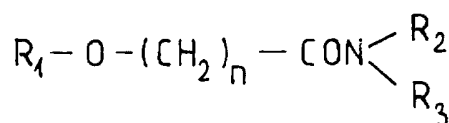
A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű hidroxi-alkánkarbonsav-származékok és a hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben
n értéke 11–13,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 8 szénatomos alkanoilcsoport,

R₂ és R₃ külön-külön legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen adott esetben egy oxigénatommal vagy egy NH-csoporttal megszakított 4–6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több szénatomon 1–4 szénatomos alkilcsoporttal van helyettesítve.

Az új gyógyszerkészítmények elsősorban a bőr és a nyálkahártya megbetegedéseinek lokális kezelésére alkalmazhatók.



(I)

HU 214 317 B

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű hidroxi-alkánkarbonsav-származékok – a képletben n értéke 11–13,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 8 szénatomos alkanoilcsoport,

R₂ és R₃ külön-külön legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen adott esetben egy oxigénatommal vagy egy NH-csoporttal megszakított 4–6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több szénatomon 1–4 szénatomos alkilcsoporttal van helyettesítve.

Az új vegyületek hatásosak a bőr és a nyálkahártya megbetegedéseinek lokális kezelésére. A találmány tárgyát képezi a hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása is.

G. Czichocki és munkatársai [Tenside Detergents, 11, 298–305, (1974)] a 11-hidroxi-undekánsav-dietil-amidot és a 11-hidroxi-undekánsav-dibutil-amidot, D.F. Jones és munkatársai [J. Chem. Soc. (C), 2821–2827, (1968)] a 16-hidroxi-hexadekánsav-dimetil-amidot ismertetik. Az irodalomban nem található utalás ezen vegyületek gyógyászati hatására vonatkozólag.

Ismeretes, hogy számos bőrbetegség, többek között a bőr elszarusodásának oka az, hogy több szarusejt képződik, mint amennyi elpusztul. Jelenlegi ismereteink szerint az Acne vulgaris és a faggyúmirigy-tüszők rokon megbetegedéseinek, például az Acne estivalis és Acne venetana kialakulásában a megnövekedett sebtermelés és a tüszölumen Propionibacterium acnes-szel történő benövésén kívül a tüszőhám szarusodási zavarai is szerepet játszanak.

Az ichtiosis-jellegű bőrbetegségek és follikuláris hiperkeratózis a bőr szarusodási zavarai. A psoriasist, parapsoriátikus bőrbetegségeket és lichenoid bőrbetegségeket ugyancsak kísérik szarusodási zavarok, ezenkívül gyulladásos folyamatok, valamint fokozott átvérzés és sejtinfiltrációk.

Szemölcsöknél és dermatomikózis esetén a mikrobiológiai okok mellett ugyancsak jelentős tényezőt jelent a szarusodási zavar.

Az ilyen jellegű, szarusodási zavarokra visszavezethető bőrbetegségeket az eddigiekben keratinolitikumokkal, például karbamiddal, szalicilsavval vagy benzoil-peroxiddal, glükokortikoidokkal, retinoidokkal és az aknéterápiában lokális vagy szisztémikus adagolású antibiotikumokkal kezelték. Ezen terápiás szerekek alkalmazása azonban vagy nem kielégítő hatásuk például keratinolitikumok esetén – vagy helyi toxikus vagy szisztémikus mellékhatásuk, többek között a retinoidok teratogenitása miatt korlátozott. Ezért a bőr szarusodási zavaraihoz összefüggő betegségek terápiás lehetőségeitől sem volt kielégítő.

Úgy találtuk, hogy a fentiekben ismertetett (I) általános képletű hidroxi-alkánkarbonsav-származékok meglepő módon igen jó antiproliferatív hatást mutatnak a keratinocitákkal szemben, és így az ilyen vegyületeket hatóanyagként tartalmazó készítmények alkalmasak a hámsejtek szarusodási zavaraihoz és/vagy hiperproliferációjához összefüggő bőrbetegségek lokális kezelésé-

re. A hidroxi-alkánkarbonsav-származékok ezenkívül erős komedolitikus, gyulladásgátló és mikrobaellenes hatásúak, ugyanakkor igen alacsony toxicitással rendelkeznek, és így az ilyen hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények számos bőrbetegség és nyálkahártyabetegség lokális kezelésére alkalmazhatók.

