

INNÓVÁCIÓKÉRT PÉLDANY

58.298/ZE

ÚJ LEUKOTRIÉN- B_4 -ANTAGONISTÁK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZEKET
ALKALMAZÁSUK GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEKBEN

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, Berlin,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja:

1994. 04. 14.

Elsőbbsége:

1991. 08. 15. (P 41 27 193.9)

Német Szövetségi Köztársaság

A nemzetközi bejelentés napja: 1992. 08. 06. (PCT/EP92/01816)

A nemzetközi közzététel napja: WO 93/04056

K i v o n a t

A találmány tárgya az (I) általános képletű leukotrién- B_4 -antagonisták - a képletben

X jelentése 1-4 szénatomos alkoxi- vagy $-S(O)_p$ - (1-4 szénatomos alkil)-csoport,

p értéke 0, 1 vagy 2,

Y jelentése hidrogénatom vagy $CO-A-COR_2$ általános képletű csoport, amelyben

A jelentése 1-6 szénatomos alkiléncsoport vagy (a),
(b) vagy (c) képletű csoport,

R_1 és R_2 jelentése hidroxilcsoport, $-O$ - (1-4 szénatomos alkil)-, $-O$ - (3-6 szénatomos cikloalkil)-, $-O$ - (6-10 szénatomos aril)-, $-O$ - (7-12 szénatomos aralkil)-csoport vagy $-NR_3R_4$

általános képletű csoport, amelyben

R_3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport,

R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport -

és fiziológiailag elfogadható bázisokkal képzett sóik és ciklo-dextrinklatrátjaik.



PG4 00417

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

60135

#

58.298/ZE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dózsa u. 12.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

NKOS 007D333/32, 409/06
AGIK 31/88, 31/44

ÚJ LEUKOTRIÉN-B₄-ANTAGONISTÁK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS ELŐKÉSZÍTMÉNY
ALKALMAZÁSUK GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEKÉNT

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, Berlin,

Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók: SKUBALLA, Werner, Berlin,
BUCHMANN, Bernd, Berlin,
HEINDL, Josef, Berlin,
FRÖHLICH, Wolfgang, Berlin,
EKERDT, Roland, Berlin,
GIESEN, Claudia, Berlin,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1994. 02. 14.

Elsőbbsége: 1991. 08. 15. (P 41 27 193.9)

Német Szövetségi Köztársaság

A nemzetközi bejelentés napja: 1992. 08. 06. (PCT/EP92/01816)

A nemzetközi közzététel napja: 1993. 09. 05.



A találmány tárgya új leukotrién- B_4 -antagonisták, eljárás előállításukra és alkalmazásuk gyógyszerkészítményekben.

A leukotrién- B_4 -et (rövidítése a továbbiakban LTB_4) 1979-ben fedezte fel B. Samuelsson munkatársaival együtt, mint az arachidonsav metabolitját. Bioszintézise során először fő köztitermék-ként leukotrién- A_4 képződik az 5-lipoxigenáz enzim közreműködésével, majd ez egy specifikus hidroláz hatására LTB_4 -gyé alakul (1. ábra). A leukotriének nomenklatúrája megtalálható a következő irodalmi forrásokban:

- a) B. Samuelsson és munkatársai: Prostaglandins, 19, 645 (1980); és 17, 785 (1979),
- b) C.N. Serhan és munkatársai: Prostaglandins, 34, 201 (1987).

A leukotrién- B_4 fiziológiai és különösen patofiziológiai jelentőségét néhány újabb munkában is összefoglalták:

- a) The Leukotrienes, Chemistry and Biology eds., L.W. Chakrin, D.M. Bailey, Academic Press, (1984),
- b) J.W. Gillard és munkatársai: Drugs of the Future, 12, 453, (1987),
- c) B. Samuelsson és munkatársai: Science, 237, 1171, (1987),
- d) C.W. Parker, Drug Development Research, 10, 277, (1987).

Ezekből a közleményekből kiderül, hogy az LTB_4 egy fontos gyulladásmediátor az olyan gyulladásos betegségeknél, amelyeknél leukociták vándorolnak be a beteg szövetbe.

