

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

195800

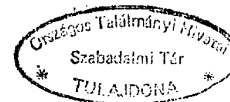
Bejelentés napja: (22) 1984.09.28. (21) (3690/84)

Elsőbbsége: (33) GB (32) 1983.10.13.
(31) (8327403)

Közzététel napja: (41) (42) 1986.02.28.

Megjelent: (45) 1989.03.15.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO,
C 07 D 333/80,
A 61 K 31/38



Feltalálók: (72)
dr. Bollinger Pietro, Boltmingen, CH

Szabadalmas: (73)
Sandoz Ag., Bazel, CH

(54) ELJÁRÁS 4H-BENZO[4,5]CIKLOPENTA[1,2-b]TIOFÉN- -SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

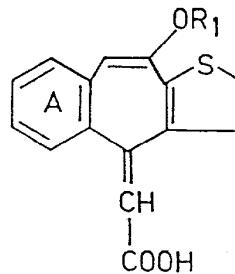
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű [4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)tiofen-4-ilidén]-ecetsav-származékok előállítására. Az (I) képletben

R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és az

A gyűrű adott esetben halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált.

A találmány szerinti vegyületek gyulladáscsökkentő, lázcsökkentő és fájdalomcsillapító hatást mutatnak.



A találmány tárgya eljárás új, farmakológiai sajátosságokkal rendelkező 4H-benzo-[4,5]ciklohepta[1,2-b]-tiofén-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. E vegyületek gyulladáscsökkentő, láz- és fájdalomcsillapító hatásúak.

A 0 035 903 és a 0 115 690 számú európai közrebecsátási iratok, továbbá a 4 376 124 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás bizonyos α -[5H-dibenzo-(a,d)ciklohepten-5-ilidén]-karbonsavakra vonatkoznak, és közlik, hogy ezek az anyagok gyulladáscsökkentő, valamint az immunrendszer szabályzó hatásokat mutatnak. Az Acta Cryst. 37, 279 (1981) közleményben és a 497 898 számú spanyol szabadalmi leírásban ismertetik a [9,10-dihidro-4H-benzociklohepta(1,2-b)tiofen-4-ilidén]-ecetsavat, és közlik, hogy ez a vegyület a központi idegrendszerre ható tetraciklusos vegyületek szintézise során közbelső terméként alkalmazható.

Közelebbről a találmány tárgya eljárás a 10-es helyzetben 1-4 szénatomos alkoxi-csoportot tartalmazó α -[4H-benzo(4,5)ciklohepta-(1,2-b)tiofen-4-ilidén]-karbonsavak (a továbbiakban: „találmány szerinti vegyületek”) előállítására. E vegyületek újak, és olyan gyűrűrendszert tartalmaznak, amely szerkezeti szempontból távol áll a fentebb idézett irodalomban leírt vegyületektől. Úgy találtuk, hogy e vegyületek különösen előnyös gyulladáscsökkentő, láz- és fájdalomcsillapító hatást mutatnak. Ezt az alábbiakban részletesen leírjuk.

Úgy találtuk továbbá, hogy a találmány szerinti vegyületek - más, ismert gyulladáscsökkentő hatóanyagokkal összehasonlítva - ritkábban idéznek elő nem-kívánatos mellékhatást, és különösen fekélyképző (ulcerogén) mellékhatások csekélyebb.

Nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek 4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)tiofén gyűrűrendszere - az alábbiakban meghatározott, 4-es és 10-es helyzetben kapcsolódó szubsztituenseken kívül - további szubsztituenseket is viselhet; ilyen további szubsztituensek elsősorban a benzol- és/vagy tiofén-gyűrűhöz kapcsolódhatnak. Így - a 4-es és 10-es helyzetben kapcsolódó szubsztituenseken kívül - a 4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)tiofén gyűrűrendszer például lehet szubsztituátlan vagy szubsztituált, a benzolgyűrűben halogénatommal - így klóratommal - vagy hidroxilcsoporttal monoszubsztituált.

