

P950131

Készítve
pildán

1005

ENDOTELIN RECEPTOR ANTAGONISTÁK, ezeket tartalmazó gyógyszer-
készítmények és eljárás előállításukra.
SmithKline Beecham Corporation, King of Prussia, PA,

Amerikai Egyesült Államok

73763

Kivonat

A találmány (I) általános képletű, endotelin receptor antagonistá hatású új indán- és indénszármazékokra vonatkozik. A képletben R_1 jelentése helyettesített alifás vagy cikloalifás alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkil-amino-csoport, aralkil-, aralkil-oxi-, aralkil-tio- vagy aralkil-amino-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom vagy helyettesített alkil-, cikloalkil- vagy acilcsoport, P_1 és P_2 jelentése helyettesített alkil-, alkoxi-, alkil-tio- vagy alkil-amino-csoport, és R_{10} jelentése hidrogén- vagy halogénatom, hidroxilcsoport vagy helyettesített alkil-, alkoxi-, alkil-tio- vagy alkil-amino-csoport.

SANON

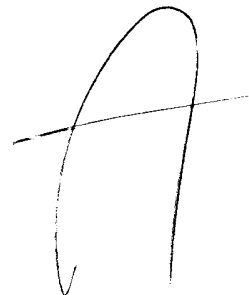
P95 01531

Készletbeli
példány

1095

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



ENDOTELIN RECEPTOR ANTAGONISTÁK

SmithKline Beecham Corporation, King of Prussia, PA, Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

COUSINS Russell Donovan, Oxford,

ELLIOTT John Duncan, Wayne,

LAGO Maria Amparo, Audubon,

PEISHOFF Catherine Elizabeth, West Chester,

PA, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 04. 26.

Elsőbbsége: 1993. 04. 27. (08/066 818) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/04603

A nemzetközi közzététel száma: WO94/25013

A találmány új indán- és indénszármazékokra, ezeket tartalmazó, endotelin receptor antagonistá hatású gyógyszerkészítményekre és előállításukra vonatkozik.

Az endotelin (ET) nagy hatékonyságú érszűkítő hatású peptid, amelyet a véredények belhámja szintetizál. Az endotelin három izoformaként létezik: ET-1, ET-2 és ET-3. (Ha csak másképpen nem jelöljük, "endotelin" alatt ezen izoformák bármelyikét vagy mindegyikét értjük.) Az endotelin jelentős hatást gyakorol a kardiovaszkuláris rendszerre, különösen a koszorú-, vese- és az agybeli keringésre. Az endotelin fokozott vagy abnormális felszabadulása a simaizmok összehúzódását eredményezi, ami a kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris, légzési és vese rendellenességek kóroktanában jelentős szerepet játszik. Beszámoltak arról, hogy jelentős magasvérnyomásban, akut szívizominfarktusbán, arachnoidea alatti vézrészben, ateroszklerózisban szenvedő és dialízisben részesülő uraemiában szenvedő betegek esetén az endotelin plazmabeli szintje megemelkedik.

Az endotelin *in vivo* jelentős hatást gyakorol a vérnyomásra és a szív-percvolume-re. Patkányoknak intravénásan adott ET bolusz injekció (0,1-3 nmol/kg) átmeneti dóziszfüggő (0,5-2 percig tartó) vérnyomáscsökkenést okoz, amit az artériás vérnyomás elnyújtott hatású, dóziszfüggő emelkedése követ, ami az adagolástól számított 2-3 óra hosszat fennmaradhat. Patkányok esetén a 3 nmol/kg fölötti dózis gyakran halálos kimenetelű.

Úgy tűnik, hogy az endotelin kedvező hatást gyakorol a vese érrendszerére. Jelentős, hosszantartó csökkenést okoz a

vesebeli véráramlásban, ami a GFR, vizeletmennyiség, vizeletbeli nátrium- és káliumkiválasztás szignifikáns csökkenésével társul. Az endotelin elnyújtott anti-nátriuretikus hatást fejt ki, az artériás nátriuretikus peptid szignifikáns megemelkedésének ellenére. Az endotelin a plazma renin-aktivitását szintén stimulálja. Ezek a felismerések arra utalnak, hogy az ET résztvesz a vesefunkcióban és különböző veserendellenességekben, beleértve az akut veseelégtelenséget, ciklosporin nefrotoxicitást, radio-kontrasztanyagok által indukált veseelégtelenséget és a krónikus veseelégtelenséget.

Tanulmányok azt igazolták, hogy *in vivo* az agy érrendszere nagymértékben érzékeny az endotelinnek mind az értágító, mind az érszűkítő hatására. Ennek megfelelően az ET fontos közvetítője lehet az agyérgörcsöknek, az arachnoida alatti vérzések gyakran halálos kimenetelű következményének.

Az ET a központi idegrendszerre is közvetlen hatást fejt ki, így például súlyos légzéselakadást és iszkémiás sérüléseket okoz, ami arra utal, hogy az ET hozzájárulhat az agyinfarktusokhoz és idegsejtelhaláshoz.

Az ET-t szintén kapcsolatba hozzák a szívizom-iszkémiával [Nichols és munkatársai, *Br. J. Pharm.*, **99**, 597-601 (1989); Clozel és Clozel, *Circ. Res.*, **65**, 1193-1200 (1989)], a koszorúérgörcsrel [Fukuda és munkatársai, *Eur. J. Pharm.*, **165**, 301-304 (1989); Lüscher, *Circ.*, **83**, 701 1991], a szív-elégtelenséggel, az érrendszeri simaizom sejtek szaporodásával [Takagi, *Biochem & Biophys. Res. Commun.*, **168**, 537-543

(1990); Bobek és munkatársai, *Am. J. Physiol.* **258**, 408-415 (1990)] és az ateroszklerózissal [Nakaki és munkatársai, *Biochem. & Biophys. Res. Comm.*, **158**, 880-881 (1989); Lerman és munkatársai, *New Eng. J. of Med.*, **235**, 997-1001 (1991)]. Az endotelin megemelkedett szintjét mutatták ki koszorúér ballonos érplasztikája esetén [Kadd és munkatársai, No. 2491 *Circ.* **82**, 627 (1990)].

Ezenkívül úgy találták, hogy az endotelin potenciálisan szűkíti az izolált emlős légúti szövetet, beleértve a humán bronchust [Uchida és munkatársai, *Eur. J. of Pharm.*, **154**, 227-228 (1988); LaGente, *Clin. Exp. Allergy*, **20**, 343-348 (1990); Springall és munkatársai, *Lancet*, **337**, 697-701 (1991)]. Az endotelin szerepet játszhat az interstitiális tüdőfibrózis és az azzal kapcsolatos tüdőhipertenzió kóroktanában [Gard és munkatársai, Third International Conference on Endothelin 1993. 34. oldal és ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome/Felnőtt légzési distressz szindróma/), Sanai és munkatársai, az említett helyen 112. oldal].

Kimutatták, hogy az endotelin kapcsolatos gyomornyálkahártya vérzésével és elhalásával [Whittle és munkatársai, *Br. J. Pharm.*, **95**, 1011-1013 (1988)], a Raynaud-jelenséggel [Cinniniello és munkatársai, *Lancet*, **337**, 114-115 (1991)], a Crohn-betegséggel és a fekélyesedő vastagbélgyulladással [Munch és munkatársai, *Lancet*, **339**, 381], a migrénnel [Edmeads, *Headache*, 1991. február, 127. oldal], a vérmérgezéssel [Weitzberg és munkatársai, *Circ. Shock*, **33**, 222-227 (1991); Pittet és munkatársai, *Ann. Surg.*, **213**, 262-264

(1991)], a ciklosporin által indukált veseelégtelenséggel vagy hipertenzióval [*Eur. J. Pharmacol.*, **180**, 191-192 (1990); *Kidney Int.*, **37**, 1487-1491 (1990)], endotoxikus sokkal és más, endotoxin által okozott betegségekkel [*Biochem. & Biophys. Res. Commun.*, **161**, 1220-1227 (1989); *Acta Physiol. Scand.*, **137**, 317-318 (1989)] és gyulladásos bőrbetegségekkel [*Clin. Res.*, **41**, 451. és 484. (1993)].

Az endotelint kapcsolatba hozzák a terhesség korai megszakadásával [Clark és munkatársai, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992. március, 962-968. oldal; Kamor és munkatársai, *N. Eng. J. of Med.*, 1990. november 22., 1486-1487; Dekker és munkatársai, *Eur. J. Ob. and Gyn. and Rep. Biol.*, **40**, 215-220 (1991); Schiff és munkatársai, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992. február, 624-628. oldal], a diabetes mellitusszal [Takahashi és munkatársai, *Diabetologia*, **33**, 306-310 (1990)] és a veseátültetés utáni akut érkilökődéssel [Watschinger és munkatársai, *Transplantation*, **52**(4), 743-746].

Az endotelin mind a csontfelszívódást, mind az anabolizmust stimulálja, és szerepe lehet a csont átalakítás összekapcsolásában [Tatrai és munkatársai, *Endocrinology*, **131**, 603-607].

Beszámoltak arról, hogy az endotelin szerepet játszik a sperma méhüregen át történő továbbításában [Casey és munkatársai, *J. Clin. Endo and Metabolism*, **74**(1), 223-225], ezért az endotelin hasznos lehet férfi-fogamzásgátlásban. Az endotelin szabályozza a peteérési/menstruációs ciklust [Kenegsberg, *J. of Clin. Endo. and Met.*, **74**(1), 12.] és szerepe lehet a hímvesző értónusának szabályozásában [Lau és munka-

társai, *Asia pacific J. of Pharm.*, **6**, 287-292 (1991); Tejada és munkatársai, *J. Amer. Physio. Soc.*, H1078-H1085 (1991)]. Az endotelin a humán prosztata simaizom potenciális összehúzóását is közvetíti [Langenstroer és munkatársai, *J. Urology*, **149**, 495-499].

Az endotelin receptor antagonisták tehát egyedülálló megközelítést jelentenek a magasvérnyomás, veseelégtelenség, iszkémia által indukált veseelégtelenség, szepszis-endotoxin által indukált veseelégtelenség farmakoterápiájában, a radio-kontrasztanyagok által indukált veseelégtelenség, a ciklosporin által indukált akut és krónikus veseelégtelenség, az agyérrendszer betegségei, a szívizom iszkémia, angina, szívelégtelenség, asztma, ateroszklerózis, Raynaud-jelenség, fekélyek, vérmérgezés, migrén, glaukóma, endotoxikus sokk, endotoxin által indukált több szervre kiterjedő elégtelenség vagy kiterjedt intravaszkuláris koaguláció, a cikloporon által indukált veseelégtelenség, valamint az érplasztikával kapcsolatos ér-visszaszűkülés, a diabetesz, a terhesség korai megszakadása, a csontátalakulás, veseátültetés, férfi-fogamzásgátlás, meddőség és priapizmus, valamint a prosztata-túltengés megelőzésében és/vagy kezelésében.

A találmány (I) általános képletű indán- és indénszarmazékokra, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és endotelin receptor antagonistákként történő alkalmazásukra vonatkozik, amelyek számos kardiovaszkuláris és vesebetegség kezelésére használhatók, ide értve - nem kizárólag - a magasvérnyomást, akut és krónikus veseelégtelenséget, ciklo-

sporin által indukált nefrotoxicitást, szélütést, cerebrovaszkuláris érgörcsöt, szívizom iszkémiát, anginát, szív-elégtelenséget, ateroszklerózist és az érplasztikával kapcsolatos ér-visszaszűkülést.

A találmány tárgya továbbá eljárás endotelin receptor antagonizálására állatokban és emberben, oly módon, hogy valamely (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk a rászoruló állatnak vagy embernek.