Az LTB_4 -ról ismeretes, hogy a leukocitáknak az érfalhoz tapadását váltja ki. Az LTB_4 kemotaktikus hatású, azaz a leukociták irányított vándorlását indítja meg a növekvő koncentrációgradiens irányába. Ezenkívül kemotaktikus hatása alapján közvetve megváltoztatja a vaszkuláris permeabilitást; ezzel kapcsolatban sziner-

getikus hatást figyeltek meg a prosztaglandin- E_2 -vel. Nyilvánvaló, hogy az LTB_4 meghatározó szerepet játszik a gyulladásos, allergiás és immunológiai folyamatokban.

A leukotriének és különösen az LTB_4 szerepet játszanak az olyan bőrbetegségekből is, amelyek gyulladásos folyamatokkal (az erek megnövekedett permeabilitása és ödémaképződés, sejtbeszűrődés), a bőrsejtek megnövekedett proliferációjával és viszketéssel járnak, mint például az ekcémák, eritémák, pszoriázis, pruritus és akne. A patológiásan megnövekedett leukotriénkoncentráció számos dermatitisz fellépése esetében vagy kiváltó ok, vagy összefüggés van a dermatitiszek perzisztenciájával és a leukotriének jelenléte között. Értékelhetően megnövekedett leukotriénkoncentrációt mértek például pszoriázisban vagy atopikus dermatitiszben szenvedő betegek bőrén.

A leukotriének és az LTB_4 szerepet játszanak továbbá az arthritisz, a krónikus tüdőmegbetegedések (például asztma), a rhinitisz és a gyulladásos bélmegbetegedések fellépésében.

Specifikus gyógyszerekként - különösen olyan megbetegedések ellen, amelyek gyulladásokkal és allergiás reakciókkal járnak - hatásosak lehetnek magának az LTB_4 -nek az antagonistái vagy minden olyan enzim inhibitorai, amelyek az LTB_4 szintézisében részt vesznek.

Az EP-276064 számú európai szabadalmi leírásból ismeretesek leukotrién- D_4 - és leukotrién- B_4 -antagonista hatású vegyületek, amelyek karboxi-benzol-fenil-propionsav-származékok.

Sikerült olyan vegyületeket előállítanunk, amelyek a természetes LTB_4 -gyel szemben meglepően erős antagonisták hatásúak.

Találmányunk az (I) általános képletű leukotrién- B_4 -antago-

nistákra vonatkozik - a képletben

X jelentése 1-4 szénatomos alkoxi- vagy $-S(O)_p-(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport,

p értéke 0, 1 vagy 2,

Y jelentése hidrogénatom vagy $CO-A-COR_2$ általános képletű csoport, amelyben

A jelentése 1-6 szénatomos alkiléncsoport vagy (a), (b) vagy (c) képletű csoport,

R_1 és R_2 jelentése hidroxilcsoport, $-O-(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-O-(3-6 \text{ szénatomos cikloalkil})-$, $-O-(6-10 \text{ szénatomos aril})-$, $-O-(7-12 \text{ szénatomos aralkil})$ -csoport vagy $-NR_3R_4$ általános képletű csoport, amelyben

R_3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport,

R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport -

és kiterjed fiziológiailag elfogadható bázisokkal képzett sóikra és ciklodextrinklatrátjaikra is.

Az X, R_1 és R_2 jelentésében szereplő 1-4 szénatomos alkoxi-csoport lehet metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, szek-butoxi- vagy t-butoxi-csoport.

Az X jelentésében szereplő $-S(O)_p-(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport 1-4 szénatomos alkilrésze és az R_3 és R_4 jelentésében megadott 1-4 szénatomos alkilcsoport lehet metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, n-butyl-, szek-butyl- vagy t-butyl-csoport.

Az Y jelentésében megadott 1-6 szénatomos alkiléncsoport egyenes vagy elágazó szénláncú, telített csoport lehet, mint pél-

dául metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, hexametilén-, 1-metil-trimetilén-, 1-metil-tetrametilén-, 1,1-dimetil-trimetilén-csoport vagy más hasonló csoportok.

Az R_1 , R_2 , R_3 , R_4 jelentésében megadott 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport lehet ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport.