Ilyen betegségek például az alábbiak:

a) Faggyúmirigyek megbetegedései és ezzel rokon betegségek, például Akne vulgaris, Akne venenata, endogén akné különleges formái, például Akne neonatorum, Akne infantum, Akne aestivalis, Akne excoriee és gram-negatív Folliculitis, Rosacea, periorális Dermatitis, seborrhoális Dermatitis és seborrhoális ekcéma,

b) A bőr szarusodási megbetegedései, például Ichtyosis vulgaris, nemtől függő öröklött Ichtyosis, lamelláris Ichtyosis, epidermolitikus Ichtyosis és a Conradi-szindróma, follikuláris hiperkeratózis, például Keratosis pilaris, Keratosis punctata, Keratosis striata, Keratosis senilis, Pityriasis rubra pilaris és Dyskeratosis follicularis vegetans (M. Darier) vagy körülhatárolt Hyperkeratosisok, például palmáris és plantáris Hyperkeratosis vagy palmáris vagy plantáris Keratodermia,

c) Psoriasis és parapsoriátikus megbetegedések, például Parapsoriasis guttata, Parapsoriasis variegata és Parapsoriasis en plaques,

d) Lichenoid dermatózisok, például Lichen ruber planus és Lichen simplex chronicus,

e) Szemölcsök, például Verruca vulgaris, Verruca planae juvenilis és plantáris szemölcsök,

f) Dermatomykosis, például Tinea pedis vagy Tinea corporis,

g) baktériumokkal elfertőzött ekcémák, és

h) a hámsejtek premalignus megbetegedései, például felületi aktinikus keratózis.

A keratinocitákkal szemben mutatott antiproliferatív hatást in vitro, az alábbiak szerint mutattuk ki: Neonatális egér keratinocita primer tenyészetet szérumban tápközegben 28 órán át a vizsgálandó anyaggal, majd ezt követően 4 órán át metil-3H-timidinnel inkubáltunk.

A 3H-timidinnek a keratinociták DNS-ébe történő beépülését alkalmaztuk a sejtek proliferációjának mérőszáma-ként. A kísérletben az alábbi eredményeket kaptuk:

1. táblázat

	Vegyület száma	Vizsgált anyag neve	koncentráció (mól/l)	gátlás ¹ %
50	II	12-hidroxi-dodekánsav-dimetil-amid	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴	20 85
55	III	13-hidroxi-tridekánsav-dimetil-amid	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴	70 95
	IV	14-hidroxi-tetradekánsav-dimetil-amid	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴	85 90
60	V	13-hidroxi-tridekánsav-dipropil-amid	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴	91 92

Vegyület száma	Vizsgált anyag neve	koncentráció (mól/l)	gátlás ¹ %
VI	13-hidroxi-tridekánsav-tetrametilén-amid	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴	24 92
VII	13-hidroxi-tridekánsav-(2,4-dimetil-3-oxa-penta-metilén)-amid	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴	22 62
VIII	13-acetoxi-tridekánsav-dimetil-amid	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴	32 89
IX	13-(2,2-dimetil-propionil-oxi)-tridekánsav-dimetil-amid	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴	86 93

¹=az oldószer kontrollra vonatkoztatva

A hidroxi-alkánkarbonsav-származékok komedolitikus hatását úgy határoztuk meg, hogy nyúlfülek belső oldalát a szőrfollikulumok komedon-jellegű elváltozásainak 10

napos, epithelhyperplasiával és szarusejt-retenciával történő kezelése után 200 µl tetradekán topikális adagolásával indukáltuk és az így kezelt helyeket 11 napon át naponta 200–200 µl 5%-os etanolos hatóanyagoldattal topikálisan kezeltük.

Ezután kivágtuk a kezelt területeket és meghatároztuk a megnövekedett tüszöluminák területcsökkenését, mely a komedolitikus hatás erősségére jellemző.

A fenti vizsgálatban az N,N-dimetil-13-hidroxi-tridekánsav-amid 5%-os oldata 44,5%-os gátlást mutatott a hordozót kapott kontrollhoz viszonyítva.

A mikrobaellenes-hatás igazolására szokásos módszerrel a hatóanyagok hígítási sorai jelenlétében gram-pozitív baktériumok és dermatofiták szuszpenziós tenyészeit inkubáltuk. A baktériumnövekedést a tenyészetek optikai sűrűségével követtük, és meghatároztuk a minimális gátló koncentrációt (MHK) és a minimális biocid koncentrációt (MBK). Ezeket az értékeket az alábbi táblázatokban adjuk meg:

