

02623

Kiállítás



add ~ L

360/20

Helyettesített alkil-nitrátok felhasználása patológiusan megnövekedett szemnyomás kezelésére

72416

BYK NEDERLAND BV, Zwanenburg, Hollandia

A nemzetközi bejelentés napja: 1994. 03. 12.
Elsőbbsége: 1993. 03. 15. (766/93-9) Svájc
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/00773
A nemzetközi közzététel száma: WO 94/21248

K I V O N A T

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek
(mely képletben

- R1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-\text{CH}_2-\text{R}_8$ vagy $-\text{CH}_2-\text{OCH}_2-\text{R}_8$ csoport, vagy R1 és R2 a CH-csoporttal együtt, amelyhez kapcsolódik, hidroxil- vagy nitril-oxi-csoporttal helyettesített ciklohexil- vagy biciklo[4.4.0]decil-csoportot, vagy a 8-helyzetben R3-O-csoporttal helyettesített 2,6-dioxabiciklo[3.3.0]okt-4-il-csoportot képez;
- R2 jelentése egyenes- vagy elágazólánccú 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely egy aminocsoporttal, R3, R3-O, R4, R4-O, R4-S, R4-NH, R4-CO-O, R4-CO-NH, R5 vagy R6 csoporttal helyettesítve van, vagy R3 és R5 csoporttal helyettesítve van, vagy R4-O és R5 csoporttal helyettesítve van, vagy R4 és R5 csoporttal helyettesítve van; vagy R2 jelentése kívánt esetben R3 csoporttal helyettesített 2-7 szénatomos alkenilcsoport;

- R3 jelentése kívánt esetben R4 vagy R5 csoporttal helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy dibenzo-C₅₋₇-cikloalkanilcsoport; vagy R3 és R1 a CH-csoporttal együtt, amelyhez R1 és R2 kapcsolódik, nitril-oxi-csoporttal helyettesített ciklohexil- vagy biciklo[4.4.0]decil-csoportot, vagy a 8-helyzetben R3-O-csoporttal helyettesített 2,6-dioxabiciklo[3.3.0]okt-4-il-csoportot képez; vagy R3 jelentése R7 és R8 csoporttal helyettesített metilcsoport [-CH/R7/R8];
- R4 jelentése fenilcsoport; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; egy, két vagy három azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, nitrocsoporttal, halogénatommal, nitriloxi-C₁₋₄-alkil-, hidroxil- és/vagy karboxilcsoporttal helyettesített fenilcsoport; naftilcsoport; vagy kívánt esetben halogénatommal helyettesített tienilcsoport;
- R5 jelentése nitriloxi-C₁₋₄-alkil-, hidroxil-C₁₋₄-alkil- vagy nitriloxi-csoport;
- R6 jelentése nitriloxi-C₁₋₄-alkil-tetrametil-fenil-, dibenzo-C₅₋₇-cikloalkanil-, dibenzocikloheptenilcsoport; kívánt esetben halogénatommal helyettesített tioxantenilcsoport, a benzo-részen kívánt esetben nitrocsoporttal helyettesített benzo-C₅₋₇-cikloalkanilcsoport vagy benzil-oxi-csoport;
- R7 jelentése fenilcsoport; egy vagy két azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, nitrocsoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport; piridilcsoport; vagy kívánt esetben halogénatommal helyettesített tienilcsoport; és

R8 jelentése fenilcsoport; egy vagy két azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkilcsoporttal-, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, nitrocsoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport)

és gyógyászati lag alkalmas sóik felhasználása patológiásan megnövekedett belső szemnyomás kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, valamint helyettesített alkilcsoportok

Signature

P 95 02623

Készült
Példán



Képviselő: Dr.TÓTH-URBÁN László ügyvéd, Budapest

Társképviselő: Dr.JALSOVSZKY Györgyné ügyvéd, Budapest

360/20

in eret
**Helyettesített alkil-nitrátok felhasználása patológiusan megnövekedett
szemnyomás kezelésére** *alkalikus gyógyászati készítmények
előállítására*

BYK NEDERLAND BV, Zwanenburg, Hollandia

Feltalálók:

BRON Jan	Giessenburg,
STERK Geert Jan	Utrecht,
TIMMERMAN Hendrik	Voorschooten,
VAN DER WERF Jan Fetze	Amsterdam,
	Hollandia

A nemzetközi bejelentés napja: 1994. 03. 12.

Elsőbbsége: 1993. 03. 15. (766/93-9) Svájc

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/00773

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/21248



A találmány alkalmazási területe

Találmányunk helyettesített alkil-nitrátok új alkalmazására vonatkozik, szemmegbetegedések kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

Ismert műszaki háttér

Az EP-A-0 359 335 sz. európai közrebocsájtási iratban kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésére felhasználható nitrát-észterek kerültek ismertetésre. Nathanson J.A. [Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 260, 956 (1992)] nitro-értágítók (pl. nitroglicerín vagy izoszorbiddinitrát) a szemén történő helyi alkalmazását írta le, a belső szemnyomás csökkentésére.