Az R_1 és R_2 jelentésében szereplő 6-10 szénatomos arilcsoport lehet fenil-, 1-naftil-, 2-naftil-csoport.

Az R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentésében szereplő 7-12 szénatomos aralkilcsoport lehet benzil-, fenetil-, 3-fenil-propil-, 4-fenil-butil-, 1-metil-3-fenil-propil-, 1-metil-2-fenil-etil-csoport vagy más hasonló csoport.

Sóképzéshez alkalmazhatunk olyan szervetlen és szerves bázisokat, amelyekről szakember tudja, hogy fiziológiailag elfogadható sók képzésére alkalmasak. Ilyenek például az alkálifém-hidroxidok, úgymint a nátrium- vagy kálium-hidroxid, az alkáliföldfém-hidroxidok, úgymint a kalcium-hidroxid, az ammónia, aminok, így etanol-amin, dietanol-amin, trietanol-amin, N-metil-glukamin, morfin, trisz(hidroximetil)-metil-amin és más hasonlóak.

A ciklodextrinklatrátok előállítására az (I) általános képletű vegyületeket α -, β - vagy gamma-ciklodextrinnel reagáltatjuk. Előnyösek a β -ciklodextrinklatrátok.

A találmány továbbá egy az (I) általános képletű leukotrién- B_4 -antagonisták előállítására alkalmas eljárásra is kiterjed. Az eljárást az jellemzi, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben Y jelentése a fenti, R_5 jelentése hidroxilcsoport vagy $\text{COCH}_2\text{-COOR}_6$ általános képletű csoport, amelyben R_6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport - egy (III) általános képletű vegyü-

lettel - a képletben Y jelentése a fenti - reagáltatunk önmagában ismét módon, cézium-, lítium- vagy kálium-karbonát jelenlétében, és adott esetben a jelenlevő észtercsoportokat elszappanosítjuk, a jelenlevő karboxilcsoportokat észterezzük vagy egy kapott (I) általános képletű savat szerves vagy szervetlen bázissal vagy ciklodextrinnel reagáltatunk.

Ezt az eljárást /a (II) és a (III) általános képletű vegyületek reagáltatásával az (I) általános képletű vegyületek előállítását/ szerves oldószerben, mint például dimetil-formamidban hajtjuk végre 0 és 100°C közötti, előnyösen 20 és 60°C közötti hőmérsékleten keverés közben 5-24 óra hosszat cézium-, lítium- vagy kálium-karbonát jelenlétében.

Az A karbonilcsoport redukálását előnyösen nátrium-bór-hidriddel végezzük szokásos körülmények között. A kapott hidroximetilén-vegyületeket kívánt esetben szétválaszthatjuk optikai antipódjaikra.

Az eljáráshoz szükséges (II) és (III) általános képletű vegyületeket a példákban, illetve a referenciapéldákban megadott eljárással állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű észterek elszappanosítását szakember számára ismert eljárással végezzük, így például bázikus katalizátorokkal. A $-C(=O)R_1$ észtercsoport - amelyben R_1 jelentése 1-4 szénatomos -O-alkil-csoport - bevitelét szintén szakember számára ismert módszerrel végezhetjük. Az 1-karboxi-vegyületeket például diazo-szénhidrogénekkel, önmagában ismert módon reagáltatjuk. A diazo-szénhidrogénekkel végzett észterezést például úgy hajtjuk végre, hogy a diazo-szénhidrogén közömbös oldószerrel - előnyösen dietil-éterrel - készített oldatát összekeverjük az

1-karboxi-vegyület ugyanolyan vagy más közömbös oldószerrel - mint például metilén-kloriddal - készített oldatával. A reakció befejeződése után - 1-30 perc múlva - az oldószert eltávolítjuk és az észtert szokásos módon tisztítjuk. A diazo-alkánok vagy ismertek, vagy önmagában ismert módszerekkel előállíthatók [Org. Reactions, 8. kötet, 389-394. oldal, (1954)].