2.a. táblázat

Vizsgált anyag	Staphylococcus aureus µg/l		Staphylococcus epidermidis µg/l		Streptococcus pyogenes µg/l		Propionibakterium acnes µg/l		Bacillus subtilis µg/l	
	MHK	MBK	MHK	MBK	MHK	MBK	MHK V	MBK	MHK	MBK
I.	>0,085	>0,340	>0,170	0,680	0,042	0,085	>0,170	>0,678	>0,085	>0,340
II.	0,040	0,161	0,161	0,322	0,020	0,040	0,161	0,644	0,040	0,161
III.	>0,076	>0,304	>0,152	>0,304	0,038	0,076	>0,152	>0,607	>0,076	>0,304
IV.	0,098	0,196	>0,196	0,392	0,025	0,049	0,196	0,784	0,049	0,196
V.	0,053	0,106	0,214	0,214	0,013	0,013	0,106	0,427	0,053	0,214

2.b. táblázat

Vizsgált anyag	Trichophyton rubrum µg/l		Trichophyton mentagrophytes µg/l		Microsporum canis µg/l		Aspergillus niger µg/l	
	MHK	MBK	MHK	MBK	MHK	MBK	MHK	MBK
I.	0,085	0,340	0,085	0,340	0,070	0,340	0,170	0,680
II.	0,080	0,322	0,080	0,322	0,080	0,322	0,161	0,644
III.	0,076	0,304	0,076	0,304	0,076	0,304	0,304	0,608
IV.	0,098	0,392	0,098	0,392	0,098	0,392	>0,186	>0,784
V.	0,106	0,427	0,106	0,427	0,106	0,427	0,214	0,427

3. táblázat

A táblázatban szereplő vegyületek az alábbiak:

I = 14-hidroxi-tetradekánsav-dimetil-amid

II = 13-hidroxi-tridekánsav-dimetil-amid

III = 12-hidroxi-dodekánsav-dimetil-amid

IV = 13-hidroxi-tridekánsav-dipropil-amid

V = 13-(2,2-dimetil-propioniloxi)-tridekánsav-dimetil-amid

A hidroxi-alkánkarbonsav-származékok gyulladásgátló hatását a „patkányfű” vizsgálatával, az alábbiak szerint határoztuk meg:

Patkányfű külső felületén 50 µl 5%-os etanolos krotanolaj topikális adagolásával ödémát indukáltunk. Ezzel egyidőben a vizsgálandó hatóanyag 5%-os etanolos oldatát ugyancsak topikálisan adagoltuk, majd 5 óra elteltével megállapítottuk a kezelt fű tömegnövekedésének gátlását, mely a találmány szerinti vegyületek gyulladásgátló hatásának mértéke. A kísérleti eredményeket a 3. táblázatban mutatjuk be:

45

Vegyület	Hatóanyag	%-os gátlás ¹
II	12-hidroxi-dodekánsav-dimetil-amid	31
III	13-hidroxi-tridekánsav-dimetil-amid	64
IV	14-hidroxi-tetradekánsav-dimetil-amid	55

50

¹= a hordozót kapott kontrollra vonatkoztatva

A találmány szerinti vegyületek akut toxicitásának meghatározására fehéregereknek 100 mg/kg 13-hidroxi-tridekánsav-dimetil-amidot adagolunk intraperitoneálisan. Az adagolást követően, 6 óra, 24 óra, illetve 7 nap múlva az állatok általános állapota és vérképe nem változott kimutathatóan.

55

A fenti farmakológiai vizsgálatokban eddig lényegében csak olyan (I) általános képletű vegyületeket vizsgáltunk, melyek szabad hidroxicsoportot tartalmaztak. Ugyanakkor várható, hogy valamennyi, észterezett

60

hidoxicsoporttal rendelkező vegyület in vivo azonos hatásspektrummal rendelkezik, mivel ezek az észterek nagy valószínűséggel a bőrön történő áthatolás során hidrolitikusan hasadnak. Az észterhidrolízis sebessége és ezen vegyületek lipofilitása (és ezáltal penetrációs képességük) különböző észtereknél eltérő, és ezáltal lehetővé válik a hidroxialkánkarbonsav-származékok hatásintenzitásának és hatástartamának célzott változtatása.

Az (I) általános képletű aciloxi-alkánkarbonsav-származékok acilcsoportja 1–8 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport lehet.

Az alkanoilcsoport lehet egyenes láncú vagy elágazó alkanoilcsoport. Az alkanoilcsoportok közül például a következők említhetők: formilcsoport, acetilcsoport, propionilcsoport, butirilcsoport, 2-metil-propionilcsoport, pentanoilcsoport, 2,2-dimetil-propionilcsoport, hexanoilcsoport, ciklopentil-karbonilcsoport, 3-ciklopropil-propionilcsoport, oktanoilcsoport.