A találmány leírása

Azt találtuk, hogy az alábbiakban közelebbről ismertetésre kerülő, az EP-A-0 359 335 sz. európai közrebocsájtási iratból ismert vegyületek (patológiásan megnövekedett) belső szemnyomás kezelésére kiválóan alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya (I) általános képletű vegyületek (mely képletben

R1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, -CH₂-R₈ vagy -CH₂-OCH₂-R₈ csoport, vagy R1 és R2 a CH-csoporttal együtt, amelyhez kapcsolódik, hidroxil- vagy nitril-oxi-csoporttal helyettesített ciklohexil- vagy

- biciklo[4.4.0]decil-csoportot, vagy a 8-helyzetben R3-O-csoporttal helyettesített 2,6-dioxabiciklo[3.3.0]okt-4-il-csoportot képez;
- R2 jelentése egyenes- vagy elágazóláncú 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely egy aminocsoporttal, R3, R3-O, R4, R4-O, R4-S, R4-NH, R4-CO-O, R4-CO-NH, R5 vagy R6 csoporttal helyettesítve van, vagy R3 és R5 csoporttal helyettesítve van, vagy R4-O és R5 csoporttal helyettesítve van, vagy R4 és R5 csoporttal helyettesítve van; vagy R2 jelentése kívánt esetben R3 csoporttal helyettesített 2-7 szénatomos alkenilcsoport;
- R3 jelentése kívánt esetben R4 vagy R5 csoporttal helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy dibenzo-C₅₋₇-cikloalkanilcsoport; vagy R3 és R1 a CH-csoporttal együtt, amelyhez R1 és R2 kapcsolódik, nitril-oxi-csoporttal helyettesített ciklohexil- vagy biciklo[4.4.0]decil-csoportot, vagy a 8-helyzetben R3-O-csoporttal helyettesített 2,6-dioxabiciklo[3.3.0]okt-4-il-csoportot képez; vagy R3 jelentése R7 és R8 csoporttal helyettesített metilcsoport [-CH/R7/R8];
- R4 jelentése fenilcsoport; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; egy, két vagy három azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, nitrocsoporttal, halogénatommal, nitriloxi-C₁₋₄-alkil-, hidroxil- és/vagy karboxilcsoporttal helyettesített fenilcsoport; naftilcsoport; vagy kívánt esetben halogénatommal helyettesített tienilcsoport;
- R5 jelentése nitriloxi-C₁₋₄-alkil-, hidroxil-C₁₋₄-alkil- vagy nitriloxi-csoport;

- R6 jelentése nitriloxi-C₁₋₄-alkil-tetrametil-fenil-, dibenzo-C₅₋₇-cikloalkanil-, dibenzocikloheptenilcsoport; kívánt esetben halogénatommal helyettesített tioxantenilcsoport, a benzo-részen kívánt esetben nitrocsoporttal helyettesített benzo-C₅₋₇-cikloalkanilcsoport vagy benzil-oxi-csoport;
- R7 jelentése fenilcsoport; egy vagy két azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, nitrocsoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport; piridilcsoport; vagy kívánt esetben halogénatommal helyettesített tienilcsoport; és
- R8 jelentése fenilcsoport; egy vagy két azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkilcsoporttal-, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, nitrocsoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport)

és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása patológiásan megnövekedett belső szemnyomás kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, azzal a feltétellel, hogy az 1,9-nonándiol-dinitrát és az 1,10-dekándiol-dinitrát nem tartozik az (I) általános képletű vegyületek körébe.

A leírásban használt "1-4 szénatomos alkilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok értendők (pl. butil-, izobutil-, szekunder butil-, terciér butil-, propil-, izopropil-, etilcsoport vagy - előnyösen - metilcsoport).

A 4-helyzetben -ONO₂- csoporttal helyettesített, a CH-csoport bezárásával R1 és R2 által képezett, a 8-helyzetben R3-O-csoporttal helyettesített 2,6-dioxabiciklo[3.3.0]okt-4-ill-csoport további elnevezése: R3 csoporttal helyettesített izoszorbid-mononitrát-csoport.

Az "egyenes- vagy elágazóláncú 1-12 szénatomos alkilcsoport" kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú alkilcsoportokra vonatkozik (pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, pentil-, hexil-, heptil-, 2-etil-2-butyl-propil- vagy dodecilcsoport).

A leírásban használt "2-7 szénatomos alkenilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 2-7 szénatomot tartalmazó alkenilcsoportok értendők (pl. vinil-, allil-, 1-propenil-, 1-butenil-, 2-butenil-, 3-butenil- vagy izopropenilcsoport).

A "3-7 szénatomos cikloalkilcsoport" kifejezés 3-7 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportokra vonatkozik (pl. ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport).

A dibenzo-C₅₋₇-cikloalkanil-csoportok például a dibenzociklopentil-, dibenzociklohexil- és -különösen- a dibenzocikloheptil-csoportot említjük meg.

Az "1-4 szénatomos alkoxicssoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, oxigénatomon keresztül kapcsolódó 1-4 szénatomos alkilcsoportok értendők (előnyösen metoxicssoport).