A $-C(=O)R_1$ képletű észtercsoport - amelyben R^1 jelentése O-arilcsoport - bevitelét szakember számára ismert módszerekkel végezhetjük. Így például az 1-karboxi-vegyületeket a megfelelő aril-hidroxi-vegyületekkel és diciklohexil-karbodiimiddel egy közömbös oldószerben reagáltathatjuk, megfelelő bázis, például piridin, DMAP, trietil-amin jelenlétében. Oldószerként alkalmazhatunk például metilén-kloridot, etilén-kloridot, kloroformot, etil-acetátot, tetrahidrofuránt, előnyösen kloroformot. A reakciót -30°C és $+50^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen 10°C -on hajtjuk végre.

Azok az (I) általános képletű leukotrién- B_4 -antagonisták, amelyekben R^1 jelentése COOH -csoport, megfelelő mennyiségű szervetlen bázissal semlegesítve sóvá alakíthatók. A megfelelő savak olyan vízben való feloldásakor például, amely sztöchiometrikus mennyiségű bázist tartalmaz, a víz lepárlása után vagy egy vízzel elegyedő oldószer - például alkohol vagy acetón - hozzáadása után megkapjuk a szilárd szervetlen sót.

Aminsó előállítására az LTB_4 -savat feloldjuk például egy megfelelő oldószerben, így etanolban, acetónban, dietil-éterben, acetonitrilben vagy benzolban és az oldathoz hozzáadjuk az amin legalább sztöchiometrikus mennyiségét. Eközben a só általában szilárd formában kiválik, vagy az oldószer lepárlása után szoká-

sos módon elkülönítjük.

A $-C(=O)-NHR_4$ amidcsoport bevitelét a szakember számára ismert módszerekkel végezzük. Az (I) általános képletű karbonsavat ($R_1 = OH$) először egy tercier amin - mint például trietil-amin - jelenlétében klór-hangyasav-izobutil-észterrel vegyes anhidriddé alakítjuk. A vegyes anhidrid reagáltatását a megfelelő amin alkálifémsójjával vagy ammóniával közömbös oldószerben vagy oldószerkeverékben végezzük, így például tetrahydrofuranban, dimetoxi-etánban, dimetil-formamidban, hexametil-foszforsav-triamidban, $-30^\circ C$ és $+60^\circ C$ közötti hőmérsékleten, előnyösen $0-30^\circ C$ -on.

A kiindulási anyagként alkalmazott (II) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy 3-oxi-2-(karbometoxi)-tiofént [Fiesselmann, N. és munkatársai: Chemische Berichte, 87, 841, (1954)] t-butil-dimetil-szilil-kloriddal önmagában ismert módon szililezünk és ezt követően diizobutil-alumínium-hidriddel redukálva (IV) általános képletű primer alkohollá alakítjuk át.

A (IV) általános képletű vegyületben levő primer hidroxicsoprotot barnakővel a megfelelő aldehiddé oxidálva, majd Wittig-Horner-olefinképzésnek alávetve foszfonecetsav-trialkil-észterrel, végül szilil-éter-hasításnak alávetve tetrabutil-ammónium-fluoriddal, benzoilezve és hidrogénezve az α,β -telítetlen észtert az (V) általános képletű benzoátot kapjuk, melynek Friedel-Crafts acilezése és az ezt követő benzoát-elszappanosítás (II) általános képletű alkoholhoz vezet.

Az (I) általános képletű vegyületeknek gyulladásgátló és allergiaellenes hatása van, így az új, (I) általános képletű leu-

kotrién- B_4 -származékok értékes gyógyászati hatóanyagok. Az (I) általános képletű vegyületek különösen helyi alkalmazásra megfelelőek, mivel rendelkeznek a kívánt topikális hatékonysággal, miközben szisztémás mellékhatásuk jelentéktelen.

Az új, (I) általános képletű leukotrién- B_4 -antagonisták a galenusi gyógyszerkészítmények előállításánál szokásos segéd- és hordozóanyagokkal kombinálva alkalmasak a következő betegségek helyi kezelésére: kontakt dermatítisz, különböző típusú ekcémák, neurodermatózisok, eritrodermia, pruritis vulvae et ani, rosacea, erythematodes cutaneus, pszoriázis, lichen ruber planus et verru-cosus és más hasonló bőrbetegségek.

A gyógyszerkészítmények előállítását szokásos módon végezhethjük, amelynek során a hatóanyagokat megfelelő adalékanyagokkal a kívánt alkalmazási formára, mint például oldatokká, lóciókká, kenőcsökké, krémekké vagy tapaszokká alakítjuk.