Az (I) általános képletű új hidroxialkánkarbonsav-származékokat a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_3 a fent megadott, és n értéke a fenti, dekarboxilezünk, vagy

b) egy (V) általános képletű vegyületet, ahol R_2 és R_3 a fenti jelentésű, és R_4 1–6 szénatomos alkilcsoport, katalitikusan aktivált hidrogénnel vagy komplex fémhidriddel redukálunk, és kívánt esetben egy (I) általános képletű észtert elszappanosítunk vagy egy szabad (I) általános képletű alkoholt észterezünk.

A fenti reakció körülményei szakember számára jól ismertek, melyeket például a malonsav-származékok dekarboxilezésénél ismertetnek. A reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a (II) általános képletű vegyületet 80–180 °C közötti hőmérsékleten melegítjük. A dekarboxilezést oldószer nélkül, vagy valamely magas forráspontú oldószer, például xilol, klór-benzol vagy dekalin jelenlétében végezzük.

Az a) eljárásban alkalmazott (II) általános képletű kiindulási anyagokat az (A) reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő, ahol n , R_2 és R_3 a fenti jelentésű, X halogéntom, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatom, és R_6 , valamint R_7 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport vagy etilcsoport.

A kiindulási anyagként alkalmazott (VII) általános képletű omega-halogén-alkanokat például ecetsavanhidridben észterezzük, majd a malonsavészter-kondenzációnál általános körülmények között reagáltatjuk a (IX) általános képletű malonsav-származékkal, például úgy, hogy a malonsav-származékot aprotikus oldószerben, például dimetil-formamidban nátriumhidriddel az enoláttá alakítjuk, majd ezt reagáltatjuk a (VIII) általános képletű halogénvegyülettel. A keletkezett X általános képletű vegyületet ezután – például bázisokkal – hidrolitikusan hasíthatjuk, és így a (II) általános képletű vegyületet kapjuk.

A b) eljárást az alkoxi-karbonil-csoportok hidroximetil-csoportokká történő redukálva átalakításánál szokásos körülmények között végezzük. Ez a reakció katalitikusan aktivált hidrogénnel végezhető, ebben az

esetben azonban fennáll az a veszély, hogy legalábbis részlegesen az amidcsoport is redukálódik. A redukciót előnyösen komplex fémhidridekkel, főként nátrium-bór-hidriddel végezzük, inert oldószerben, például terc-butanolban vagy metanolban.

A b) eljáráshoz szükséges kiindulási vegyületeket a megfelelő (XI) általános képletű dikarbonsav-észterekből a B reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

A B reakcióvázlatban a (IV), (V), (XI), (XII) és (XIII) általános képletekben n , R_2 és R_3 az előzőekben megadott jelentésű és R_8 minden esetben legfeljebb 4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport, főként metil- vagy etilcsoport.

A (XI) általános képletű dikarbonsav-észtereket bázis, például bárium-hidroxid segítségével a (XII) általános képletű dikarbonsav-monoészterekké hidrolizáljuk. Ezeket például tionil-kloriddal (XIII) általános képletű sav-kloridokká alakítjuk és (IV) általános képletű aminokkal reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű hidroxialkánkarbonsavak felhasználhatók a bőr és a nyálkahártya megbetegedéseinek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

Az ilyen jellegű topikusan adagolható gyógyszerkészítmények előállítása ismert. Másrészt lehetséges új, a bőr speciális igényeinek megfelelő készítmények előállítása is.

Az ilyen topikus készítmények előállítása a szokásos módon történik, úgy hogy a hatóanyagokat megfelelő adalékanyagokkal a kívánt dózis alakra, például oldat, tej, arcvíz, krém, kenőcs vagy paszta alakra dolgozzuk fel. A készítmények hatóanyag-koncentrációja függ az adagolás módjától. Előnyösen 5–30 tömeg% hatóanyag-koncentrációjú készítményeket alkalmazunk.

A tejek, arcvizek vagy krémek (olaj/víz-emulziók) és a paszták (víz/olaj-emulziók) a szokásos módon a szokásosan alkalmazott emulgeátorok felhasználásával állíthatók elő (Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology, 3. kiadás, 1979; John Wiley & Sons, New York, 8. kötet, 900–930, és Dr. Otto-Albrecht Neumüller: Römpf's Chemie Lexikon, 7. kiadás, 1973; Franckh'sche Verlagshandlung Stuttgart, 1009–1013. oldal). Az emulziók előállításánál alkalmazott viaszok, emulgeátorok és szokásos adalékok a szokásos módon alkalmazottakhoz hasonlóak (Dr. Otto-Albrecht Neumüller: Römpf's Chemie Lexikon, 7. kiadás, 1973; Franckh'sche Verlagshandlung Stuttgart, 1427. és 1428. oldal).