A találmány szerinti vegyületeket az (I) általános képlet szemlélteti, ahol

- R_1 jelentése $-X(CH_2)_nAr$ vagy $-X(CH_2)_nR_8$ vagy (c) általános képletű csoport,
- R_2 jelentése hidrogénatom, Ar, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (c) általános képletű csoport,
- P_1 jelentése $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoport,
- P_2 jelentése $-X(CH_2)_nR_8$ vagy $-X-R_9-Y$ általános képletű csoport,
- R_3 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom, hidroxil-, trifluor-metil- vagy 1-8 szénatomos alkoxics csoport vagy R_{11} , $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $NHCOR_6$, $R_{11}CO_2R_7$, $-X-R_9-Y$, vagy $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoport, ahol az $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoportban jelenlevő metiléncsoport adott esetben egy vagy két $-(CH_2)_nAr$ általános képletű csoporttal lehet helyettesítve,
- R_4 jelentése hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom vagy hidroxil- vagy 1-5 szénatomos alkoxics csoport vagy R_{11} , $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, $NHCOR_6$ általános képletű

csoport, ahol az 1-5 szénatomos alkoxicsoport adott esetben hidroxil- vagy metoxicsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve,

- R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy $N(R_6)_2$, CO_2R_{12} , X -(1-5 szénatomos alkil)-csoporttal lehetnek helyettesítve, vagy R_7 jelentése $(CH_2)_nAr$ általános képletű csoport,
- R_8 jelentése hidrogénatom, tetrazolilcsoport vagy R_{11} , CO_2R_7 , $CO_2C(R_{11})_2O(CO)XR_7$, $PO_3(R_7)_2$, $SO_2NR_7R_{11}$, $NR_7SO_2R_{11}$, $CONR_7SO_2R_{11}$, SO_3R_7 , SO_2R_7 , $P(O)(OR_7)R_7$, CN , $-CO_2(CH_2)_mC(O)N(R_6)_2$, $C(R_{11})_2N(R_7)_2$, $C(O)N(R_6)_2$ vagy OR_6 általános képletű csoport,
- R_9 jelentése $(CH_2)_n$, kétértékű 1-10 szénatomos alkilcsoport, kétértékű 2-10 szénatomos alkenilcsoport vagy fenilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több hidroxil-, karboxicsoporttal, halogénatommal, vagy $N(R_6)_2$ általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve, vagy
- R_9 jelentése lehet még $>C=O$ vagy X -(1-5 szénatomos alkil)-csoport,
- R_{10} jelentése R_3 vagy R_4 ,
- R_{11} jelentése hidrogénatom, Ar , 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-8 szénatomos alkinil-

csoport, amelyek adott esetben egy vagy több hidroxil-csoporttal, hidroxil-metil-csoporttal vagy $N(R_6)_2$ általános képletű csoporttal vagy halogénatommal lehetnek helyettesítve,

R_{12} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 2-7 szénatomos alkinilcsoport,

X jelentése $(CH_2)_n$, O, NR_6 vagy $S(O)_q$ általános képletű csoport,

Y jelentése metilcsoport vagy $X(CH_2)_nAr$ általános képletű csoport,

Ar jelentése (a), (b) általános képletű csoport vagy nafil-, indolil-, piridil-, tienil-, oxazolidinil-, oxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, imidazolidinil-, tiazolidinil-, izoxazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, morfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, pirrolil- vagy pirimidinil-csoport, amelyek adott esetben egy vagy több R_3 vagy R_4 általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve,

A jelentése $C=O$ vagy $[C(R_6)_2]_m$ általános képletű csoport,

B jelentése $-CH_2$ vagy $-O-$,

Z_1 és Z_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, fenil-, benzil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy $S(O)_q$ -(1-8 szénatomos alkil)-csoport, $N(R_6)_2$, $NHCO R_6$, $-X-R_9-Y$, $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoport, ahol az 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil- és a 2-8 szénatomos alkinil-

csoport adott esetben karboxil- vagy hidroxilcsoporttal vagy $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_6)_2$ általános képletű csoporttal vagy halogénatommal lehetnek helyettesítve, vagy Z_1 és Z_2 együtt egy $-\text{O}-\text{A}-\text{O}$ csoportot képezhetnek,

Z_3 jelentése megegyezik Z_1 jelentésével vagy $-\text{X}-\text{R}_9-\text{Y}$ általános képletű csoport,

q értéke 0, 1 vagy 2,

n értéke 0-6,

m értéke 1, 2 vagy 3,

és a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kettős kötést képvisel

azzal a feltétellel, hogy

- R_2 jelentése hidrogénatomtól eltérő, ha X jelentése $\text{S}(\text{O})_q$,
- ha a kettős kötés jelen van, akkor csak egy R_{10} csoport van és nincs P_1 csoport a molekulában, valamint P_2 jelentése $\text{NR}_6\text{R}_9\text{Y}$ általános képletű csoporttól eltérő,
- ha a kettős kötés jelen van és $\text{X}-\text{R}_2$ csoport kapcsolódik a kettős kötéshez, akkor X jelentése NR_6 általános képletű csoporttól eltérő,
- ha a kettős kötés jelen van, és R_1 közvetlenül kapcsolódik a kettős kötéshez, akkor R_1 jelentése NR_6AR általános képletű csoporttól eltérő,
- ha R_3 , R_5 , Z_1 , Z_2 vagy Z_3 jelentése $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{R}_8$ általános képletű csoport és n értéke nullától eltérő, X jelentése oxigénatom vagy NR_6 általános képletű csoport, ha R_8 jelentése OR_6 vagy karboxilcsoport,
- ha R_8 jelentése $[\text{CO}(\text{CR}_{11})_2\text{O}(\text{CO})\text{XR}_7]\text{CO}_2\text{C}(\text{R}_{11})_2\text{O}(\text{CO})\text{XR}_7$, ak-

kor X jelentése $S(O)_q$ képletű csoporttól eltérő,

- az (I) általános képletű vegyületek körébe nem tartoznak:
 (1RS)-1,3-difenilindén-2-karbonsav; (cisz,cisz)-1,3-difenil-indán-2-karbonsav; (1RS)-3-[3-metil-1-fenil-(1H)-ind-2-én-1-il]-propionsav; (1RS)-2-[1,3-difenil-(1H)-ind-2-én-2-il]-ecetsav; 1,3-difenil-1-etoxi-indén-2-karbonsav, 1,2,3-trifenil-indén; 1,3-difenil-indén; 1-(2,3-dimetil-2-butenil)-1,3-difenil-indén; 1,3-difenil-2-metil-indén; 1,3-difenil-2-metil-indán; 1,3-difenil-indán; 5,6-dimetoxi-1,3-dimetoxi-indén; 1,3-bisz(4,5-dimetoxi-2-hidroxifenil)-5,6-dimetoxi-indán; 1,3-bisz(3,4-dimetoxifenil)-5,6-dimetoxi-indán; 1,3-difenil-2-metoxi-indén, 1,3-difenil-2-etoxi-indén, 5-fluor-2-metil-indén-3-ecetsav

nem tartoznak továbbá az (I) általános képletű vegyületek körébe azok a vegyületek, ahol

R_1 jelentése $-X(CH_2)_nAr$ vagy $-X(CH_2)_nR_8$ vagy (c) általános képletű csoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, Ar vagy (c) általános képletű csoport,

P_1 jelentése $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoport,

P_2 jelentése $-X(CH_2)_nR_8$ vagy $-XR_9Y$ általános képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom vagy hidroxil-, trifluor-metil-, 1-8 szénatomos alkoxicsoprt vagy R_{11} , $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $NHCO R_6$, $-XR_9-Y$ vagy $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoport, ahol a $-X(CH_2)_nR_8$ általános kép-

letben levő metiléncsoportok adott esetben egy vagy több $-(CH_2)_nAr$ általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve,

- R_4 jelentése hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom vagy hidroxil- vagy 1-5 szénatomos alkoxicsoport vagy R_{11} , $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, $NHCO R_6$ általános képletű csoport, ahol az 1-5 szénatomos alkoxicsoport adott esetben hidroxilcsoporttal, metoxicsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve,
- R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_nAr$ általános képletű csoport,
- R_8 jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport, tetrazolilcsoport vagy R_{11} , PO_3H_2 , $P(O)(OH)R_7$ általános képletű csoport,
- R_9 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, 2-10 szénatomos alkenilcsoport vagy fenilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy hidroxil-, karboxilcsoporttal vagy $N(R_6)_2$ vagy $X-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal lehetnek helyettesítve,
- R_{10} jelentése R_3 vagy R_4 ,
- R_{11} jelentése 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil- vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több halogénatommal, hidroxil-, karboxil- vagy $N(R_6)_2$ általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve,

- X jelentése $(\text{CH}_2)_n$, O, NR_6 vagy $\text{S}(\text{O})_q$ általános képletű csoport,
- Y jelentése metilcsoport vagy $-\text{CH}_2\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ általános képletű csoport,
- Ar jelentése (a), (b) általános képletű csoport vagy nafil-, indolil-, piridil- vagy tienil-, oxazolidinil-, oxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, imidazolidinil-, tiazolidinil-, izoxazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, morfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, pirrolil- vagy pirimidinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több R_3 vagy R_4 csoporttal lehetnek helyettesítve,
- A jelentése $\text{C}=\text{O}$ vagy $[\text{C}(\text{R}_6)_2]_m$ általános képletű csoport,
- B jelentése metiléncsoport vagy oxigénatom,
- Z_1 és Z_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom vagy 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil- vagy 1-8 szénatomos alkoxics csoport vagy $\text{S}(\text{O})_q$ -(1-8 szénatomos alkil), $\text{N}(\text{R}_6)_2$, NHCOR_6 , $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{R}_8$ általános képletű csoport vagy fenil-, benzil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, ahol az 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil- vagy az 2-8 szénatomos alkinilcsoport adott esetben halogénatommal, karboxil- vagy hidroxilcsoporttal vagy $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_6)_2$ általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve, vagy a Z_1 és Z_2 együttesen egy $-\text{O}-\text{A}-\text{O}-$ képletű csoportot képezhet,
- Z_3 jelentése Z_1 vagy XR_9Y általános képletű csoport,

q értéke 0, 1 vagy 2,

n értéke 0-6,

m értéke 1, 2 vagy 3.

A találmány tárgykörébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek farmakológiailag elfogadható sói is.

Az alkil-, alkenil-, alkinil- és alkoxicsoportok lehetnek egyesének vagy elágazóak. A "halogénatom" kifejezésen jód-, fluor-, klór- és brómatomot értünk. Az alkilcsoportok egy vagy több halogénatommal lehetnek helyettesítve, egészen a perhalogénezettségig.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmazhatnak, és így racém vagy optikailag aktív formában fordulhatnak elő. A találmány tárgykörébe beletartoznak a vegyületek diasztereoizomerjei is.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok, ahol R_1 jelentése $X(CH_2)_nAr$ [Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport], dihidrobenzofuranil-, benzodioxanil-, ciklohexil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport; R_2 jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkil-, indolilcsoport vagy hidrogénatom; R_3 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, 1-5 szénatomos alkoxi- vagy $-O-(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ fenil-, 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport vagy $R_{11}CO_2R_7$, $N(R_6)_2$, $NH(CO)CH_3$, $-X(CH_2)_nR_8$, $-XR_9$ piridil, $S(O)_p-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ általános képletű csoport, R_4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $N(R_6)_2$, $NH(CO)CH_3$ vagy $S(O)_p-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ általános képletű csoport;

Z_1 , Z_2 és Z_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom vagy benzil-, hidroxil-, 1-5 szénatomos alkoxi-csoport vagy XR_9Y , $-N(R_6)_2$, $S(O)_q$ - (1-8 szénatomos alkil), $NHCOR_6$, $X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoport, vagy Z_1 és Z_2 együttesen egy $-O-A-O-$ képletű csoportot képeznek; P_1 és P_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, karboxil- vagy tetrazolilcsoport; Ar jelentése (a), (b) általános képletű csoport, fenil- vagy piridilcsoport; X jelentése $(CH_2)_n$ képletű csoport vagy oxigénatom.