Az így előállított gyógyszerkészítményekben a hatóanyag függ az alkalmazás módjától. Lócióknál és kenőcsöknél előnyösen 0,0001-1 % hatóanyagkoncentrációt alkalmazunk.

Ezenfelül az új vegyületek adott esetben szokásos hordozó- és segédanyagokkal kombinálva jól alkalmazhatók inhalációs készítmények előállítására, amelyek a légutak allergiás megbetegedéseinek - például hörgőasztma vagy rhinitis - kezelésére alkalmazhatók.

Az új leukotrién- B_4 -antagonisták továbbá kapszulaik, tablettaik vagy drazsék alakjában, amelyek előnyösen 0,1-100 mg hatóanyagot tartalmaznak és orálisan beadhatók, vagy szuszpenziók formájában, amelyek dózisegységenként 1-200 mg hatóanyagot tartalmaznak és rektálisan adhatók be, a bélrendszer allergiás meg-

betegedéseinek - mint például Colitis ulcerosa vagy colitis granulomatosa - kezelésére.

Az új leukotrién- B_4 -antagonisták alkalmazhatók kombinációban is, például lipoxigenáz-gátlókkal, ciklooxygenáz-gátlókkal, prosztaciklin-antagonistákkal, prosztaglandin-antagonistákkal, tromboxán-antagonistákkal, leukotrién- D_4 -antagonistákkal, leukotrién- E_4 -antagonistákkal, leukotrién- F_4 -antagonistákkal, foszfo-diészteráz-gátlókkal, kalcium-antagonistákkal vagy PAF-antagonistákkal együtt.

A következő kiviteli példák a találmány szerinti megoldás közelebbi szemléltetésére szolgálnak.

1. példa

3-[5-/3-(metoxi-karbonil)-benzoil/-3-/6-(4-metoxi-fenil)-(5E)-5-hexenil-oxi/-2-tienil]-propionsav-metil-észter

430 mg 3-[5-/3-(metoxi-karbonil)-benzoil/-3-hidroxi-2-tienil]-propionsav-metil-észter és 332 mg (1E)-6-bróm-1-(4-metoxi-fenil)-1-hexén 2,9 ml dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadunk 804 mg cézium-karbonátot és a szuszpenziót szobahőmérsékleten keverjük 21 órát. A reakciókeveréket szűrjük, a szűrőn maradt anyagot diklór-metánnal mossuk, a szűrletet besűrítjük és a maradékot kovasavgélen hexánnal kromatografáljuk. 542 mg cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj alakjában.

IR-spektrum (kloroformban): 2942, 1723, 1670, 1628, 1605, 1435, 1375, 995, 993 cm^{-1} .

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő.

1a) 2-(Hidroxi-metil)-3-(t-butil-dimetil-szilil-oxi)-tiofén

3 g 3-oxi-2-karbometoxi-tiofén [Fiesselmann, H. és munkatársai: Chemische Berichte, 87, 841, (1954)] 15 ml dimetilformamiddal készített oldatához 0°C-on 4 g t-butil-dimetil-szilil-kloridot és 3,6 g imidazolt adunk és 22 órát keverjük 22°C-on argonatmoszférában. Ezután 500 ml éterrel hígítjuk, 30 ml 10 %-os kénsavval kirázzuk és vízzel semlegesre mossuk, majd magnézium-szulfát fölött szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. Hexán és éter 92:8 arányú eleggyel eluálva 5,4 g 2-karbometoxi-3-(t-butil-dimetil-szilil-oxi)-tiofént kapunk színtelen olaj alakjában.

Az észtercsoport redukálására a fent előállított szilil-észter 1,1 g-ját feloldjuk 25 ml toluolban és -70°C-on hozzácsöpögtetjük egy 1,2 mólos toluolos diizobutil-alumínium-hidrid oldat 6,7 ml-éhez. A keveréket 25 percig keverjük -70°C-on, 2 ml izopropanollal elegyítjük, 3 percig keverjük, hozzáadunk 3,3 ml vizet, 2 órát keverjük 22°C-on, etil-acetáttal összekeverjük, szűrjük és vákuumban bepároljuk; 1,1 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj alakjában.