A találmány szerinti készítmények egy vagy két hatóanyagból, hidrofíl és/vagy lipofíl adalékokból, zsírfázisból, olaj/víz-emulgeátorból, vizes fázisból és konzerválószerből állnak.

Hidrofíl és/vagy lipofíl adalékokként a nedvességet tartó anyagokat (hidro-komplexek), például propilén-glikolt, glicerint, polietilén-glikolokat, vitál-komplexeket (például placenta-extraktumokat), enzimeket, gyógynövénykivonatokat (például hamamelis- vagy kamilla-extraktumot) vagy proteineket (például kollagént) használhatunk. Az olaj/víz-emulziókban olajos vagy zsírfázisként szénhidrogének, például vazelin, paraffinok vagy sztearin, vagy viaszok, például méhviasz

vagy állati vagy növényi olajok, például olívaolaj, földimogyoró-olaj, finomított étolaj, mandulaolaj, jojobaolaj, lanolin vagy napraforgóolaj megfelelőek. Megfelelő olaj/víz-emulgeátorok például a sztearilalkohol, polil(oxi-etilén)-sztearátok (például MYRJ^R), komplex-emulgeátorok (például amphoterin^R) és szorbitán-zsír-savészterek (például Tween 80^R); karboxivinil-polymerizátumok (például Carbopol^R), zsíralkoholok, például a cetil-alkohol, mirisztal-alkohol vagy a vegyes észterek (például Dehymuls^R). A vizes fázisok adalékként tartalmazhatnak még puffereket, például az etiléndiamin-N,N,N',N'-tetraecetsav dinátriumsóját vagy konzerválószerkeket, például benzoosavat, klórvinaldolt, parabent vagy benzalkónium-kloridot.

Az emulziókat utólag egy vagy két hatóanyaggal és adott esetben illatosítóanyaggal, például Crematest^R-szériájával elegyíthetjük és addig keverjük, míg az eloszlás egyenletes nem lesz.

Gyakran előnyös ha a találmány szerinti szerekhez még – az összteomeget tekintve – körülbelül 1–4 tömeg% keratolitikus hatású anyagot, például szalicilsavat vagy rezorcint adunk.

A következő példák közelebből mutatják be a találmányt.

A) Hidroxi-alkánkarbonsav-származékok előállítási példái.

1. példa

a) 25 g 11-bróm-undekanolt 200 ml ecetsavanhidridben 5 órán át forralunk visszafolytatás közben. Ezután az ecetsavanhidrid felesleget ledesztilláljuk, a maradékot nagyvákuumban frakcionáljuk, így 28,6 g 1-acetoxi-11-bróm-undekánt nyerünk, mely 6,7 Pa nyomáson 118–120 °C-on forr.

b) 0,6 g nátrium-hidridet és 3 g malonsav-etil-észter-dimetil-amint 30 ml dimetil-formamidban egy órán át keverünk 22 °C-on, 6,9 g 1-acetoxi-11-bróm-undekánt adunk hozzá és 16 órán át keverjük 50 °C-on. A reakcióelegyet ezután 200 ml jeges vízbe keverjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 5,3 g 11-acetoxi-undekán-malonsav-etil-észter-dimetil-amidot nyerünk, halványsárga olajos anyag alakjában.

c) 4,04 g így nyert terméket 21,8 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatban szuszpendálunk, és 5 órán át forralunk visszafolytatás közben. A reakcióelegyet lehűtjük, és 10 n sósavval savanyítjuk. A kivált terméket szűrjük, és így 3,5 g 1-hidroxi-undekán-malonsav-dimetil-amidot nyerünk nyersterméként.

d) A kapott nyerstermékot a CO₂ hasítás befejeződéséig 150 °C-on melegítjük (körülbelül egy órán át), aztán hagyjuk a keveréket lehűlni, és a keletkezett nyerstermékot etil-acetátból kristályosítjuk át. Így 1,92 g 13-hidroxi-tridekán-sav-dimetil-amidot nyerünk, mely 69–71 °C-on olvad.