Még előnyösebbek azok a vegyületek, ahol R_3 jelentése hidrogénatom vagy $X(CH_2)_nR_8$, $R_{11}CO_2R_7$ általános képletű csoport; R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor- vagy brómatom vagy hidroxil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, $-S-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, 1-3 szénatomos alkil- vagy aminocsoport; Z_1 és Z_3 jelentése hidrogénatom; és Z_2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, benzil- vagy aminocsoport vagy $X(CH_2)_nR_8$, $NH(CO)CH_3$ általános képletű csoport, vagy Z_1 és Z_2 együttesen egy $-O-A-O-$ képletű csoportot képeznek.

A legelőnyösebbek azok a vegyületek, ahol R_1 jelentése (b) általános képletű csoport és R_2 jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport; A jelentése metiléncsoport, B jelentése oxigénatom; nincs jelen a molekulában kettős kötés; R_1 és XR_2 a P_1 csoporthoz képest transz-helyzetűek; Z_2 jelentése hidrogénatom vagy hidroxil- vagy 1-5 szénatomos alkoxics csoport vagy $-OCH_2CHCH_2$ képletű csoport; Z_1 jelentése hidrogénatom; R_3 jelentése hidrogénatom vagy XAr , $X(CH_2)_qCOOH$, $X(CH_2)_qCONR_7SO_2R_{11}$ vagy $CH=CHCO_2H$ általános

képletű csoport; R_4 jelentése hidrogénatom, helyettesített fenilcsoport vagy 1-2 szénatomos alkoxics csoport; és R_5 , R_{10} és P_2 jelentése hidrogénatom.

A találmány tárgykörébe tartoznak továbbá a következő vegyületek:

(+) (1S, 2R, 3S) -3-(2-Karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il)-indán-2-karbonsav;

(1RS, 2SR, 3RS) -3-[2-[(4-Karboxi-piridin-3-il)-oxi]-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-dinátriumsó;

(+) (1S, 2R, 3S) -3-[2-(2-Hidroxi-et-1-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-diciklohexil-amin-só;

(1S, 2R, 3S) -3-[(2,2-Dimetil-propanoil-oxi-metoxi-karbonil-metoxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a következőképpen állíthatók elő.

a) Egy (2) általános képletű vegyületet, ahol X jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, egy (3) általános képletű helyettesített benzaldehiddel vagy aldehiddel reagáltatunk, ahol D jelentése Ar vagy egy (c) általános képletű csoport, alkalmas oldószerben, például benzolban egy katalizátor, például piperidínium-acetát jelenlétében, visszafolyatási

hőmérsékleten, így egy (4) általános képletű vegyületet kapunk. A (4) általános képletű vegyületet egy alkalmas Lewis-sav, például titán-tetraklorid vagy alumínium-klorid jelenlétében, vagy abban az esetben, ha Z_1 jelentése 3-OR általános képletű csoport (ahol R jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport), trifluor-ecetsav jelenlétében ciklizáljuk, így (5) általános képletű indanont kapunk.

Az (5) általános képletű vegyületet alkalmas oldószerben 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinonnal dehidrogénezük, vagy diklór-metánban piridínium-hidrobromid-perbromiddal brómozzuk, majd 1,5-diazabiciklo[4,3,0]non-5-énnel kezeljük, így (6) általános képletű indenont kapunk.

b) Eljárhatunk úgy is, hogy az olyan (6) általános képletű vegyületeket, ahol Z_1 , Z_2 és Z_3 jelentése hidrogénatom és D jelentése (d) általános képletű csoport, úgy állítjuk elő, hogy 2-bróm-benzoetsavat két ekvivalens n-butyl-lítiummal kezelünk, egy oldószerben, például tetrahidrofuránban, argonatmoszférában, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, majd (7) általános képletű savkloridot adunk hozzá, így egy (8) általános képletű vegyületet kapunk.

A (8) általános képletű vegyületet visszafolyatás hőmérsékletén tionil-kloriddal kezeljük, így savkloridot kapunk, amelyet csökkentett nyomáson elválasztunk. A savkloridot azután dietil-magnézium-malonáttal kezeljük, oldószerben, például éterben, így (9) általános képletű vegyületet kapunk.

A (9) általános képletű vegyületet visszafolyatás hőmérsékletén 5 %-os vizes nátrium-karbonát-oldattal reagál-

tatjuk, így (10) általános képletű vegyületet kapunk.

c) Egy (11) általános képletű indenon, ahol Z_1 , Z_2 , Z_3 és R_1 jelentése az (I) általános képletnél meghatározott vagy ilyen csoportokká átalakítható csoport, egy (12) általános képletű szerves magnézium-származékkal végzett kezelésével, ahol R_2 jelentése az (I) általános képletnél meghatározott vagy ilyen csoportta átalakítható csoport, szerves oldószerben egy (13) általános képletű vegyületet kapunk.

A (13) általános képletű vegyületet vizes metanolban nátrium-hidroxiddal elszappanosítjuk, majd trietil-szilánnal és bór-trifluorid-éteráttal alkalmas oldószerben, például diklór-metánban, 0 °C-on redukáljuk, így egy racém (14) általános képletű vegyületet kapunk.

Egy (14) általános képletű észterhez nukleofilek konjugát addíciójával, majd elszappanosítással olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol R_{10} jelentése hidrogénatomtól eltérő. Az ilyen savakból származó észterbe a kettős kötés újra bevezetésével, majd egy másik nukleofil csoport konjugát addíciójával, és végül elszappanosítással olyan (1) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol az R_{10} csoportok mindegyike hidrogéntől eltérő.

A (13) általános képletű vegyületek trietil-szilánnal és bór-trifluorid-éteráttal alkalmas oldószerben, például diklór-metánban, 0 °C-on végzett redukciójával, majd hidrogénezésével, amelynek során körülbelül 400 kPa nyomáson, alkalmas katalizátor, például 10 %-os szénhordozós palládium jelenlétében hidrogéngázt alkalmazunk, (15) általános képle-

tű vegyületeket kapunk.

A (15) általános képletű vegyületekből származó észter-enolátok alkilezésével vagy acilezésével olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol P_1 és P_2 jelentése az (1) képletnél meghatározott.

Eljárhatunk úgy is, hogy a (13) általános képletű vegyületeket alkalmas katalizátor, például 10 %-os szénhidrogén palládium jelenlétében 400 kPa hidrogénnyomáson, oldószerben, például etil-acetátban vagy 1-5 % ecetsavat tartalmazó metanolban hidrogénezzük, így (15) általános képletű vegyületeket kapunk. A (15) általános képletű vegyületek egy bázissal, például nátrium-hidroxiddal alkalmas oldószerben, például vizes etanolban végzett kezelésével racém (16) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol Z_1 , Z_2 és Z_3 jelentése hidrogénatom; R_1 megegyezik R_2 jelentésével és n értéke 0.

A (13) általános képletű vegyületek trietil-szilánnal és bór-trifluorid-éteráttal alkalmas oldószerben, például diklór-metánban, 0 °C-on végzett kezelésével, majd szamárium(II)-jodiddal alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuranban végzett reagáltatásával, majd elszappanosításával (17) általános képletű vegyületeket kapunk.

A maradék (I) általános képletű vegyületek szintézisét, bármely kémiai funkció alkalmas átalakításával és védésével az előbbiekkal analóg módszerekkel, illetve a kísérleti részben ismerttetett módszerekkel végezzük.

Az (I) általános képletű vegyületeket, illetve farmakológiailag elfogadható sóikat emberek és emlősök kezelésében

való felhasználáshoz szokásos gyógyszerkészítési módszerekkel gyógyszerkészítményekké alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket, ill., farmakológiailag elfogadható sóikat a fentiekben említett betegségek kezelésére szokásos módon, például orálisan, parenterálisan, szublingválisan, transzdermálisan, rektálisan, inhalációs úton vagy bukkálisan adagolhatjuk.

Az orálisan aktív (I) általános képletű vegyületeket, ill. farmakológiailag elfogadható sóikat sziruppá, tablettká, kapszulákká és pilulákká formulálhatjuk. A szirupkészítmények általában a vegyület vagy só folyékony oldószerrel, például etanollal, földimogyoróolajjal, olivaolajjal, glicerinnel vagy vízzel és ízesítő- és színezőanyaggal készült szuszpenziójából vagy oldatából áll. Tabletták előállításához bármely, szilárd készítmények előállításához szokásosan alkalmazott farmakológiai hordozót alkalmazhatunk. Ilyen hordozók például a magnézium-sztearát, terra abla, talkum, zselatin, agar, pektin, akácia, sztearinsav, keményítő, laktóz és szacharóz. A kapszulák előállításánál bármely szokásos kapszulázási módszert alkalmazhatjuk, például a fenti hordozók kemény zselatinkapszulában való alkalmazását. Ha a készítményt lágy zselatin kapszula formájában állítjuk elő, bármely olyan farmakológiai hordozót alkalmazhatunk, amelyet diszperziók és szuszpenziók előállításánál szokásosan alkalmaznak, ilyenek például a vizes gyanták, cellulóz, szilikátok és olajok. Ezeket lágy zselatin kapszulába csomagoljuk.

A tipikus parenterális készítmények a vegyület vagy só-

ja steril vizes vagy nem-vizes hordozóval készült oldatából vagy szuszpenziójából állnak, amelyek adott esetben parenterálisan elfogadható olajat, például polietilén-glikolt, polivinil-pirrolidont, lecitint, földimogyoróolajat vagy szexuális olajat tartalmaznak.

A tipikus inhalációs készítmények olyan oldatok, szuszpenziók vagy emulziók, amelyek száraz por vagy aeroszol formájában adagolhatók, szokásos hajtóanyagok, például diklór-difluor-metán vagy triklór-fluor-metán alkalmazásával.

A tipikus kúp készítmények az ilyen úton való adagolás során aktív (I) általános képletű vegyületet vagy farmakológiailag elfogadható sóját tartalmazzák, továbbá kötő és/vagy síkosító anyagok, például polimer glikolokat, zselatint, kakaóvaját vagy más alacsony olvadáspontú növényi viaszokat vagy zsírokat, illetve ezek szintetikus megfelelőjét.

A tipikus transzdermális készítmények szokásos vizes vagy nem-vizes hordozóanyagot, például egy krémet, kenőcsöt, balzsamot vagy pasztát tartalmaznak, vagy tapasz, flastrom vagy membrán formájúak.

A készítményt előnyösen dózisegység, például tabletta, kapszula vagy kimért aeroszol dózis formájában készítjük el, hogy a beteg egyetlen dózis formájában tudja magának adagolni.

Orális adagolásra a dózisegység alkalmasan 0,1-500 mg/kg, előnyösen 1-100 mg/kg; parenterális adagolásra a dózisegység előnyösen 0,1-100 mg (I) általános képletű vegyület vagy annak farmakológiailag elfogadható sója a szabad savra számítva. Intranazális adagolásra a dózisegység elő-

nyösen 1-400 mg/személy, előnyösen 10-200 mg/személy. A topikális készítmények előnyösen 0,01-1,0 % (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

A napi adag orális adagolás esetén 0,01-40 mg/kg (I) általános képletű vegyület vagy farmakológiailag elfogadható sója a szabad savra számítva. Parenterális adagolás esetén a napi adag előnyösen 0,0001-40 mg/kg (I) általános képletű vegyület vagy farmakológiailag elfogadható sója a szabad savra számítva. Intranazális adagolás esetén vagy orális inhalálás esetén a napi adag előnyösen 10-500 mg/személy. A kívánt aktivitás eléréséhez a hatóanyag napi 1-6 alkalomra osztva adagolható.

A találmány szerinti vegyületek adagolása során nem-kívánatos toxikológiai hatások nem várhatóak.

Az (I) általános képletű vegyületek biológiai aktivitását a következő tesztekkel szemléltetjük.