A "halogénatom" kifejezésen a bróm-, klór- és fluoratom értendő.

A "nitriloxi-C₁₋₄-alkil-csoportok" közül a nitril-oximetil-csoport (-CH₂-O-NO₂-) és a nitriloxi-etil-csoport (-CH₂-CH₂-O-NO₂) előnyös.

A "benzo-C₅₋₇-cikloalkanil-csoport" kifejezés benzociklopentil- (= 1-, 2- vagy 3-indanil-csoport), benzociklohexil- (= 1-, 2-, 3- vagy 4-tetrahidronaftil-csoport) és benzocikloheptilcsoportra vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas sóiként a gyógyszergyártásban használatos, szervetlen és szerves savakkal képezett savaddíciós sók jöhetnek elsősorban tekintetbe. E savaddíciós sók vízoldhatók és vízoldhatatlanok lehetnek. Így pl. az alábbi savakkal képezett sók alkalmazhatók: sósav, hidrogén-bromid, foszforsav, salétromsav, kénsav, ecetsav, citromsav, D-glükonsav, benzoésav, 2-(4-hidroxi-benzoil)-benzoésav, vajsav, szulfoszalicilsav, maleinsav, laurinsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, oxálsav, borkősav, embonsav, sztearinsav, toluolszulfonsav, metánszulfonsav vagy 3-hidroxi-2-naftoesav. A savat - attól függően, hogy egy vagy több-bázisú savról van-e szó, illetve milyen sót kívánunk előállítani - ekvimoláris vagy ettől eltérő molarányban alkalmazhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen a szembetegségek kezelésénél szokásos gyógyászati készítmények alakjában alkalmazhatjuk. A gyógyászati készítményeket oly módon állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületet és/vagy gyógyászatilag alkalmas sóját mint hatóanyagot megfelelő gyógyászati segédanyagokkal összekeverjük és megfelelő gyógyászati készítménnyé alakítjuk. A gyógyászati készítmények pl. emulziók, szuszpenziók, kenőcsök vagy oldatok (pl. szemcseppek) lehetnek. A gyógyászati készítmények hatóanyagtartalma 0,1-99 %.

A gyógyászati készítményekben felhasználandó segédanyagok megválasztása a szakember kötelező tudásához tartozik. A gyógyászati készítmények oldószerrel mellett más segédanyagokat (pl. antioxidánsokat, diszpergáló-, emulgeáló-, tartósí-

tőszereket, oldásközvetítőket vagy behatolást elősegítő anyagokat) is tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselőit az igénypontokban nevezzük meg.

Találmányunk tárgya továbbá az igénypontban megnevezett, az (I) általános képlet alá tartozó új vegyületek.

Az (I) általános képletű vegyületek önmagában ismert módon - pl. az EP-A-0 359 335 sz. európai közrebocsájtási iratban leírtak szerint állíthatók elő. Az (I) általános képletű vegyületek pl. az alábbi módszerekkel állíthatók elő.

1. módszer

Az R2 helyén R4-CO-O- csoporttal helyettesített 1-12 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket (ahol R4 jelentése metilcsoport) a következőképpen állítjuk elő:

10 millimól megfelelő diol etil-acetáttal képezett oldatát 40 millimól ecetsavanhidrid és 20 millimól salétromsav 0-5 °C-ra hűtött elegyéhez adjuk. A diol hozzáadásának befejeződése után a reakcióelegyet 100 millimól nátrium-karbonátot tartalmazó vizes oldatba öntjük. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk.

2. módszer

Az egy vagy több nitroxi-csoport mellett további reakcióképes csoportokat nem tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő alkoholokból, diolokból, triolokból a következőképpen állítjuk elő:

Az alkohol, diol vagy triol etil-acetátos oldatát ecetsavanhidrid és salétromsav elegyéhez adjuk, amely az alkohol, diol vagy triol 1 alifás hidroxilcsoportjára vonatkoztatva 3 ekvivalens ecetsavanhidridet és 3 ekvivalens salétromsavat tartalmaz. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kroamtográfiás úton és/vagy kristályosítással tisztítjuk.

3. módszer

Az R2 helyén R4-CO-NH csoporttal helyettesített 1-12 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket Bodánsky és Bodansky szerint [The Practice of Peptide Synthesis, 107. oldal, Springer-Verlag, Berlin (1984)] pl. a következőképpen állítjuk elő:

10 millimól, R2 helyén aminocsoporttal helyettesített 1-12 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet diklór-metánban oldunk, és 10 millimól R4-COOH általános képletű karbonsav, 10 millimól trietil-amin és 10 millimól klór-hangyasav-etil-észter diklór-metános elegyéhez adjuk. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, és egymásután híg sósavval és vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kromatografálással és/vagy kristályosítással tisztítjuk.

4. módszer

Az R2 helyén aminocsoporttal helyettesített 1-12 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket Berthmann és Ratz szerint [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie 6/2, 357. oldal] pl. a következőképpen állítjuk elő:

Az aminoalkanol salétromsavas sóját $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten vízmentes salétromsavhoz adjuk. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet ötszörös térfogatú dietil-éterbe öntjük. A kiváló csapadékot szűrjük és etanolból átkristályosítjuk.