2. példa

a) 200 g tridekán-1,13-disav-dimetil-észtert oldunk 200 ml metanolban, 116 g bárium-hidroxid-oktahidrát 1,5 liter metanollal készített oldatát adjuk hozzá és 38

órán át keverjük 22 °C-on. A keletkezett csapadékot leszívátjuk, 3 liter jég-víz keverékben szuszpendáljuk és 75 ml 10 n sósavval savanyítjuk. A reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, így 179 g tridekán-1,13-disav-monometil-észtert nyerünk, mely 50–51 °C-on olvad.

b) 26,3 ml tionil-kloridot adunk 62,4 g tridekán-1,13-disav-monometil-észterhez, 2 órán át melegítjük 80 °C-on és vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 ml dietil-éterben oldjuk és 10 perc alatt, jéggel hűtve 67,3 ml 40% vizes dimetilaminoldat és 65 ml éter szuszpenziójához csepegtetjük. A reakcióelegyet jeges vízbe keverjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A keletkezett nyerstermékot hexánból kristályosítjuk át, és így 38,3 g tridekán-1,13-disav-metil-észter-dimetilamidot nyerünk, mely 39–40 °C-on olvad.

c) 10 g tridekán-1,13 disav-metil-észter-dimetil-amidot oldunk 140 ml terc-butanolban, 13,1 g nátrium-bór-hidridet adunk hozzá és 80 °C-ra melegítjük. 45 perc alatt 28 ml metanolt csepegtetünk hozzá 80 °C-on. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, 350 ml jeges vizet adunk hozzá, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyerstermékot ciklohexán-etil-acetát elegyből kristályosítjuk át, így 6,4 g 13-hidroxi-tridekán-sav-dimetil-amidot nyerünk, mely 68–70 °C-on olvad.

3. példa

A 2. példában leírt körülmények között, de kiindulási anyagként dodekán-1,12-disav-dimetil-észtert használva állítjuk elő a 12-hidroxi-dodekán-sav-dimetil-amidot.

4. példa

A 2. példában leírt körülmények között, de kiindulási anyagként tetradekán-1,14-disav-dimetil-észtert használva állítjuk elő a 14-hidroxi-tetradekán-sav-dimetil-amidot.

5. példa

15,0 g 13-hidroxi-tridekán-sav-dimetil-amidhoz 64,7 ml ecetsavanhidridet és 80,4 ml piridint adunk, és 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A keveréket ezután jeges vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A keletkezett nyerstermékot hexánból kristályosítjuk át, így 13,27 g 13-acetoxi-tridekán-sav-dimetil-amidot nyerünk, mely 44–45,5 °C-on olvad.

6. példa

15,0 g 13-hidroxi-tridekán-sav-dimetil-amid és 80 ml piridin keverékéhez jeges hűtés közben 84,2 ml 2,2-dimetil-propionsav-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet 14 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd jeges vízre öntjük. 70 g nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadása után etil-acetáttal extrahálunk, a szerves fázist mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A keletkezett nyerstermékot szilikagéllel töltött

oszlopon (8X30 cm) kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát-hexán (1:1) elegyet használunk, így 13,6 g 13-(2,2-dimetil-propionil-oxi)-tridekánsav-dimetil-amidot nyerünk, mely 22 °C-on olvad.

7. példa

a) 176,1 g tridekán-1,13-disav-monometil-észterhez 74,2 ml tionil-kloridot és 5,6 ml dimetil-formamidot adunk és 90 percen át keverjük 80 °C-on. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, így nyerstekeként 191 g tridekán-1,13-disav-klorid-metil-észtert nyerünk.

b) 25,0 g nyers tridekán-1,13-disav-klorid-metil-észter 100 ml dietil-éterrel készített oldatához –10°C-on 27,21 ml dipropil-amin 25 ml dietil-éterrel készített oldatát csepegtetjük. Ezután a reakcióelegyhez még 60 ml dietil-étert adunk és még 150 percen át keverjük 0 °C-on. A reakcióelegyet jég és híg sósav keverékébe öntjük, és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így 29,34 g tridekán-1,13-disav-metil-észter-dipropil-amidot nyerünk.

c) 29,34 g tridekán-1,13-disav-metil-észter-dipropil-amid 400 ml terc-butanollal és 32,2 g nátrium-bórhidriddel készített, forrásban levő szuszpenziójához 45 perc alatt inertgáz atmoszférában 68,8 ml metanolt csepegtetünk. Ezután a reakcióelegyet 100 percen át forraljuk visszafolyatás közben, majd hagyjuk lehűlni és ezután jég, víz és nátrium-klorid keverékébe öntjük. Etil-acetáttal extrahálunk, a szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött oszlopon (7X35 cm) kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát-hexán (1:1) elegyet használunk. Így 14,3 g 13-hidroxi-tridekánsav-dipropil-amidot nyerünk, mely 33,5–35,0 °C-on olvad.