I. Kötési vizsgálat

A) Membrán-készítmény

Patkány kisagy, illetve vese kéregállományt gyorsan kismetszettünk és azonnal fagyasztottuk folyékony nitrogénben, vagy frissen használtuk fel. 1-2 g kisagy, illetve 3-5 g vese kéregállomány szövetet 20 mmol/l Tris-HCl-t és 5 mmol/l EDTA-t tartalmazó, 15 ml pufferben (pH=7,5) 4 °C-on motoros homogenizátorral homogenizáltunk. A homogenizátumot sajtkendőn átszűrtük és 4 °C-on 20 000 g-nél 10 percig centrifugáltuk. A felülúszót eltávolítottuk és 4 °C-on 40 000 g-nél 30 percig centrifugáltuk. A kapott csapadékot 50 mmol/l Tris-t,

10 mmol/l MgCl_2 -t tartalmazó kis mennyiségű pufferben (pH=7,5) újra szuszpendáltuk, kis fiolákba alikvot mennyiségek formájában szétosztottuk és folyékony nitrogénben fagyasztottuk. A membránokat úgy hígítottuk, hogy a kötési vizsgálatban kémcsőenként 1 és 5 mg kisagy, illetve vese kéregállomány protein legyen.

Frissen izolált patkány mezenteriális artériát és járólékos véredényt jeges hűtés közben jéghideg fiziológiás sóoldattal mostunk, és a nagy véredény mentén a nyirokcsomókat eltávolítottuk. Ezután a szövetet kb. 6 g mezenteriális artériára számítva 15 ml térfogatban, 20 mmol/l Tris-t és 5 mmol/l EDTA-t tartalmazó pufferben (pH=7,5) 4 °C-on politron alkalmazásával homogenizáltuk. A homogenizátumot sajtkendőn átszűrtük és 4 °C-on 20 000 g-nél 10 percig centrifugáltuk. A felülúszót eltávolítottuk és 4 °C-on 40 000 g-nél 30 percig centrifugáltuk. A kapott csapadékot a fenti módon újra szuszpendáltuk. A kötési vizsgálatban kémcsőenként kb. 10 mg membrán proteint alkalmaztunk.

B) [^{125}I]ET-1 kötési vizsgálat

A [^{125}I]ET-1 kötését a patkány kisagy membránhoz (2-5 mg protein/kémcső), illetve vese kéregállomány membránhoz (3-8 mg/ kémcső) 100 ml teljes térfogatban 60 percig 30 °C-on 50 mmol/l Tris-HCl-t, 10 mmol/l MgCl_2 -t és 0,05 % BSA-t tartalmazó pufferben (pH=7,5) végzett inkubálás után mértük. A membrán proteineket a puffert, illetve a megadott mennyiségű vegyületet tartalmazó kémcsövekhez adtuk. A [^{125}I]ET-1-t

(2200 Ci/mmol) ugyanazzal a BSA-t tartalmazó pufferrel hígítottuk 0,2-0,5 nmol ET-1 végső koncentrációig. A teljes és nonspecifikus kötést 100 nmol/l ET-1 jelenlétében, illetve anélkül mértük. Inkubálás után a reakciókat 3,0 ml 50 mmol/l Tris-t és 10 mmol/l $MgCl_2$ -t tartalmazó hideg pufferrel állítottuk le. A membránhoz kötött radioaktivitást a szabad ligandumtól Whatman GF/C szűrőpapíron át történő szűréssel és a szűrők 5 X 3 ml hideg pufferrel végzett mosásával, Brandel sejtgűjtő segítségével választottuk el. A szűrőpapírokat gamma-számlálóban 75 % hatékonysággal mértük. A találmány szerinti vegyületek IC_{50} -értékei 0,1 nmol-tól 50 mmol-ig terjednek.

II. Éredény simaizom *in vitro* aktivitása

Patkány aortát a kapcsolódó szövetektől és rátapadt zsírtól megtisztítottunk és kb. 3-4 mm hosszú gyűrűszegmensekre vagdaltunk. Az érgyűrűket 10 ml következő összetételű Krebs-bikarbonát-oldatot tartalmazó szervfürdő-kamrákban szuszpendáltuk: 112 mmol/l NaCl, 4,7 mmol/l KCl, 1,2 mmol/l KH_2PO_4 , 1,2 mmol/l $MgSO_4$, 2,5 mmol/l $CaCl_2$, 25,0 mmol/l $NaHCO_3$ és 11,0 mmol/l szacharóz. A szervfürdőt 37 °C-on tartottuk és 95 % oxigén/5 % szén-dioxid összetételű gázzal folyamatosan levegőztettük. Az aorta nyugalmi tenzióit 1 g-on tartottuk és 2 óra hosszat hagytuk kiegyenlítődni, miközben a fürdőt 15-20 percenként cseréltük. Az izometrikus tenziókat Grass FT04 erő-elmozdulás átalakítóval ellátott Beckman R-611 dinográfon vettük fel. A kumulált koncentráció-válasz

görbékét az ET-1-re, illetve más összehúzódnás-agonistára nézve az agonista lépésenkénti adagolásával hoztuk létre. Az ET-1 koncentrációját csak azután növeltük, hogy az előző koncentrációértéknél állandó összehúzódnás válasz alakult ki. Minden szövet esetén egy ET-1 koncentráció-válasz görbét vettünk fel. Az ET receptor antagonistákat a párosával összeillesztett szövetekhez 30 perccel az összehúzódnás-agonistákkal kezdett koncentráció-válasz előtt adtuk.

Az ET-1-gyel indukált összehúzódnásokat az egyes szöveteknél a 60 mmol/l KCl-dal kiváltott válasz százalékában fejeztük ki, amit az egyes kísérletek megkezdésekor határoztunk meg. Az adatokat átlag $\pm$ S.E.M. formájában fejeztük ki. A kompetitív antagonisták disszociációs állandóit (K_b) Arunlakshana és Schild standard módszerével határoztuk meg. A találmány szerinti vegyületek potenciaértékei 0,1 nmol-tól 50 mmol-ig terjednek.

A találmány szerinti megoldást a következő példákkal szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

(+)(1S,2R,3S)-3-(2-Karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav

a) lépés

3-(Prop-1-il-oxi)-acetofenon

13,84 g (0,58 mol) nátrium-hidrid 50ml vízmentes DMF-ben készült szuszpenziójához 0 °C-on hozzáadjuk 50 g (0,37

mol) 3-hidroxi-acetofenon oldatát. Az elegyet 30 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 70 ml (0,72 mol) 1-jód-propánt, és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután 50 ml DMF-fel hígítjuk, és hozzáadunk további 2,77 g (0,12 mol) nátrium-hidridet, majd 23 ml (0,24 mol) 1-jód-propánt. Egy óra múlva a vékonyrétegkromatográfiás ellenőrzés azt mutatja, hogy a reakció lejátszódott, ekkor a terméket óvatosan hígítjuk 6 mol/literes sósavval és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot vízzel, 10 %-os vizes nátrium-hidroxiddal, majd sósvízzel mossuk. Magnézium-szulfáton végzett szárítás után leszűrjük és lepároljuk, így 65 g (98 %) terméket kapunk világos sárga olaj formájában, amelyet további tisztítás nélkül használunk.

Elemanalízis a $C_{11}H_{14}O_2$ képlet alapján:

Számított: C, 74,13; H, 7,89

Talált: C, 73,85; H, 7,86.

b) lépés

Metil-3-(prop-1-il-oxi)-benzoil-acetát

12 g (0,5 mol) nátrium-hidrid 50 ml vízmentes dimetil-karbonáttal készült szuszpenziójához lassan hozzáadjuk 65 g (0,37 mol) 3-(prop-1-il-oxi)-acetofenon 100 ml vízmentes dimetil-karbonáttal készült oldatát. Az adagolás közben ^areakció exoterm volta miatt az elegy felforr. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át keverjük, majd 3 mol/literes sósavval óvatosan hígítjuk és etil-acetáttal

extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot vízzel, 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel és végül sósvízzel mossuk. Magnézium-szulfáton végzett szárítás után leszűrjük és bepároljuk, így 82 g (kvantitatív) terméket kapunk sárga olaj formájában, amelyet tisztítás nélkül tovább felhasználunk.

c) lépés

Metil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-2-[3-(prop-1-il-oxi)-benzoil]-propanoát

10 g (4,2 mmol) metil-3-(prop-1-il-oxi)-benzoil-acetát 50 ml benzollal készült oldatához hozzáadunk 6,36 g (4,2 mmol) 3,4-metilén-dioxi-benzaldehydet, majd 0,42 ml (0,42 mmol) piperidint és kb. 8 csepp jégecetet. Az elegyet két óra hosszat forraljuk visszafolyó hűtő alatt, majd az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk, így 7,4 g (48 %) metil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-2-[3-(prop-1-il-oxi)-benzoil]-propanoátot kapunk metanollal végzett triturálás után piszkosfehér színű szilárd termék formájában.

Op.: 122-123 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{20}O_6$ képlet alapján:

Számított: C, 68,47; H, 5,47

Talált: C, 68,81; H, 5,49.

d) lépés

Metil-(1RS,2SR)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-3-oxo-indán-2-karboxilát

7,4 g (2,0 mmol) metil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-2-

-[3-(prop-1-il-oxi)-benzoil]-propanoátot feloldunk 50 ml trifluor-ecetsavban 0 °C-on, és az elegyet szobahőmérsékleten 20 percig keverjük. A trifluor-ecetsavat vákuumban eltávolítjuk, így 6,4 g (87 %) cím szerinti vegyületet kapunk meleg izopropanollal végzett triturálás után, fehér szilárd anyag formájában. Op.: 106-108 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{20}O_6$ képlet alapján:

Számított: C, 68,47; H, 5,47

Talált: C, 68,12; H, 5,41.

e) lépés

Metil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-6-(prop-1-il-oxi)-1-oxo-indén-2-karboxilát

26,2 g (71 mmol) metil-(1RS,2SR)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-3-oxo-indán-2-karboxilátot feloldunk 250 ml toluolban, és hozzáadunk 16,5 g (71 mmol) diklór-diciano-kinont. Az elegyet 2 óra hosszat 80 °C-on melegítjük, majd lehűtjük, szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A terméket szilikagélen gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 20:80 térfogatarányú elegyét használjuk, így 11,3 g (44 %) cím szerinti terméket kapunk narancsszínű szilárd anyag formájában. Op.: 125-126 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{18}O_6$ képlet alapján:

Számított: C, 68,85; H, 4,95

Talált: C, 68,45; H, 4,97.

f) lépés

Metil-(1RS)-1-hidroxi-1-(4-metoxi-2-[metoxi-metoxi]-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-6-(prop-1-il-oxi)-indén-2-karboxilát

1,7 g (69 mmol) száraz magnéziumforgácshoz argonatmoszférában kis részletekben hozzáadjuk 16,8 g (68 mmol) 1-bróm-4-metoxi-2-(metoxi-metoxi)-benzol 120 ml 5 % tetrahidrofuránt tartalmazó éterrel készült oldatát. Az így kapott 4-metoxi-2-(metoxi-metoxi)-fenil-magnézium-bromidot 0 °C-on argonatmoszférában hozzáadjuk 18,5 g (51 mmol) metil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-6-(prop-1-il-oxi)-1-oxo-indén-2-karboxilát 400 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához. A kapott elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 10 percig keverjük. Az elegyet 3 mol/literes sósav és etil-acetát között megosztjuk. A szerves extraktumot vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd vízzel és végül telített vizes nátrium-kloriddal mossuk és nátrium-szulfáton megszárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 10-20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazunk, így 24,5 g (91 %) cím szerinti terméket kapunk sárga olaj formájában.

Elemanalízis a $C_{30}H_{30}O_9$ képlet alapján:

Számított: C, 67,41; H, 5,66

Talált: C, 67,21; H, 5,66.

Elválasztás

A (+) és (-) metil-(1RS)-1-hidroxi-1-(4-metoxi-2-[me-

toxi-metoxi]-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-6-(prop-il-oxi)-indén-2-karboxilát elválasztását cellulóz-trisz(3,5-dimetil-fenil-karbamát)-tal bevont szilikagél (Daicel Chiralcel OD) oszlopon végezzük. A (+) izomer retenciós ideje 8,8 perc, $[\alpha]^{25}_D = +87,5^\circ$ ($c=0,24$, CH_3OH); a (-) izomer retenciós ideje 14,5 perc, $[\alpha]^{25}_D = +85,9^\circ$ ($c=0,21$, CH_3OH).