IR-spektrum: 3600, 3450, 2960, 2935, 2860, 1605, 1555, 1395, 840, 826 cm⁻¹.

1b) 3-/(3-Benzoil-oxi)-2-tienil/-propionsav-metil-észter

Az 1a) példa szerint előállított alkohol 490 mg-jának 3 ml toluollal készített oldatához 20 perc alatt hozzáadunk 1,8 g

barnakövet és 2,5 órát keverjük 22°C-on. Ezután szűrjük, vákuumban bepároljuk és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. Hexán és éter 9:1 arányú elegyével eluálva 390 mg aldehidet kapunk színtelen olaj alakjában.

IR-spektrum: 2960, 2938, 1650, 1530, 1435, 1410, 830 cm^{-1} .

Az olefinezési reakcióhoz 352 mg foszfono-ecetsav-trimetil-észter 3,7 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 0°C-on hozzácsöpögtetjük 78 mg nátrium-hidrid (55 %-os ásványolajos szuszpenzió) 6,8 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához, elegyítjük 76 mg vízmentes lítium-kloriddal és 10 percig keverjük 0°C-on. Ezután hozzácsöpögtetjük a fenti módon előállított aldehid 360 mg-jának 2,2 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, 3 órát keverjük 0°C-on, majd ecetsavval semlegesítjük. Ezután éterrel hígítjuk, vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk.

A fenti módon előállított benzoát 8,8 g-ját feloldjuk 80 ml etil-acetátban, hozzáadunk 900 mg palládiumot (10 %-os szénhordozós) és autoklávban hidrogénezzük 3 órát 22°C-on és 10 bar nyomáson. Ezután szűrjük és bepároljuk, a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk kovasavgélen. Hexán és éter 7:3 arányú elegyével eluálva 6,65 g cím szerinti vegyületet kapunk enyhén sárgás anyag alakjában.

IR-spektrum: 2958, 1736, 1625, 1604, 1263 cm^{-1} .

1c) 3-/5-(Metoxi-karbonil-benzoil)-3-hidroxi-2-tienil/-propion-
sav-metil-észter

Az 1b) példában leírt módon előállított benzoát 4 g-jának és 4,1 g izoftálsav-monometil-észter-kloridnak 4,9 ml nitro-metánnal készített oldatához 0°C-on hozzácsöpögtetünk 5,5 ml nitro-metános alumínium-klorid oldatot (előállítás: 10 g alumínium-kloridot feloldunk 10 ml nitro-metánban) és 20 percig 0°C-on, majd 2 órát 22°C-on keverjük. Ezután 50 ml jeges vízre öntjük, éterrel háromszor kirázzuk, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen tisztítjuk kromatográfiásan. Éter és hexán 1:1 arányú elegyével kromatografálva 1,8 g ketont kapunk szintelen olaj alakjában.
IR-spektrum: 2960, 1736, 1640, 1602, 1260 cm⁻¹.

A benzoáthasításhoz a fenti módon előállított keton 1,1 g-jának 22 ml metanollal készített oldatához 168 mg vízmentes kálium-karbonátot adunk és két és fél órát keverjük 22°C-on argon-atmoszférában. Ezután 5 %-os kénsavoldattal megsavanyítjuk, éterrel hígítjuk, konyhasóoldattal semlegesre mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. Éter és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva 0,7 g cím szerinti vegyületet kapunk sárgás olaj alakjában.

IR-spektrum (kálium-bromid pasztillában): 3420 (széles, 3180, 2960, 1740, 1725, 1610 cm⁻¹.

2. példa

3-[5-(3-karboxi-benzoil)-3-/6-(4-metoxi-fenil)-(5E)-5-hexenil-
-oxi/-2-tienil]-propionsav

Az 1. példában leírt módon előállított diészter 415 mg-jának 3,1 ml metanollal készített oldatához 3,1 ml vizes 1 n kálium-hidroxid oldatot adunk és 4 órát keverjük 22°C-on. Ezután meg-savanyítjuk 10 %-os kénsavoldattal 2 pH-júra, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist konyhasóoldattal extraháljuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk kovasavgélen. Etil-acetát és hexán elegyével eluálva 274 mg cím szerinti vegyületet kapunk szintelen kristályok alakjában (olvadáspont etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítva 133°C).