8. példa

a) A 7b) példában leírt körülmények között 25,0 g tridekán-1,13-disav-klorid-metil-észtert 16,6 ml pirrolidinnel reagáltatunk, feldolgozzuk, és így 24,32 g tridekán-1,13-disav-metil-észter-tetrametilén-amidot nyerünk, mely 41–42 °C-on olvad.

b) 24,32 g tridekán-1,13-disav-metil-észter-tetrametilén-amid 350 ml terc-butanollal és 29,28 g nátrium-bórhidriddel készített, forrásban levő szuszpenziójába 30 perc alatt 62,6 ml metanolt csepegtetünk. A keveréket még 150 percen át forraljuk visszafolyatás közben, majd a 8c) példában leírtak szerint feldolgozzuk. Az így kapott nyerstekekét ciklohexán-etil-acetát elegyből átkristályosítjuk, így 13,53 g 13-hidroxi-tridekánsav-tetrametilén-amidot nyerünk, mely 60–61 °C-on olvad.

9. példa

a) A 7b) példában leírt körülmények között 25,0 g tridekán-1,13-disav-klorid-metil-észtert 15,8 ml 2,6-dimetil-morfolinnal reagáltatunk és feldolgozzuk. A keletkezett nyerstekekét szilikagéllel töltött oszlopon (5×100 cm) kromatografáljuk, eluálószerként hexán-etil-acetát/hexán (1 : 2) gradienst használunk. Így 10,4 g tridekán-1,13-disav-metil-észter-(2,4-dimetil-3-oxa-pentametilén)-amidot nyerünk, olajos anyag alakjában.

b) 10,2 g tridekán-1,13-disav-metil-észter-(2,4-dimetil-3-oxa-pentametilén)-amid 150 ml terc-butanollal és 12,28 g nátrium-bórhidriddel készített, forrásban levő szuszpenziójába 20 perc alatt 26,27 ml metanolt csepegtetünk. A reakcióelegyet ezután még 150 percen át forraljuk, visszafolyatás közben, majd a 8c) példában leírtak szerint feldolgozzuk és a keletkezett nyerstekekét ciklohexán-etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Így 5,58 g 13-hidroxi-tridekánsav-(2,4-dimetil-3-oxa-pentametilén)-amidot nyerünk, mely 86–87,5 °C-on olvad.

B) Eljárás gyógyászati készítmény előállítására

Összetétel	Tömeg%
13-hidroxi-tridekánsav-dimetil-amid	20,0
Benzoésav	0,1
Szalicilsav	2,0
Glicerín-monosztearát	2,0
Cetil-alkohol	3,0
Polioxietilén(20)-szorbitán-monooleát	5,0
Nátrium-lauril-éter-szulfát	10,0
Etanol-amin-lauril-éter-szulfát	1,0
Olívaolaj	2,0
Aszkorbinsav	1,0
Kétszer desztillált víz	53,9

Előállítás

A 13-hidroxi-tridekánsav-dimetil-amidot, benzoésavat, polioxietilén(20)-szorbitán-monooleátot, nátrium-lauril-éter-szulfátot, etanol-amin-lauril-éter-szulfátot és a vizet 60 °C-ra melegítjük fel, és a szalicilsav, glicerín-monosztearát, cetil-alkohol, olívaolaj és aszkorbinsav keverékével 40 °C-on diszpergáljuk.

35

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

40

1. Eljárás (I) általános képletű hidroxi-alkánkarbonsav-származékok előállítására – a képletben

n értéke 11–13,

45 R₁ jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 8 szénatomos alkanoilcsoport,

R₂ és R₃ külön-külön legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen adott esetben egy oxigénatommal vagy egy NH-csoporttal megosztott 4–6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben egy vagy több szénatomon 1–4 szénatomos alkilcsoporttal van helyettesítve,

azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben

55 R₁, R₂, R₃ és n jelentése a tárgyi körben megadott – dekarboxilezünk, vagy

b) R₁ jelentésében hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállítására egy (V) általános képletű vegyületet – a képletben R₂, R₃ és n jelentése a tárgyi körben megadott, R₄ jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport – katalitikus-

60

san aktivált hidrogénnel vagy komplex fém-hidridekkel redukálunk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű észtert elszappanosítjuk, vagy a kapott (I) általános képletű szabad alkoholt észterezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 12-hidroxi-dodekánsav-dimetil-amid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 13-hidroxi-tridekánsav-dimetil-amid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 14-hidroxi-tetradekánsav-dimetil-amid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 13-acetoxi-tridekánsav-dimetil-amid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 13-(2,2-dimetil-propionil-oxi)-tridekánsav-dimetil-amid előál-