HPLC adatok: 21,2 mm átmérőjű 250 mm hosszú Chiracel OD (DAICEL) oszlop; oldószer: etanol: hexán 60:40; átfolyási sebesség 10 ml/perc; injektálás 1 g racemát; detektálás UV = 405 nm.

g) lépés

(+)Metil-(1S,2S,3S)-3-(4-metoxi-2-[metoxi-metoxi]-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

Egy Parr-edénybe bemérünk 1 g (1,8 mmol) (+)metil-(1RS)-1-hidroxi-1-(4-metoxi-2-[metoxi-metoxi]-fenil)-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-6-(prop-il-oxi)-indén-2-karboxilátot 25 ml etil-acetátban feloldva és 93 mg 10 %-os szénhordozós palládiumot. A kapott elegyet hidrogén atmoszférában 120

óra

hosszat keverjük, majd leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a terméket szilikagéloszlopon kromatografáljuk, elulálószerként 5-10 % etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazunk, így 0,80 g (83 %) cím szerinti terméket kapunk fehér hab formájában. $[\alpha]^{25}_D = +105,4^\circ$ ($c = 0,13$, CH_3OH).

Elemanalízis a $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_8$ képlet alapján:

Számított: C, 69,22; H, 6,20

Talált: C, 68,95; H, 6,11.

h) lépés

(+)Metil-(1S,2S,3S)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

0,7 g (1,3 mmol) (+)metil-(1S,2S,3S)-3-(4-metoxi-2-[metoxi-metoxi]-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,1 ml koncentrált sósavat, majd 2 óra hoszszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéloszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 10-20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazunk, így 0,50 g (78 %) cím szerinti terméket kapunk színtelen üvegszerű anyag formájában.

$[\alpha]^{25}_D = +116,0^\circ$ (c = 0,18, CH₃OH).

Elemanalízis a C₂₈H₂₈O₇·1/2 H₂O képlet alapján:

Számított: C, 69,27; H, 6,02

Talált: C, 69,59; H, 5,99.

i) lépés

(+)Metil-(1S,2S,3S)-3-(2-karboetoxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

0,1 g (0,2 mmol) (+)metil-(1S,2S,3S)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát 2 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatát 0 °C-on hozzáadjuk 6 mg (0,24 mmol)

nátrium-hidrid kis mennyiségű vízmentes dimetil-formamiddal készült elegyéhez. Az elegyet 0 °C-on 15 percig keverjük, majd hozzáadunk 42 mg (0,25 mmol) etil-bróm-acetátot. A kapott elegyet 0 °C-on 1 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet híg sósavval hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot vízzel, majd sósvízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 10-15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazunk, így 82 mg (68 %) cím szerinti terméket kapunk üvegszerű szilárd anyag formájában.

$[\alpha]^{25}_D = +116,0^\circ$ (c = 0,45, CH₃OH).

Elemanalízis a C₃₂H₃₄O₉ képlet alapján:

Számított: C, 68,32; H, 6,09

Talált: C, 67,98; H, 6,09.

j) lépés

(+)(1S,2R,3S)-3-(2-Karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav

20 mg (0,04 mmol) (+) metil-(1S,2S,3S)-3-(2-karboetoxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il)-indán-2-karboxilát 1 ml dioxánnal készült oldatához hozzáadunk 0,3 ml (1 mmol) 3 mol/literes nátrium-hidroxid-oldatot. A reakcióelegyet 4 óra hosszat visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 3 n sósavval megsavanyított vízben feloldjuk. A kapott csapadékot leszűrjük és szárítjuk, így

15 mg (81 %) fehér szilárd terméket kapunk, op.: 99-102 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +38,1^\circ$ ($c = 0,22$, CH_3OH).

Elemanalízis a $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_9$ képlet alapján:

Számított: C, 66,92; H, 5,42

Talált: C, 67,37; H, 5,32.

1A példa

1-Bróm-4-metoxi-2-(metoxi-metoxi)-benzol

a) lépés

1-Bróm-2-hidroxi-4-metoxi-benzol

5 g (0,02 mol) 3-bróm-2-hidroxi-6-metoxi-benzoésavat

[T. de Paulis és munkatársai, J. Med. Chem., **28**, 1263-1269

(1985)] 200 ml kinolinban 1 óra hosszat 160 °C-on hevítünk.

Hűtés után a terméket dietil-éter és 3 mol/literes sósav kö-

zött megosztjuk. A szerves fázist vízzel, majd sósvízzel

mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepárol-

juk, így 4 g (97 %) cím szerinti terméket kapunk, amelyet 5

% etil-acetátot tartalmazó hexánból átkristályosítunk. Op.:

40-42 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrO}_2$ képlet alapján:

Számított: C, 41,41; H, 3,48

Talált: C, 41,39; H, 3,37.

b) lépés

1-Bróm-4-metoxi-2-(metoxi-metoxi)-benzol

2,5 g (0,06 mol) nátrium-hidrid 100 ml vízmentes dime-

til-formamiddal készült szuszpenziójához 0 °C-on hozzáadjuk

10,6 g (0,05 mol) 1-bróm-2-hidroxi-4-metoxi-benzol oldatát.

Az elegyet 0 °C-on 30 percig keverjük, majd cseppenként hozzáadunk 7,8 g (0,06 mmol) bróm-metil-metil-étert. Az elegyet 20 perc alatt szobahőmérsékletre melegítjük, majd 2 óra hosszat keverjük, ezután hideg híg sósavval óvatosan hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot vízzel, 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, újra vízzel, majd sósvízzel mossuk. Magnézium-szulfáton végzett szárítással, szűréssel és bepárlással folyékony terméket kapunk, amelyet desztillálással tisztítunk, (85 °C, 26,7 Pa), így 13,7 g (97 %) cím szerinti terméket kapunk szintelen olaj formájában.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,40 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 6,46 (dd, 1H, $J = 8,9, 2,8$ Hz), 5,23 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,52 (s, 3H).

2. példa

(1RS,2SR,3RS)-3-[2-(2-hidroxi-et-1-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-diciklohexil-amin-só

Op.: 182-184 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{NO}_8$ képlet alapján:

Számított: C, 71,59; H, 7,77; N 2,04;

Talált: C, 71,67; H, 7,66; N 2,42.

2A példa

(+)(1S,2R,3S)-3-[2-(2-Hidroxi-et-1-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav

a) lépés

(+)(Metil-(1S,2R,3S)-3-[2-(2-t-butil-dimetil-sziloxi-et-1-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

3 g (6 mmol) metil-(1S,2S,3S)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát 30 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatát hozzáadjuk 230 mg (7 mmol, 80 %) nátrium-hidrid kis mennyiségű dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához, 0 °C-on. Az elegyet 0 °C-on 15 percig keverjük, majd cseppenként hozzáadunk 1,65 g (8 mmol) 2-terc-butil-dimetil-sziloxi-etil-bromidot. A kapott elegyet 0 °C-on 3 óra hosszat keverjük, majd hígított sósavval hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot vízzel, majd sós vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 5-10 %-os etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazunk, így 520 mg (18 %) cím szerinti terméket kapunk színtelen olaj formájában.

b) lépés

Metil-(+)-(1S,2R,3S)-3-[2-(2-hidroxi-et-1-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

0,520 g (0,74 mmol) (+)(metil-(1S,2R,3S)-3-[2-(2-t-butil-dimetil-sziloxi-et-1-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához szobahőmérsékleten

hozzáadunk 2,5 ml 1 mól/literes tetra-n-butil-ammónium-fluorid-oldatot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Vákuumban végzett bepárlás után a maradékot éteres etil-acetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist sósvízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 20-30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, így 0,35 g (82 %) cím szerinti terméket kapunk színtelen hab formájában.

c) lépés

(+)(1S,2R,3S)-3-[2-(2-Hidroxi-et-1-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav

0,35 g (0,67 mmol) metil-(+)-(1S,2R,3S)-3-[2-(2-hidroxi-et-1-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát metanol és tetrahidrofuran 1:2 térfogatarányú 15 ml elegyével készült oldatához hozzáadunk 5 ml 0,5 mol/literes lítium-hidroxid-oldatot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízben oldjuk és 3 n sósavval megsavanyítjuk. A kapott csapadékot szűrjük és szárítjuk, így 0,31 g (91 %) fehér szilárd anyagot kapunk. Op.: 94-98 °C.

$[\alpha]^{23}_D = +73,16^\circ$ (c = 0,19, CH₃OH).

Elemanalízis a C₂₉H₂₉O₈Na.11/8 H₂O képlet alapján:

Számított: C, 63,47; H, 5,74

Talált: C, 63,39; H, 5,66.

3. példa

(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(4-Karboxi-piridin-3-il)-oxi]-4-
-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-
-il-oxi)-indán-2-karbonsav-dinátriumsó

a) lépés

Metil-(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[4-formil-piridin-3-il)-oxi]-
-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-
-il-oxi)-indán-2-karboxilát

300 mg (0,63 mmol) metil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát 4 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 109 mg (90,79 mmol) kálium-karbonátot és 150 mg (1,2 mmol) 3-fluor-4-formil-piridint. A reakcióelegyet argonatmoszférában 2 óra hosszat visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Szobahőmérsékletre történő lehűtés után 3 n sósav és etil-acetát között megosztjuk. Az etil-acetátos extraktumot vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sós vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagél oszlopon gyorskromatográfiával tisztítjuk, gradiens eluálást végzünk 10 %-tól 20 %-ig változó etil-acetátot tartalmazó hexánnal, így 128 mg (42 %) cím szerinti terméket kapunk.

b) lépés

Metil-(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(4-karboxi-piridin-3-il)-
-oxi]-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-
-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

128 mg (0,24 mmol) metil-(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[4-formil-piridin-3-il)-oxi]-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát 10 ml terc-butanollal készült oldatához hozzáadjuk 34 mg (0,28 mmol) NaClO_2 és 40 mg (0,42 mmol) $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 6 ml vízzel készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, majd víz és etil-acetát között megosztjuk. Az etil-acetátos extraktumot vízzel, majd sósvízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot szilikagél oszlopon gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és 5 % ecetsavat tartalmazó hexán 25:75 térfogatarányú elegyét használjuk, így 90 mg (69 %) cím szerinti terméket kapunk.

c) lépés

(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(4-Karboxi-piridin-3-il)-oxi]-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-dinátriumsó

90 g (0,15 mmol) metil-(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(4-karboxi-piridin-3-il)-oxi]-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát 2 ml izopropanollal készült oldatához hozzáadunk 0,3 ml (0,3 mmol) 1 mol/literes vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A kapott elegyet 12 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd csökkentett nyomáson bepároptjuk. A maradékot híg sósav és etil-acetát között megosztjuk. Az etil-acetátos extraktumot vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert

vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagéloszlopon gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és 5 % ecetsavat tartalmazó hexán 30:70 térfogatarányú elegyet használjuk, így 65 mg (74 %) cím szerinti terméket kapunk, op.: 220-222 °C (bomlik, nátriumsó).

4. példa

2,2-Dimetil-propanoil-oxi-metil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát-nátriumsó

a) lépés

2,2-Dimetil-propanoil-oxi-metil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

125 mg (0,54 mmol) (1RS,2SR,3RS)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát [amelyet a megfelelő sav 54 mg (0,54 mmol) kálium-hidrogén-karbonáttal végzett kezelésével kapunk] feloldunk 3 ml dimetil-formamidban és hozzáadunk 0,54 mmol pivaloil-oxi-metil-jodidot [amelyet 73 mg (0,54 mmol) pivaloil-oxi-metil-klorid fölösleges acetonos jóddal végzett kezelésével állítunk elő]. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, majd híg sósav és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist vízzel, majd sósvízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, így 120 mg (77 %) cím szerinti terméket kapunk.

b) lépés

2,2-Dimetil-propanoil-oxi-metil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karbobenzil-oxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

280 mg (0,5 mmol) 2,2-dimetil-propanoil-oxi-metil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát 3 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatát hozzáadjuk 18 mg (0,6 mmol) nátrium-hidrid kis mennyiségű vízmentes dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 percig keverjük, majd hozzáadunk 137 mg (0,6 mmol) benzil-bróm-acetátot. Az elegyet 1,5 óra hosszat keverjük, majd 3 mol/literes vizes sósav és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist vízzel majd sósvízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így olaj terméket kapunk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, így 245 mg (66 %) cím szerinti terméket kapunk színtelen olaj formájában.

c) lépés

2,2-Dimetil-propanoil-oxi-metil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav

240 mg (0,3 mmol) 2,2-dimetil-propanoil-oxi-metil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karbobenzil-oxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilátot feloldunk etil-acetát és etanol 2:1 térfogat-

arányú 3 ml elegyében, majd hozzáadunk 50 mg 10 %-os szénhordozós palládiumot. Az elegyet szobahőmérsékleten hidrogénatmoszférában 3 óra hosszat keverjük. Ezután a katalizátort leszűrjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a kapott olajat gyors oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Így 180 mg (86 %) cím szerinti terméket kapunk színtelen olaj formájában.