5. módszer

Az 1. módszer szerint előállított vegyületeket a következőképpen hidrolizálhatjuk hidroxil-alkil-nitrátokká:

10 millimól, az 1. módszer szerint előállított acil-oxi-alkil-nitrát 10 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatát 100 ml 1 n kálium-hidroxid-oldattal $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegítjük. A reakció lefolyását és befejeződését folyamatos vékonyrétegkromatográfiás meghatározással követjük nyomon. A reakcióelegyet bepároljuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk.

6. módszer

Az R1 helyén R4-S csoporttal helyettesített 1-12 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket pl. a következőképpen állíthatjuk elő:

10 millimól R4-SH képletű vegyületet 10 millimól nátrium-hidrid jelenlétében dimetil-formamidban 10 millimól megfelelő bróm-alkil-nitráttal [ezt a vegyületet Wolfrom M.L. és tsai módszerével állítjuk elő: J. Org. Chem. 25, 1079-1082 (1960)] 60 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten reagáltatunk. A reakcióoldat bepárlása után kapott maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk.

7. módszer

A hidroxil-alkil-nitrátokat az 5. módszertől eltérően a megfelelő diolokból közvetlenül a következőképpen állíthatjuk elő:

10 millimól diol etil-acetátos oldatát 15 ml millimól ecetsavanhidrid és 10 millimól salétromsav elegyéhez adjuk. A reakcióelegyet a 2. módszernél leírtak szerint dolgozzuk fel.

Példák

Az alábbi vegyületeket a korábbiakban leírt módszerekkel állítjuk elő:

- 1) 5-Aciloxi-1-pentanol-nitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
 1,24-1,95 ppm, m, 6,0 H (C-(CH₂)₃-C); 2,04 ppm, s, 3,0 H (COCH₃); 4,05 ppm, t, 2,0 H, J=6,1 Hz, 2,0 H (CH₂OCO): 4,42 ppm, t, J=6,2 Hz, 2,0 H (CH₂ONO₂) (1. módszer).

- 2) 1,3-di-(4-Nitro-fenil)-2-propanol-nitrát, op.: 116-121 °C (2. módszer).

- 3) 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-3-nitro-benzocikloheptil-5-etanol-nitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃): 1,40-2,58 ppm, m, 8,1 H (alifás H); 2,67-3,30 ppm, m, 2,9 H (fenil-CH₂+fenil-CH); 4,30-4,70 ppm, m, 1,9 H (CH₂-O); 7,06-7,42 ppm, m, 1,6 H (arom. H); 2,82-8,07 ppm, m, 1,6 H (arom. H) (2. módszer).

- 4) 2-Fenoxi-etanol-nitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃): 4,25 ppm, t, J=4,5 Hz, 2,0 H (Ph-O-CH₂-); 4,8 ppm, t, J=4,5 Hz, 2,0 H (CH₂-ONO₂-); 6,74-7,56 ppm, m, 5,0 H (arom. H) (2. módszer).

- 5) 3-(4-Hidroxi-fenil)-propanol-nitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃): 1,86-2,30 ppm, m, 4,0 H, (C-CH₂(C-ONO₂)); 2,76 ppm, t, J=8,1 Hz, 2,0 H (Ph-CH₂-); 4,44 ppm, t, J=6,3 Hz, 2,0 H; (CH₂-O-); 7,00-8,00 ppm, m, 4,0 H, (arom. H); 10,44 ppm, 1,0 H, (HO) (2. módszer).

- 6) 1,7-Heptándiol-dinitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
 1,27-2,07 ppm, m, 10,0 H (C-(CH₂)₅-C); 4,45 ppm, t, J=6,2 Hz, 4,0 H (2xCH₂ONO₂) (2. módszer).
- 7) 9-Acetoxi-1-nonanol-nitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
 1,24-1,95 ppm, m, 14,0 H (C-(CH₂)₇-C); 2,04 ppm, s, 3,0 H (COCH₃); 4,05 ppm, t, 2,0 H, J=6,1 Hz, 2,0 H (CH₂OCO); 4,42 ppm, t, J=6,2 Hz, 2,0 H (CH₂ONO₂) (1. módszer).
- 8) 2-(3-Metil-fenil)-etanol-nitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
 2,32 ppm, s, 3,0 H (CH₃); 3,04 ppm, t, J=7,2 Hz, 2,0 H, (Ph-CH₂-); 4,60 ppm, t, J=6,3 Hz, 2,0 H (CH₂-O); 6,88-7,30 ppm, m, 4,0 H (arom. H) (2. módszer).
- 9) 1,2-Oktándiol-dinitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
 0,76-2,10 ppm, m, 13,4 H (-(CH₂)₅-CH₃-); 4,30-4,86 ppm, m, 2,0 H (CH₂ONO₂); 5,02-5,42 ppm, m, 1,0 H (CHONO₂) (2. módszer).
- 10) 2-(2-Metil-fenil)-etanol-nitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
 2,32 ppm, s, 2,9 H (CH₃); 3,00 ppm, t, J=7,2 Hz, 1,9 H (fenil-CH₂); 4,58 ppm, t, J=7,2 Hz, 1,9 H (CH₂ONO₂); 6,94-7,28 ppm, t, J=7,2 Hz, 1,9 H (CH₂-ONO₂); 6,94-7,28 ppm, m, 4,0 H (arom. H) (2. módszer).
- 11) 2-(4-Nitro-fenoxi)-etanol-nitrát, op.: 97,0-98,6 °C (2. módszer).