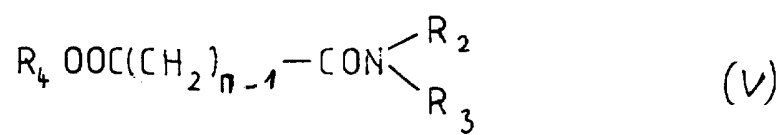
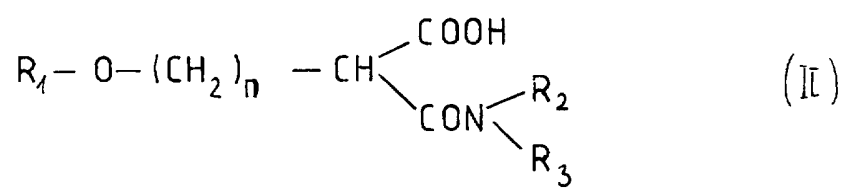
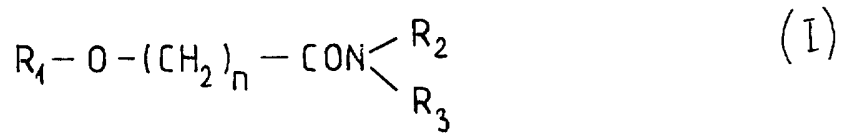
lítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 13-hidroxi-tridekánsav-dipropil-amid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

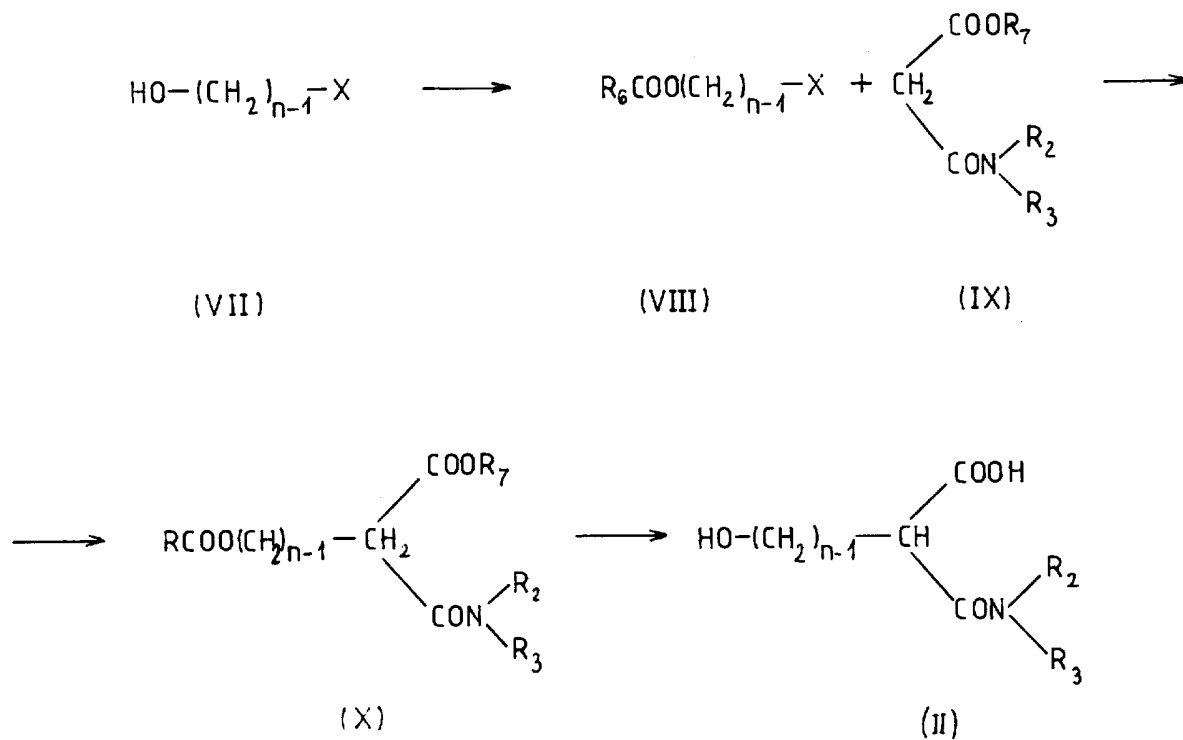
8. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 13-hidroxi-tridekánsav-tetrametilén-amid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

9. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 13-hidroxi-tridekánsav-(2,4-dimetil-3-oxa-pentametilén-amid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

10. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárással előállított (I) általános képletű hidroxi-alkánkarbonsav-származék hatóanyagot – a képletben n, R₁, R₂ és R₃ jelentése az 1. igénypont tárgyi köre szerinti – a gyógyszerkezelési technológiában szokásos hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal gyógyszerkészítménnyé alakítunk.



A Reakcióvázlat



B Reakcióvázlat