MS (egzakt tömeg) $(M+Na)^{+}$: 647,2335 (nátriumsó)

($D = -2,3$ mDa $C_{33}H_{38}O_{11}Na$ képletre)

op.: 190-195 °C (bomlik, nátriumsó).

5. példa

(1S,2R,3S)-3-[2-[Karbo-(1RS)-1-(2-metoxi-2-metil-propionil-oxi)-et-1-il-oxi-metoxi]-4-metoxi-fenil-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó

a) lépés

Allil-(1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-2-[metoxi-metoxi]-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

4,8 g (9,5 mmol) (1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-2-[metoxi-metoxi]-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav 30 ml vízmentes acetonitrillel készült oldatához hozzáadunk 1,7 ml (11,4 mmol) DBU-t, majd 3,4 g (28 mmol) allil-bromidot. Az elegyet fél óra hosszat keverjük, majd 3 mol/literes sósav és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist vízzel, majd sósvízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így

olajat kapunk, amelyet oszlopkromatográfiával tisztítunk, így 5,7 g (kvantitatív) cím szerinti terméket kapunk halványsárga olaj formájában.

b) lépés

Allil-(1S,2R,3S)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

1,7 g (3,11 mmol) allil-(1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-2-[metoxi-metoxi]-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát 20 ml allil-alkohollal készült oldatához hozzáadunk 15 csepp koncentrált sósavat. A kapott oldatot 65 °C-on két óra hosszat keverjük. Ezután az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot víz és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist vízzel, 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd sósvízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott olajat oszlopkromatográfiával tisztítjuk, így 1,26 g (85 %) cím szerinti terméket kapunk halványsárga olaj formájában.

c) lépés

Allil-(1S,2R,3S)-3-(2-karbo-1-terc-butoxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

10 g (2 mmol) allil-(1S,2R,3S)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát 4 ml vízmentes dimetil-formamiddal

készült oldatát hozzáadjuk 57 mg (2,4 mmol) nátrium-hidrid kis mennyiségű vízmentes dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához. Az elegyet szobahőmérsékleten 20 percig keverjük, majd hozzáadunk 974 mg (5 mmol) terc-butil-bróm-acetátot. Az elegyet fél óra hosszat keverjük, majd 3 mol/literes vizes sósav és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist vízzel, majd sósvízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott olajat oszlopkromatográfiával tisztítjuk, így 1,1 g (93 %) cím szerinti terméket kapunk halványsárga olaj formájában.

d) lépés

Allil-(1S,2R,3S)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát

765 mg (1,24 mmol) allil-(1S,2R,3S)-3-(2-karbo-1-terc-butoxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilátot feloldunk 5 ml néhány csepp anizolt tartalmazó TFA-ban. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 percig keverjük, majd az oldószert eltávolítjuk, a maradékot etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, majd sósvízzel mossuk és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, így 575 mg (83 %) cím szerinti terméket kapunk színtelen olaj formájában.

e) lépés

Allil-(1S,2R,3S)-3-[2-[karbo-(1RS)-1-(2-metoxi-2-metil-

-propionil-oxi)-et-1-il-oxi-metoxi]-4-metoxi-fenil-1-
-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-prop-1-il-oxi)-indán-2-
-karbonsav-nátriumsó

287 mg (0,5 mmol) allil-(1S,2R,3S)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilátot feloldunk 5 ml dimetil-formamid-ban és hozzáadunk 333 mg (1 mmol) cézium-karbonátot, majd 225 mg (1 mmol) (1S)-1-bróm-etil-2-metoxi-2-metil-propionátot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd víz és etil-acetát között megosztjuk, a szerves fázist hígított sósavval, majd sósvízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott olajat oszlopkromatográfiával tisztítjuk, így 260 mg (74 %) cím szerinti terméket kapunk színtelen olaj formájában.

f) lépés

(1S,2R,3S)-3-[2-[Karbo-(1RS)-1-(2-metoxi-2-metil-propio-
nil-oxi)-et-1-il-oxi-metoxi]-4-metoxi-fenil-1-(3,4-me-
tilén-dioxi-fenil)-5-prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-
-nátriumsó

260 mg (0,37 mmol) allil-(1S,2R,3S)-3-[2-[karbo-(1RS)-1-(2-metoxi-2-metil-propionil-oxi)-et-1-il-oxi-metoxi]-4-metoxi-fenil-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilátot feloldunk 2 ml diklór-metánban és hozzáadunk 36 mg (0,037 mmol) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0)-t, majd 0,11 ml (0,4 mol) tri-n-butyl-ón-hidridet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük,

majd 3 n sósavval hígítjuk és 20 percig keverjük. A szerves fázist etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, majd sósvízzel mosuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott olajat oszlopkromatográfiával tisztítjuk, így 210 mg (85 %) cím szerinti terméket kapunk színtelen olaj formájában.

MS (egzakt tömeg) $(M+Na)^+$: 687,2415 (nátriumsó)

(D = +0,3 mDa $C_{36}H_{40}O_{12}Na$ képletre).

A fenti módszerekkel állítjuk elő a következő vegyületeket.

(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(3-Karboxi-piridin-2-il)-oxi]-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav

Op: 152-155 °C;

(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[Karbo-(N,N-dietil-karbamoil)-metoxil]-metoxi-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav

Op.: 181-182 °C;

Transz,transz-1,3-bisz(4-metoxi-fenil)-indán-2-karboxamid

Op.: 223-225 °C;

(1RS,2SR,3SR)-3-[4-Metoxi-2-[2-(metil-foszfinil)-et-1-il]-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-dinátriumsó

(egzakt tömeg) M^++Na : 619,1462 (= -1,2 mDa $C_{30}H_{31}O_8PNa_3$ képletre)

6-30. példák

Indán-5-il(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-
-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-
-karboxilát-nátriumsó

Op.: 181-183 °C (bomlik)

3,5-Dimetoxi-fenil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboxi-metoxi-4-
-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-
-oxi)-indán-2-karboxilát-nátriumsó

Op.: 185-189 °C (bomlik)

(1RS)-1-(2-Metoxi-2-metil-propionil-oxi)-et-1-il-
-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-
-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát-
-nátriumsó

Op.: 178-181 °C (bomlik)

N,N-Dimetil-karbamoil-metil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboxi-
-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-
-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát-nátriumsó

Op.: 170-174 °C (bomlik)

Etoxi-karboxi-metil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboxi-metoxi-4-
-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-
-indán-2-karboxilát-nátriumsó

MS (egzakt tömeg) (M+Na)⁺: 645,1959 (nátriumsó)

(D = -1,1 mDa C₃₃H₃₄O₁₂Na képletre)

Benzoil-oxi-metil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-kaarboxilát-nátriumsó

MS m/e : 672 (M +NH₄)⁺

Ciklohexil-oxi-karboxi-metil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát-nátriumsó

MS (egzakt tömeg) (M+Na)⁺: 699,2453 (nátriumsó)

(D = -3,5 mDa C₃₇H₃₄O₁₂Na képletre)

Etil-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát-nátriumsó

MS (egzakt tömeg) (M+Na)⁺: 548,2040 (szabad sav)

(D = +0,6 mDa C₃₁H₃₂O₉ képletre)

(1S,2R,3S)-3-[2-[Karbo-(2',6'-dimetil-fenoxi)-metoxi]-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó

MS (egzakt tömeg) (M+Na)⁺: 647,2264 (nátriumsó)

(D = -0,7 mDa C₃₇H₃₆O₉Na képletre)

(1S,2R,3S)-3-[2-(Karbociklopentil-oxi-metoxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó

MS (egzakt tömeg) (M+Na)⁺: 611,2282 (nátriumsó)

(D = -2,5 mDa C₃₄H₃₆O₉Na képletre)

(1S,2R,3S)-3-[2-[Karbo-(indán-5-il-oxi)-metoxi]-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó

MS (egzakt tömeg) $(M+Na)^{+}$: 659,2281 (nátriumsó)

(D = -2,4 mDa $C_{38}H_{36}O_9Na$ képletre)

(1S,2R,3S)-3-[2-Karbo-(et-1-il-oxi)-metoxi]-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó

MS (egzakt tömeg) $(M+2Na-H)^{+}$: 593,1769 (nátriumsó)

(D = -0,6 mDa $C_{31}H_{31}O_9Na_2$ képletre)

(1RS,2SR,3RS)-3-(2-Karbo-etoxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav

Op.: 148-149 °C.

(1RS,2SR,3RS)-2-Trifluor-metil-szulfonamido-metil-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán

Op.: 184-186 °C.

Indán-5-il-(1S,2R,3S)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát-nátriumsó

Ciklopentil-(1S,2R,3S)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-
-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-
-karboxilát-nátriumsó

Etoxi-karboxi-metil-(1S,2R,3S)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-
-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-
-2-karboxilát-nátriumsó

(1RS)-1-(1-Metil-etoxi-karboxi)-et-1-il-(1RS,2SR,3RS)-3-(2-
-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-
-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát-nátriumsó

Op.: 151-155 °C.

Etil-(1S,2R,3S)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-
metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karboxilát-
-nátriumsó

(1S,2R,3S)-3-[2-(Karbo-metoxi-metoxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-
-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-
-nátriumsó

(1S,2R,3S)-3-[2-[Karbo-benzoil-oxi-metoxi-metoxi]-4-metoxi-
-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-
-2-karbonsav-nátriumsó

(1S,2R,3S)-3-[2-(Karbo-etoxi-karboxil-oxi-metoxi-metoxi)-4-
-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-
-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó

(1S,2R,3S)-3-[2-(Karbo-acetoxi-metoxi-metoxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó

(1S,2R,3S)-3-[2-(Karbo-ftalidil-metoxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó

(1S,2R,3S)-3-[2-Karbo-(2-metoxi-2-metil-propionil-oxi-metoxi-metoxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó

31. példa

(1S,2R,3S)-3-[2-(Karbo-(2,2-dimetil-propanoil-metoxi-metoxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó

170 mg (0,3 mmol) (1S,2R,3S)-3-[2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó [amelyet 156 g (0,3 mmol) megfelelő disav egy ekvivalens (30 mg, 0,3 mmol) kálium-hidrogén-karbonáttal végzett kezelésével kapunk] 4 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 74 mg (0,3 mmol) pivaloil-oxi-metil-jodidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten fél óra hosszat keverjük, majd hozzáadunk további 20 mg (0,08 mmol) pivaloil-oxi-metil-jodidot, és az elegyet további fél óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet vizes sósav és etil-acetát között megosztjuk. Az etil-acetátos extaktumot vízzel, majd sósvízzel mossuk és vízmen-

tes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot szilikagél oszlopon gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát, hexán és ecetsav 30:65:5 térfogatarányú elegyét használjuk, így 140 mg (73 %) cím szerinti terméket kapunk fehér hab formájában, amely a szabad sav, és ezt nátriumsóvá alakítjuk. Op.: 128-133 °C.

MS (egzakt tömeg) (M+Na): 679,2116 (nátriumsó)

(D = +1,2 mDa $C_{35}H_{37}O_{11}Na_2$ képletre).