IR-spektrum (kálium-bromid pasztillában): 3420, 2955, 1700, 1638,
 1605, 1510 cm⁻¹.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű leukotrién- B_4 -antagonisták - a képletben

X jelentése 1-4 szénatomos alkoxi- vagy $-S(O)_p-(1-4$ szénatomos alkil)-csoport,

p értéke 0, 1 vagy 2,

Y jelentése hidrogénatom vagy $CO-A-COR_2$ általános képletű csoport, amelyben

A jelentése 1-6 szénatomos alkiléncsoport vagy (a),
(b) vagy (c) képletű csoport,

R_1 és R_2 jelentése hidroxilcsoport, $-O-(1-4$ szénatomos alkil)-, $-O-(3-6$ szénatomos cikloalkil)-, $-O-(6-10$ szénatomos aril)-, $-O-(7-12$ szénatomos aralkil)-csoport vagy $-NR_3R_4$ általános képletű csoport, amelyben

R_3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport,

R_4 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport -

és fiziológiailag elfogadható bázisokkal képzett sóik és ciklo-dextrinklatrátjaik.

2. Eljárás az (I) általános képletű leukotrién- B_4 -antagonisták előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben Y jelentése az 1. igénypontban megadott, R_5 jelentése hidroxilcsoport vagy $COCH_2-COOR_6$ általános

képletű csoport, amelyben R_6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport - egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben Y jelentése az 1. igénypontban megadott - reagáltatunk önmagában ismét módon, cézium-, lítium- vagy kálium-karbonát jelenlétében, és adott esetben a jelenlevő észtercsoportokat elszappanosítjuk, a jelenlevő karboxilcsoportokat észterezzük vagy egy kapott (I) általános képletű vegyületet szerves vagy szervetlen bázissal vagy ciklodextrinnel reagáltatunk.

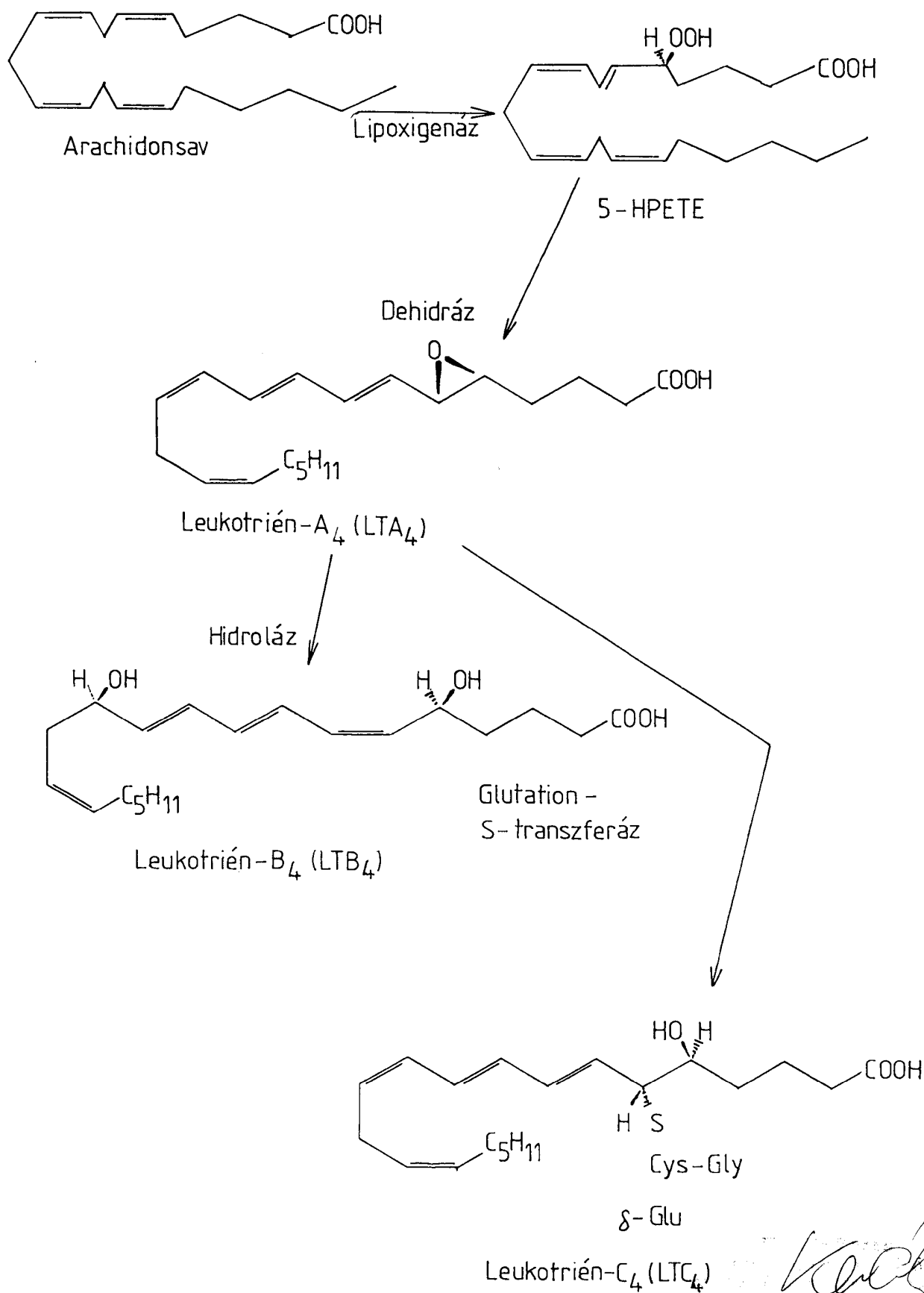
3. Gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több 1. igénypont szerinti vegyületet és a gyógyszertechnológiában szokásos segéd- és hordozóanyagokat tartalmaz.