- 12) 3-Benzil-1,5-pentándiol-dinitrát, olaj. NMR-adatok:
 (CDCl₃): 1,50-2,14 ppm, m, 5,5 H (CH₂-CH-CH₂); 2,66 ppm, d,
 J=6,7 Hz, 1,8 H (fenil-CH₂); 4,40 ppm, t, J=6,3 Hz, 3,7 H
 (2xCH₂-O); 7,01-7,41 ppm, m, 5,0 H (arom. H) (2. módszer).
- 13) N-(2-Nitroxi-etil)-benzamid, op.: 71-72 °C (3. módszer).
- 14) 2-Aminoetanol-nitrát, op.: 103 °C (4. módszer).
- 15) 4-Pentén-1-ol-nitrát, olaj, NMR-adatok: (CDCl₃): 1,62-2,32
 ppm, m, 4,1 H (CH₂-CH₂); 4,44 ppm, t, J=6,3 Hz, 1,9 H
 (CH₂ONO₂); 4,92-5,16 ppm, m, 1,9 H, (=CH₂); 5,54-6,02 ppm,
 m, 1,0 H (=H) (2. módszer).
- 16) 1,8-Oktándiol-dinitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
 1,2-1,94 ppm, m, 12,1 H (-(CH₂)₆-); 4,48 ppm, t, J=6,3 Hz,
 4,0 H (2xCH₂ONO₂) (2. módszer).
- 17) 1,6-Hexándiol-mononitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
 1,18-2,00 ppm, m, 8,0 H (C-(CH₂)₄-C); 2,78 ppm, széles jel,
 1,0 H (OH); 3,62 ppm, t, J=6,1 Hz, 2,0 H
 (CH₂-hidroxil); 4,45 ppm, t, J=6,5 Hz, 2,0 H (CH₂-ONO₂)
 (5. módszer).
- 18) 2-(N-Metil-amino)-etanol-nitrát, op.: 74-75 °C
 (4. módszer).
- 19) 1-(4-Nitro-fenoxi)-2,3-propándiol-dinitrát, op.: 128-131 °C
 (2. módszer).

- 20) 1-(2-Nitro-fenoxi)-2,3-propándiol-dinitrát, op.: 91-93 °C
(2. módszer).
- 21) 2-(4-Fluor-fenoxi)-etanol-nitrát, olaj. NMR-adatok:
(CDCl₃): 4,18 ppm, t, 2,0 H, J=3,6 Hz, (fenoxi-CH₂); 4,76
ppm, t, 2,0 H, J=3,6 Hz, (CH₂-ONO₂); 6,56-7,12 ppm, m, 4,0
H (arom. H) (2. módszer).
- 22) 2-(3-Nitro-fenoxi)-etanol-nitrát, olaj. NMR-adatok:
(CDCl₃): 4,34 ppm, t, 2, H, J=5,4 Hz, (fenoxi-CH₂); 4,86
ppm, t, J=5,4 Hz, 2,0 H, (CH₂-ONO₂); 7,14-7,98 ppm, m, 4 H
(arom. H) (2. módszer).
- 23) 2-(4-tercier Butil-fenil)-1,3-propándiol-dinitrát, op.:
38,1-40,9 °C (2. módszer).
- 24) 3-(3,5-Dinitro-4-metoxi-fenoxi)-1,2-propándiol-dinitrát,
op.: 122,4-123,7 °C (2. módszer).
- 25) 2-Fenilmerkaptó-etanol-nitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
3,17 ppm, t, J=7,2 Hz, 2,0 H (SCH₂); 4,52 ppm, t, J=7,2 Hz,
2,0 H, (CH₂)O); 7,06-7,52 ppm, m, 5,3 H (arom. H)
(6. módszer).
- 26) Ciklohexil-metanol-nitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
0,70-2,42 ppm, m, 11 H, (ciklohexil-H); 4,26 ppm, d, J=6,3
Hz, 2 H, (CH₂ONO₂) (2. módszer).