32. példa

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket különböző formában, különféle segédanyagokat tartalmazó alakokban állíthatjuk elő. Ilyen készítményekre adunk példákat a következőkben.

Inhalációs készítmény

1-100 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmazó aeroszol oldatot egy adagolóval ellátott inhalációs készülékbe töltünk, amelyből a kívánt mennyiségű hatóanyag adagolható.

Tabletták/Összetétel

<u>Komponens</u>	<u>mg (tablettánként)</u>
1. Hatóanyag	
(I) általános képletű vegyület	40
2. Kukoricakeményítő	20
3. Alginsav	20
4. Nátrium-alginát	20
5. Magnézium-sztearát	<u>1,3</u>
	2,3

Tabletták előállítása

1. lépés: Egy alkalmas keverőben összekeverjük az 1., 2., 3. és 4. komponenst.
2. lépés: Az 1. lépésben kapott keverékhez óvatos keverés közben kis részletekben szükséges mennyiségű vizet adunk. Annyi vizet alkalmazunk, hogy a megfelelő keverés után nedves granulátumot tudjunk előállítani.
3. lépés: A nedves masszát egy oszcillátoros granulátoron átvezetve, 2,38 mm-es szitanyílású szitán keresztül granulátumokat készítünk.
4. lépés: A nedves granulátumot 60 °C-on szárazra szárítjuk.
5. lépés: A száraz granulátumot összekeverjük az 5. komponenssel.
6. lépés: A kapott keveréket alkalmas sajtóban tablettává sajtoljuk.

Parenterális készítmény

Parenterális úton való adagoláshoz alkalmas gyógyszer-készítményt úgy készítünk, hogy szükséges mennyiségű (I) általános képletű vegyületet melegítés közben feloldunk polietilén-glikolban. Az oldatot injekciós vízzel 100 ml-re hígítjuk. Az oldatot 0,22 μ -os membránszűrőn sterilre szűrjük és steril tárolóedényekbe töltjük és lezárjuk.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és farmakológiailag elfogadható sóik, ahol

R_1 jelentése $-X(CH_2)_nAr$ vagy $-X(CH_2)_nR_8$ vagy (c) általános képletű csoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, Ar, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (c) általános képletű csoport,

P_1 jelentése $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoport,

P_2 jelentése $-X(CH_2)_nR_8$ vagy $-X-R_9-Y$ általános képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom, hidroxil-, trifluor-metil- vagy 1-8 szénatomos alkoxics csoport vagy R_{11} , $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $NHCOR_6$, $R_{11}CO_2R_7$, $-X-R_9-Y$, vagy $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoport, ahol az $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoportban jelenlevő metilénecs csoport adott esetben egy vagy két $-(CH_2)_nAr$ általános képletű csoporttal lehet helyettesítve,

R_4 jelentése hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom vagy hidroxil- vagy 1-5 szénatomos alkoxics csoport vagy R_{11} , $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, $NHCOR_6$ általános képletű csoport, ahol az 1-5 szénatomos alkoxics csoport adott esetben hidroxil- vagy metoxics csoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve,

R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szén-

atomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy $N(R_6)_2$, CO_2R_{12} , X -(1-5 szénatomos alkil)-csoporttal lehetnek helyettesítve, vagy R_7 jelentése $(CH_2)_nAr$ általános képletű csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom, tetrazolilcsoport vagy R_{11} , CO_2R_7 , $CO_2C(R_{11})_2O(CO)XR_7$, $PO_3(R_7)_2$, $SO_2NR_7R_{11}$, $NR_7SO_2R_{11}$, $CONR_7SO_2R_{11}$, SO_3R_7 , SO_2R_7 , $P(O)(OR_7)R_7$, CN , $-CO_2(CH_2)_mC(O)N(R_6)_2$, $C(R_{11})_2N(R_7)_2$, $C(O)N(R_6)_2$ vagy OR_6 általános képletű csoport,

R_9 jelentése $(CH_2)_n$, kétértékű 1-10 szénatomos alkilcsoport, kétértékű 2-10 szénatomos alkenilcsoport vagy fenilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több hidroxil-, karboxicssoporttal, halogénatommal, vagy $N(R_6)_2$ általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve, vagy

R_9 jelentése lehet még $>C=O$ vagy X -(1-5 szénatomos alkil)-csoport,

R_{10} jelentése R_3 vagy R_4 ,

R_{11} jelentése hidrogénatom, Ar , 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több hidroxilcsoporttal, hidroximetilcsoporttal vagy $N(R_6)_2$ általános képletű csoporttal vagy halogénatommal lehetnek helyettesítve,

R_{12} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 2-7 szénatomos alkinilcsoport,

- X jelentése $(\text{CH}_2)_n$, O, NR_6 vagy $\text{S}(\text{O})_q$ általános képletű csoport,
- Y jelentése metilcsoport vagy $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ általános képletű csoport,
- Ar jelentése (a), (b) általános képletű csoport vagy nafil-, indolil-, piridil-, tienil-, oxazolidinil-, oxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazoil-, imidazoil-, imidazolidinil-, tiazolidinil-, izoxazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, morfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, pirrolil- vagy pirimidinil-csoport, amelyek adott esetben egy vagy több R_3 vagy R_4 általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve,
- A jelentése $\text{C}=\text{O}$ vagy $[\text{C}(\text{R}_6)_2]_m$ általános képletű csoport,
- B jelentése $-\text{CH}_2$ vagy $-\text{O}-$,
- Z_1 és Z_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, fenil-, benzil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy $\text{S}(\text{O})_q-(1-8 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport, $\text{N}(\text{R}_6)_2$, NHCOR_6 , $-\text{X}-\text{R}_9-\text{Y}$, $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{R}_8$ általános képletű csoport, ahol az 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil- és a 2-8 szénatomos alkinil-csoport adott esetben karboxil- vagy hidroxilcsoporttal vagy $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_6)_2$ általános képletű csoporttal vagy halogénatommal lehetnek helyettesítve, vagy Z_1 és Z_2 együtt egy $-\text{O}-\text{A}-\text{O}$ csoportot képezhetnek,
- Z_3 jelentése megegyezik Z_1 jelentésével vagy $-\text{X}-\text{R}_9-\text{Y}$ álta-

lános képletű csoport,

q értéke 0, 1 vagy 2,

n értéke 0-6,

m értéke 1, 2 vagy 3,

és a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kettős kötést képvisel

azzal a feltétellel, hogy

- R_2 jelentése hidrogénatomtól eltérő, ha X jelentése $S(O)_q$,

- R_4 és R_7 hidrogénatomtól eltérő, ha q értéke 1 vagy 2

az $S(O)_qR_{11}$ és az $S(O)_qR_7$ képletben,

- ha a kettős kötés jelen van, akkor csak egy R_{10} csoport van és nincs P_1 csoport a molekulában, valamint P_2 jelentése NR_6R_9Y általános képletű csoporttól eltérő,

- ha a kettős kötés jelen van és $X-R_2$ csoport kapcsolódik a kettős kötéshez, akkor X jelentése NR_6 általános képletű csoporttól eltérő,

- ha a kettős kötés jelen van, és R_1 közvetlenül kapcsolódik a kettős kötéshez, akkor R_1 jelentése NR_6AR általános képletű csoporttól eltérő,

- ha R_3 , R_5 , Z_1 , Z_2 vagy Z_3 jelentése $X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoport és n értéke nullától eltérő, X jelentése oxigénatom vagy NR_6 általános képletű csoport, ha R_8 jelentése OR_6 vagy karboxilcsoport,

- ha R_8 jelentése $[CO(CR_{11})_2O(CO)XR_7]CO_2C(R_{11})_2O(CO)XR_7$, akkor X jelentése $S(O)_q$ képletű csoporttól eltérő,

- az (I) általános képletű vegyületek körébe nem tartoznak:
(1RS)-1,3-difenilindén-2-karbonsav; (cisz,cisz)-1,3-difenil-indán-2-karbonsav; (1RS)-3-[3-metil-1-fenil-(1H)-ind-

-2-én-1-il]-propionsav; (1RS)-2-[1,3-difenil-(1H)-ind-2-én-2-il]-ecetsav; 1,3-difenil-1-etoxi-indén-2-karbonsav, 1,2,3-trifenil-indén; 1,3-difenil-indén; 1-(2,3-dimetil-2-butenil)-1,3-difenil-indén; 1,3-difenil-2-metil-indén; 1,3-difenil-2-metil-indán; 1,3-difenil-indán; 5,6-dimetoxi-1,3-dimetoxi-indén; 1,3-bisz(4,5-dimetoxi-2-hidroxifenil)-5,6-dimetoxi-indán; 1,3-bisz(3,4-dimetoxifenil)-5,6-dimetoxi-indán; 1,3-difenil-2-metoxi-indén, 1,3-difenil-2-etoxi-indén, 5-fluor-2-metil-indén-3-ecetsav

nem tartoznak továbbá az (I) általános képletű vegyületek körébe azok a vegyületek, ahol

R_1 jelentése $-X(CH_2)_nAr$ vagy $-X(CH_2)_nR_8$ vagy (c) általános képletű csoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, Ar vagy (c) általános képletű csoport,

P_1 jelentése $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoport,

P_2 jelentése $-X(CH_2)_nR_8$ vagy $-XR_9Y$ általános képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom vagy hidroxil-, trifluor-metil-, 1-8 szénatomos alkoxicsoport vagy R_{11} , $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $NHCOR_6$, $-XR_9-Y$ vagy $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletű csoport, ahol a $-X(CH_2)_nR_8$ általános képletben levő metilén-csoportok adott esetben egy vagy több $-(CH_2)_nAr$ általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve,

R_4 jelentése hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom

vagy hidroxil- vagy 1-5 szénatomos alkoxicsoport vagy $R_{11} S(O)_q R_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, $NHCO R_6$ általános képletű csoport, ahol az 1-5 szénatomos alkoxicsoport adott esetben hidroxilcsoporttal, metoxicsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve,

- R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy $(CH_2)_n Ar$ általános képletű csoport,
- R_8 jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport, tetrazolilcsoport vagy R_{11} , PO_3H_2 , $P(O)(OH)R_7$ általános képletű csoport,
- R_9 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, 2-10 szénatomos alkenilcsoport vagy fenilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy hidroxil-, karboxilcsoporttal vagy $N(R_6)_2$ vagy $X-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoporttal lehetnek helyettesítve,
- R_{10} jelentése R_3 vagy R_4 ,
- R_{11} jelentése 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil- vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több halogénatommal, hidroxil-, karboxil- vagy $N(R_6)_2$ általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve,
- X jelentése $(CH_2)_n$, O , NR_6 vagy $S(O)_q$ általános képletű csoport,
- Y jelentése metilcsoport vagy $-CH_2X(CH_2)_n Ar$ általános képletű csoport,