+ 2' x 1' 1/2"

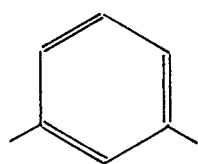
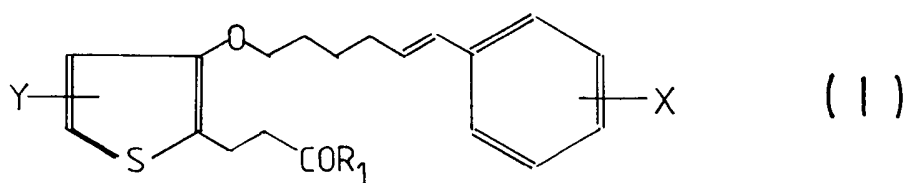
12

A meghatalmazott

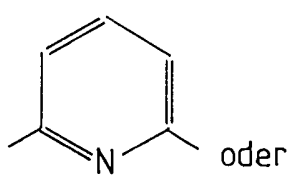
Kovach



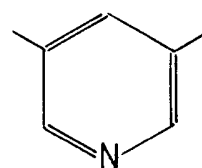
1.ábra



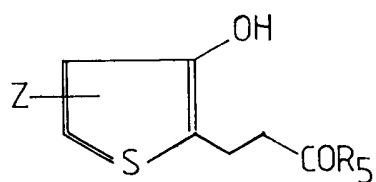
(a)



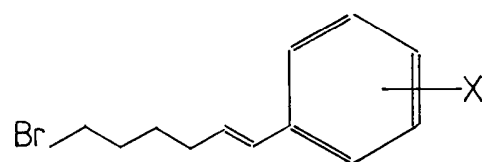
(b)



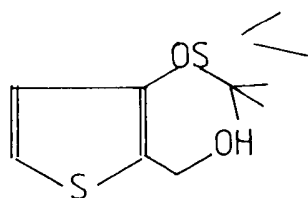
(c)



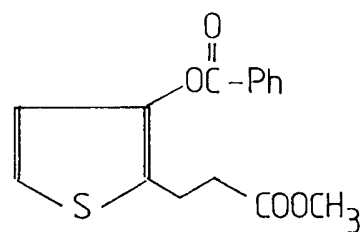
(II)



(III)



(IV)



(V)

Kovals