- 27) Cisz-1,2-di-(Hidroxi-metil)-ciklohexán-dinitrát, olaj.
 NMR-adatok: (CDCl₃): 1,12-2,44 ppm, m, 10,0 H, (ciklohexil-H); 4,44 ppm, d, J=7,2 Hz, 4,0 H, (2xCH₂ONO₂) (2. módszer).
- 28) Ciklobutil-metanol-nitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
 1,54-3,02 ppm, m, 7,0 H, (ciklobutil-H); 4,44 ppm, d, J=7,2 Hz, 2,0 H, (CH₂ONO₂) (2. módszer).
- 29) 2-Ciklohexil-etanol-nitrát, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
 0,66-2,00 ppm, m, 13,0 H, (ciklohexil-H); 4,52 ppm, t, J=6,3 Hz, 2,0 H, (CH₂ONO₂) (2. módszer).
- 30) 2-(4-Metoxi-fenoxi)-etanol-nitrát, olaj. NMR-adatok:
 (CDCl₃): 3,76 ppm, s, 3,1 H, (O-CH₃); 4,08-4,34 ppm, m, 2,0 H, (fenoxi-CH₂); 4,66-4,94 ppm, m, 1,9 H, (CH₂-ONO₂); 6,82 ppm, s, 4,0 H, (arom. H) (2. módszer).
- 31) 4-Hidroxi-3-nitro-benzoészter-2-nitroxietil-észter, op.:
 64-65 °C (2. módszer).
- 32) 4-Hidroxi-benzoészter-2-nitroxietil-észter, op.: 88-91 °C
 (további reakciótermékként a 31. példa szerinti vegyület előállításánál keletkezik; kromatográfiás úton izoláltuk).
- 33) Transz-1,2-di-(hidroxi-metil)-ciklohexán-dinitrát, olaj.
 NMR-adatok: (CDCl₃): 0,94-2,20 ppm, m, 10 H, (ciklohexil-H); 4,46 ppm, kétszeres d, 4 H, (2xCH₂ONO₂) (2. módszer).

- 34) 2-Hidroxi-3-metil-benzoészter, olaj.
 NMR-adatok: (CDCl₃): 2,26 ppm, s, 3,0 H, (CH₃); 4,52-4,95 ppm, m, 4,1 H, (CH₂CH₂); 6,70-6,96 ppm, m, 1,0 H (arom. H); 7,25-7,49 ppm, m, 1,0 H (arom. H); 7,61-7,83 ppm, m, 1,0 H (arom. H); 10,80 ppm, s, 1,0 H (OH) (2. módszer).
- 35) 4-Hidroxi-3-metil-5-nitro-benzoészter, op.:
 91-93 °C (2. módszer).
- 36) 2-Hidroxi-5-nitro-benzoészter, op.:
 88,7-89,9 °C (2. módszer).
- 37) 2-Hidroxi-benzoészter, olaj. NMR-adatok:
 (CDCl₃): 4,44-4,98 ppm, m, 4,1 H, (CH₂CH₂); 6,74-7,96 ppm, m, 4,1 H, (arom. H); 10,50 ppm, s, 0,9 H, (OH) (2. módszer).
- 38) 2-Hidroxi-3-nitro-benzoészter, op.:
 77,7-78,2 °C (2. módszer).
- 39) 5-Hidroxi-2-nitro-benzoészter, op.:
 83,1-83,5 °C (2. módszer).
- 40) 3-Hidroxi-benzoészter, olaj. NMR-adatok:
 (CDCl₃): 3,66-4,20 ppm, m, 3,9 H, (CH₂CH₂); 5,56-7,00 ppm, m, 5,1 H, (arom. H OH) (2. módszer).

- 41) 3-Hidroxi-4-nitro-benzoészter, olaj.
 NMR-adatok: (CDCl₃): 3,76-4,14 ppm, m, 3,7 H, (CH₂-CH₂);
 6,14-7,38 ppm, m, 4,3 H, (arom. H OH) (2. módszer).
- 42) Transz-1,4-di-(Hidroxi-metil)-ciklohexán-mononitrát, olaj.
 NMR-adatok: (CDCl₃): 0,82-2,06 ppm, m, 11,0 H, (ciklohexil-
 -H, OH); 3,50 ppm, d, J=5,8 Hz, 2,0 H, (hidroxi-CH₂); 4,30
 ppm, d, J=6,8 Hz, 2,0 H (CH₂ONO₂) (7. módszer).
- 43) Benzoészter, olaj. NMR-adatok: (CDCl₃):
 4,42-4,92 ppm, m, 4,0 H, (2xCH₂); 7,31-7,72 ppm, m, 3,0 H,
 (arom. H); 7,89-8,18 ppm, m, 2,0 H (arom. H) (2. módszer).
- 44) 4-Hidroxi-3-metoxi-5-nitro-benzoészter,
 op.: 94,3-95,4 °C (2. módszer).
- 45) 2,4-Dinitro-N-(2-nitroxi-etil)-anilin, op.: 132,135,9 °C
 (2. módszer).
- 46) 4-(2-Nitroxi-etoxi)-benzoészter, op.: 156,7-157,3 °C (2.
 módszer).
- 47) 3-(2-Nitroxi-etoxi)-benzoészter, op.: 106,3-106,6 °C (2.
 módszer).
- 48) 2-(2-Nitroxi-etoxi)-benzoészter, op.: 36,6-37,7 °C (2.
 módszer).