- Ar jelentése (a), (b) általános képletű csoport vagy nafil-, indolil-, piridil- vagy tienil-, oxazolidinil-, oxazolil-, tiazolil, izotiazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, imidazolidinil-, tiazolidinil-, izoxazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, morfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, pirrolil- vagy pirimidinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy több R_3 vagy R_4 csoporttal lehetnek helyettesítve,
- A jelentése $C=O$ vagy $[C(R_6)_2]_m$ általános képletű csoport,
- B jelentése metilénecsoporthoz vagy oxigénatomhoz,
- Z_1 és Z_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, bróm-, fluor-, jód- vagy klóratom vagy 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil- vagy 1-8 szénatomos alkoxicsoporthoz vagy $S(O)_q$ -(1-8 szénatomos alkil), $N(R_6)_2$, $NHCO R_6$, $-X(CH_2)_n R_8$ általános képletű csoport vagy fenil-, benzil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, ahol az 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil- vagy az 2-8 szénatomos alkinilcsoport adott esetben halogénatommal, karboxil- vagy hidroxilcsoporttal vagy $CO(CH_2)_n CH_3$, $CO(CH_2)_n CH_2 N(R_6)_2$ általános képletű csoporttal lehetnek helyettesítve, vagy a Z_1 és Z_2 együttesen egy $-O-A-O-$ képletű csoportot képezhet,
- Z_3 jelentése Z_1 vagy XR_9Y általános képletű csoport,
- q értéke 0, 1 vagy 2,
- n értéke 0-6,
- m értéke 1, 2 vagy 3.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol ahol R_1

jelentése $X(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, dihidrobenzofuranil-, benzodioxanil-, ciklohexil-, 1-4 szénatomos alkilcsoport; R_2 jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkil-, indolilcsoport vagy hidrogénatom; R_3 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, 1-5 szénatomos alkoxi- vagy $-\text{O}-(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ fenil-, 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport vagy $R_{11}\text{CO}_2R_7$, $\text{N}(\text{R}_6)_2$, $\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_3$, $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{R}_8$, $-\text{XR}_9$ piridil, $\text{S}(\text{O})_p-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ általános képletű csoport, R_4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $\text{N}(\text{R}_6)_2$, $\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_3$ vagy $\text{S}(\text{O})_p-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ általános képletű csoport; Z_1 , Z_2 és Z_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom vagy benzil-, hidroxil-, 1-5 szénatomos alkoxi-csoport vagy XR_9Y , $-\text{N}(\text{R}_6)_2$, $\text{S}(\text{O})_q-(1-8 \text{ szénatomos alkil})$, NHCOR_6 , $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{R}_8$ általános képletű csoport, vagy Z_1 és Z_2 együttesen egy $-\text{O}-\text{A}-\text{O}-$ képletű csoportot képeznek; P_1 és P_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, karboxil- vagy tetrazolilcsoport; Ar jelentése (a), (b) általános képletű csoport, fenil- vagy piridilcsoport; X jelentése $(\text{CH}_2)_n$ képletű csoport vagy oxigénatom.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_3 jelentése hidrogénatom vagy $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{R}_8$, $R_{11}\text{CO}_2R_7$ általános képletű csoport; R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor- vagy brómatom vagy hidroxil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, $-\text{S}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$, 1-3 szénatomos alkil- vagy aminocsoport; Z_1 és Z_3 jelentése hidrogénatom; és Z_2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxil-, 1-5 szénatomos

alkoxi-, benzil- vagy aminocsoport vagy $X(\text{CH}_2)_n\text{R}_8$, $\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_3$ általános képletű csoport, vagy Z_1 és Z_2 együttesen egy -O-A-O- képletű csoportot képeznek.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_1 jelentése (b) általános képletű csoport és R_2 jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport; A jelentése metiléncsoport, B jelentése oxigénatom; nincs jelen a molekulában kettős kötés; R_1 és XR_2 a P_1 csoporthoz képest transz-helyzetűek; Z_2 jelentése hidrogénatom vagy hidroxil- vagy 1-5 szénatomos alkoxics csoport vagy $-\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ képletű csoport; Z_1 jelentése hidrogénatom; R_3 jelentése hidrogénatom vagy XAr , $\text{X}(\text{CH}_2)_q\text{COOH}$, $\text{X}(\text{CH}_2)_q\text{CONR}_7\text{SO}_2\text{R}_{11}$ vagy $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ általános képletű csoport; R_4 jelentése hidrogénatom, helyettesített fenilcsoport vagy 1-2 szénatomos alkoxics csoport; és R_5 , R_{10} és P_2 jelentése hidrogénatom.

5. Az 1. igénypont szerinti következő vegyületek:

(+)(1S,2R,3S)-3-(2-karboxi-metoxi-4-metoxi-fenil)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il)-indán-2-karbonsav;

(1RS,2SR,3RS)-3-[2-[(4-karboxi-piridin-3-il)-oxi]-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-dinátriumsó;

(+)(1S,2R,3S)-3-[2-(2-hidroxi-et-1-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-diciklohexil-amin-só;

(1S,2R,3S)-3-[(2,2-dimetil-propanoil-oxi-metoxi-karbonil-metoxi)-4-metoxi-fenil]-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-(prop-1-il-oxi)-indán-2-karbonsav-nátriumsó.

6. Gyógyszerkészítmények, amelyek az 1. vagy az 5. igénypont szerinti vegyületeket vagy farmakológiailag elfogadható sójukat tartalmazzák.

7. Eljárás az 1. vagy 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal j e l l e - m e z v e, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol Z_1 , Z_2 , Z_3 és R_1 jelentése az 1. igénypont szerinti vagy azaz átalakítható csoport, és X jelentése alkilcsoport, alkalmas oldószerben egy (III) általános képletű szerves magnéziumszármazékkal reagáltatunk, ahol R_2 jelentése az 1. igénypont szerinti, a kapott (IV) általános képletű vegyületet redukáljuk, majd kívánt esetben

i) egy hidrogéntől eltérő R_{10} szubsztituenst viszünk be a molekulába konjugát addícióval,

ii) alkilezéssel vagy acilezéssel karboxilcsoporttól eltérő P_1 és P_2 szubsztituenst alakítunk ki, és/vagy

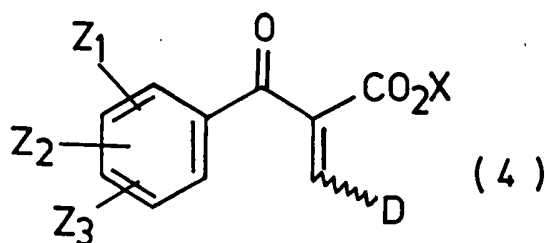
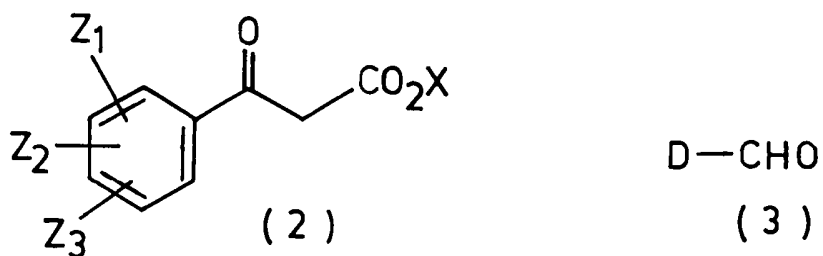
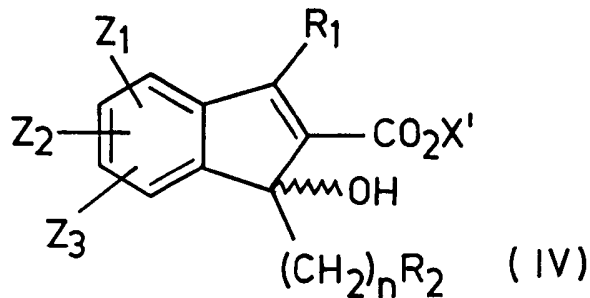
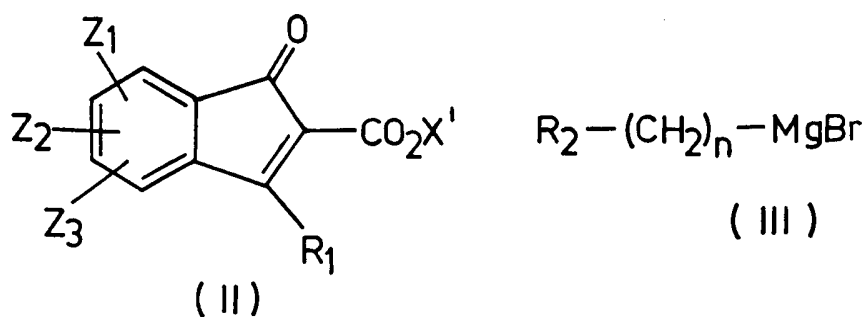
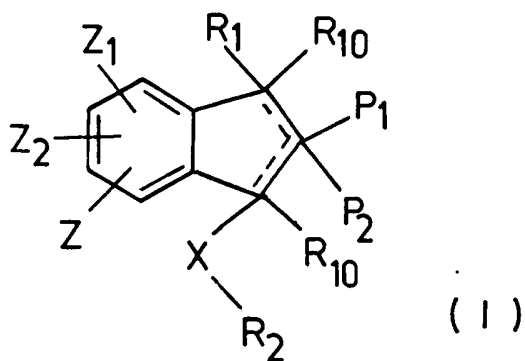
iii) az R_1 , R_2 , Z_1 , Z_2 és Z_3 szubsztituenseket átalakítjuk.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

3 lep 12/12
S. D. Nagy

6. 7



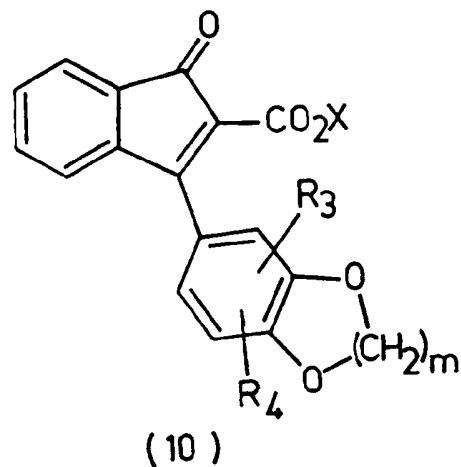
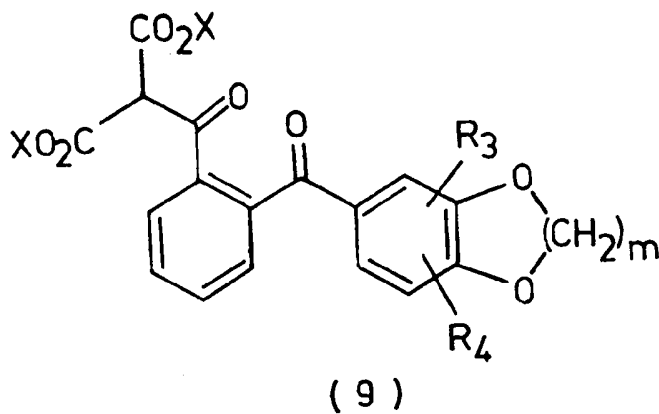
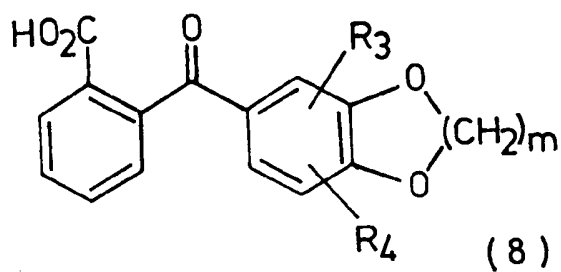
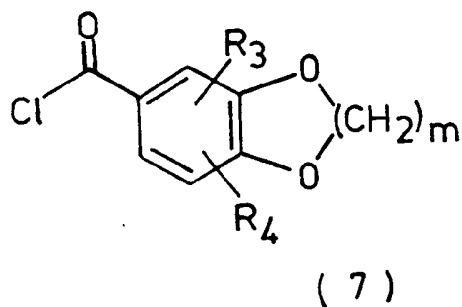
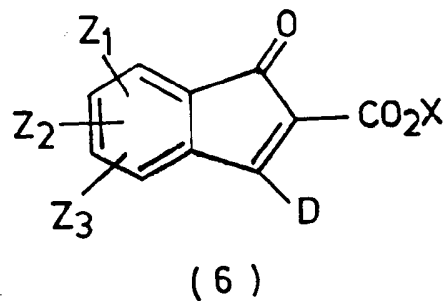
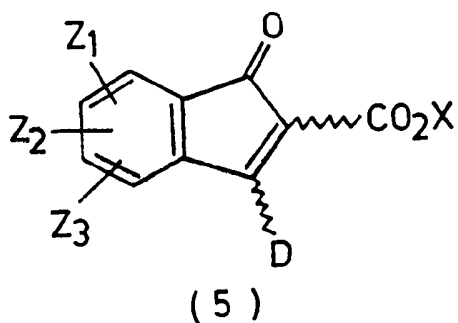
P9501931

Készlet
példi ✓

1095

3/2

P9501931



95 01931

3/3