Szabadalmi igénypontok

1) (I) általános képletű vegyületek

(mely képletben

- R1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, -CH₂-R₈ vagy -CH₂-OCH₂-R₈ csoport, vagy R1 és R2 a CH-csoporttal együtt, amelyhez kapcsolódik, hidroxil- vagy nitril-oxi-csoporttal helyettesített ciklohexil- vagy biciklo[4.4.0]decil-csoportot, vagy a 8-helyzetben R₃-O-csoporttal helyettesített 2,6-dioxabiciklo[3.3.0]okt-4-il-csoportot képez;
- R2 jelentése egyenes- vagy elágazólánccú 1-12 szénatomos alkilcsoport, amely egy aminocsoporttal, R₃, R₃-O, R₄, R₄-O, R₄-S, R₄-NH, R₄-CO-O, R₄-CO-NH, R₅ vagy R₆ csoporttal helyettesítve van, vagy R₃ és R₅ csoporttal helyettesítve van, vagy R₄-O és R₅ csoporttal helyettesítve van, vagy R₄ és R₅ csoporttal helyettesítve van; vagy R2 jelentése kívánt esetben R₃ csoporttal helyettesített 2-7 szénatomos alkenilcsoport;
- R3 jelentése kívánt esetben R₄ vagy R₅ csoporttal helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy dibenzo-C₅₋₇-cikloalkanilcsoport; vagy R₃ és R₁ a CH-csoporttal együtt, amelyhez R₁ és R₂ kapcsolódik, nitril-oxi-csoporttal helyettesített ciklohexil- vagy biciklo[4.4.0]decil-csoportot, vagy a 8-helyzetben R₃-O-csoporttal helyettesített 2,6-dioxabiciklo[3.3.0]okt-4-il-csoportot képez; vagy R₃ jelentése R₇ és R₈ csoporttal helyettesített metilcsoport [-CH/R₇/R₈];

- R4 jelentése fenilcsoport; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; egy, két vagy három azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, nitrocsoporttal, halogénatommal, nitriloxi-C₁₋₄-alkil-, hidroxil- és/vagy karboxilcsoporttal helyettesített fenilcsoport; naftilcsoport; vagy kívánt esetben halogénatommal helyettesített tienilcsoport;
- R5 jelentése nitriloxi-C₁₋₄-alkil-, hidroxil-C₁₋₄-alkil- vagy nitriloxi-csoport;
- R6 jelentése nitriloxi-C₁₋₄-alkil-tetrametil-fenil-, dibenzo-C₅₋₇-cikloalkanil-, dibenzocikloheptenilcsoport; kívánt esetben halogénatommal helyettesített tioxantenilcsoport, a benzo-részen kívánt esetben nitrocsoporttal helyettesített benzo-C₅₋₇-cikloalkanilcsoport vagy benzil-oxi-csoport;
- R7 jelentése fenilcsoport; egy vagy két azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, nitrocsoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport; piridilcsoport; vagy kívánt esetben halogénatommal helyettesített tienilcsoport; és
- R8 jelentése fenilcsoport; egy vagy két azonos vagy különböző 1-4 szénatomos alkilcsoporttal-, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, nitrocsoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport)

és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása patológiásan megnövekedett belső szemnyomás kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, patológiásan megnövekedett belső szemnyomás kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e,

hogy valamely alábbi (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk:

- 2-fenil-etanol-nitrát;
- 3-fenil-1-propanol-nitrát;
- 4-fenil-1-butanol-nitrát;
- 2-(4-metil-fenil)-etanol-nitrát;
- 2-(2-nitro-fenil)-etanol-nitrát;
- 3-(4-metoxi-fenil)-1-propanol-nitrát;
- 2-fenil-2-metil-1-propanol-nitrát;
- 2-(4-klór-fenil)-2-metil-1-propanol-nitrát;
- 2-(1-naftil)-etanol-nitrát;
- 2-(2-naftil)-1,3-propándiol-dinitrát;
- 1,4-bisz-(2-nitroxi-etil)-benzol;
- 1,4-bisz(2-nitroxi-etil)-2,3,5,6-tetrametil-benzol;
- 2,2-difenil-1-etanol-nitrát;
- 3,3-difenil-1-propanol-nitrát;
- 1,1-difenil-2-propanol-nitrát;
- 4,4-di-(4-fluor-fenil)-2-butanol-nitrát;
- 2-(5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5-il)-etanol-nitrát;
- 2-(2-klór-tioxantén-10-il)-etanol-nitrát;
- 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5-il-metanol-nitrát;
- 2-difenilmetil-1,3-propándiol-dinitrát;
- 3-fenil-3-(4-piridil)-1-propanol-nitrát-4-metilbenzolszulfonát;
- 2-(3-tienil)-etanol-nitrát;
- 1,3-difenil-2-propanol-nitrát;
- 1,3-dibenziloxi-2-propanol-nitrát;
- 2-difenilmetoxi-etanol-nitrát;
- 2-[α -(4-klór-fenil)-4-tercier butil-benziloxi]-etanol-nitrát;

2-[α -(4-klór-fenil)-4-tercier butil-benzil]-1,4,3,6-dianhidro-
-glucit-nitrát;
2-difenilmetil-1,4;3,6-dianhidro-glucit-nitrát;
2-[4-klór- α -(2-klór-5-tienil-benzil)]-1,4;3,6-dianhidroglucit-
-nitrát;
2-(2-tienil)-etanol-nitrát;
1-fenil-1-nitroximetil-ciklopropán;
3-fenoxi-1,2-propándiol-dinitrát;
6-acetiloxi-1-hexanol-nitrát;
1,6-dihidroxi-biciklo[4.4.0]decil-nitrát;
1,4-ciklohexándiol-dinitrát;
1,4-di-(hidroxi-metil)-ciklohexán-dinitrát;
1,2-ciklohexándiol-diol-dinitrát;
1,5-pentándiol-dinitrát;
1,3-ciklohexándiol-dinitrát;
2-hidroxi-1-ciklohexanol-nitrát;
2-etil-2-n-butyl-1,3-propándiol-dinitrát;
1,12-dodekándiol-dinitrát és
1,6-hexándiol-dinitrát.

3. 1,4-di-(hidroxi-metil)-ciklohexán-dinitrát vagy gyó-
gyászatilag alkalmas sói felhasználása patológiásan megnöveke-
dett belső szemnyomás kezelésére alkalmas gyógyászati készít-
mények előállítására.

4. Az alábbi vegyületek:

5-aciloxi-1-pentanol-nitrát;
1,3-di-(4-nitro-fenil)-2-propanol-nitrát;
6,7,8,9-tetrahidro-5H-3-nitro-benzocikloheptil-5-etanol-nitrát;
2-fenoxi-etanol-nitrát;
3-(4-hidroxi-fenil)-propanol-nitrát;

1,7-heptándiol-dinitrát;
 9-acetoxi-1-nonanol-nitrát;
 2-(3-metil-fenil)-etanol-nitrát;
 1,2-oktándiol-dinitrát;
 2-(2-metil-fenil)-etanol-nitrát;
 2-(4-nitro-fenoxi)-etanol-nitrát;
 3-benzil-1,5-pentándiol-dinitrát;
 N-(2-nitroxi-etil)-benzamid;
 2-aminoetanol-nitrát;
 4-pentén-1-ol-nitrát;
 1,8-oktándiol-dinitrát;
 1,6-hexándiol-mononitrát;
 2-(N-metil-amino)-etanol-nitrát;
 1-(4-nitro-fenoxi)-2,3-propándiol-dinitrát;
 1-(2-nitro-fenoxi)-2,3-propándiol-dinitrát;
 2-(4-fluor-fenoxi)-etanol-nitrát;
 2-(3-nitro-fenoxi)-etanol-nitrát;
 2-(4-tercier butil-fenil)-1,3-propándiol-dinitrát;
 3-(3,5-dinitro-4-metoxi-fenoxi)-1,2-propándiol-dinitrát;
 2-fenilmerkaptó-etanol-nitrát;
 ciklohexil-metanol-nitrát;
 cisz-1,2-di-(Hidroxi-metil)-ciklohexán-dinitrát;
 ciklobutil-metanol-nitrát;
 2-ciklohexil-etanol-nitrát;
 2-(4-metoxi-fenoxi)-etanol-nitrát;
 4-hidroxi-3-nitro-benzoészter-2-nitroxi-etil-észter;
 4-hidroxi-benzoészter-2-nitroxi-etil-észter;
 transz-1,2-di-(hidroxi-metil)-ciklohexán-dinitrát;
 2-hidroxi-3-metil-benzoészter-2-nitroxi-etil-észter;



4-hidroxi-3-metil-5-nitro-benzoosav-2-nitroxietil-észter;
2-hidroxi-5-nitro-benzoosav-2-nitroxietil-észter;
2-hidroxi-benzoosav-2-nitroxietil-észter;
2-hidroxi-3-nitro-benzoosav-2-nitroxietil-észter;
5-hidroxi-2-nitro-benzoosav-2-nitroxietil-észter;
3-hidroxi-benzoosav-2-nitroxietil-észter;
3-hidroxi-4-nitro-benzoosav-2-nitroxietil-észter;
transz-1,4-di-(Hidroxi-metil)-ciklohexán-mononitrát;
benzoosav-2-nitroxietil-észter;
4-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-benzoosav-2-nitroxietil-észter;
2,4-dinitro-N-(2-nitroxi-etil)-anilin;
4-(2-nitroxi-etoxi)-benzoosav;
3-(2-nitroxi-etoxi)-benzoosav;
2-(2-nitroxi-etoxi)-benzoosav;
vagy e vegyületek sói.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Dr. Tóth-Urbán László
1093 Budapest, Közraktár u. 24. I. 11/a
Adószám: 41462056-2-21
OTP számlaszám: 218-92055
14541-5

Dr. Tóth-Urbán László

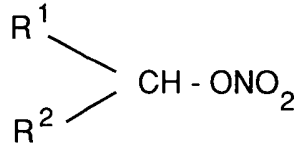
P 95. 02623

Közzététel
pályázat

33700

72416

1/1



(1)

360 / 20

Dr. Tóth-Urbán László
Tóth-Urbán
1093 Budapest, Közraktár u. 24. / 1124
Adószám: 41462056-2-21
OTP számlaszám: 218-98055
14541-5