Közelebbről a találmány különösen az olyan (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására vonatkozik, amelyekben

R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és az

A gyűrű adott esetben halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált.

Az R_1 szubsztituens helyén álló alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú lehet, előnyösen metilcsoport. Az A gyűrű elő-

nyösen nem szubsztituált, vagy szubsztituensként egy hidroxil- vagy egy halogénatomot (például egy klóratomot) visel. A legelőnyösebb esetben az A gyűrűhöz nem kapcsolódik szubsztituens.

A találmány szerinti vegyületek mind *cisz*-, mind *transz*-izomerek, azaz Z és E izomerek lehetnek. A találmány mind a *cisz*-, mind a *transz*-izomerekre, mind ezek keverékeire vonatkozik. A leírásban és az igényponthban a *cisz* (Z) és a *transz* (E) megjelölést az általánosan elfogadott (konvencionális) CIP nomenklátúra meghatározása szerint használjuk [Angew. Chem. 94, 614 (1982), valamint a fentebb idézett helyek]. Így a találmány szerinti *cisz*-izomerek szerkezetét az (I'') általános képlet, a találmány szerinti *transz*-izomerek szerkezetét az (I''') általános képlet ábrázolja. Általában a *cisz*- (azaz Z) izomerek az előnyösek. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek előnyös esetben túlnyomórészt a *cisz*-alakot tartalmazzák, legelőnyösebben tiszta vagy lényegében tiszta *cisz*-izomerek.

A találmány szerinti vegyületek *cisz*- és *transz*-izomerjeit ismert eljárással kaphatjuk, például úgy, hogy a *cisz*-*transz*-izomer-elegyekből a tiszta izomereket elkülönítjük. Erre vonatkozó módszert adunk meg a 2. példában.

A találmány szerinti vegyületeket Z/E izomerelegyként vagy tiszta, illetve lényegileg tiszta Z-izomer alakjában úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - ahol R_2 jelentése C_{1-4} alkilcsoport, míg R_1 és A jelentése a fenti -, amely Z/E izomerelegy tiszta, illetve lényegileg tiszta Z-izomer alakjában van jelen, hidrolizálunk, és adott esetben tiszta vagy lényegileg tiszta Z-izomer alakú (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából - ahol R_1 és A jelentése a tárgyi körben megadott meghatározás szerinti - a Z-izomert elkülönítjük a Z/E izomerelegytől, és az így kapott (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük.

Az eljárást a szokásos módon kivitelezhetjük, például bármilyen eljárással, amellyel az észterek hidrolizálhatók, így lúgos hidrolízissel, például alkálifém-hidroxid jelenlétében 20 °C-tól a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérséklettartományban, valamilyen közömbös oldó- vagy hígítószerben, például etanolban. Az eljárás kiinduló anyagaiként alkalmazott (II) általános képletű alkil-észterek például úgy állíthatók elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületet - a képletben R_1 jelentése az (I) általános képletnél megadottal megegyező - egy (IV) általános képletű vegyülettel - a képletben R_2 és R_4 jelentése alkilcsoport - valamilyen bázis - így száraz nátrium-hidrid - jelenlétében reagáltatunk. Ennek során közbelső terméként a (IV) képletű vegyületnek megfelelő ilid-származék képződik. E reakciót célszerűen valamilyen közömbös oldó- vagy hígítószer-

ben - például dimetil-szulfoxidban - közömbös gázatmoszférában, például 50 °C és 120 °C közötti hőmérséklettartományban játszhatjuk le. Könnyen belátható, hogy a kiindulóanyagként alkalmazott (alkoxi-karbonil-metilén)-foszfónát-származék (alkoxi-karbonil)-része adja a (II) általános képletű vegyület észter-egységét. Ennek megfelelően kiindulóanyagokként olyan (alkoxi-karbonil-metilén)-foszfónát-származékokat alkalmazunk, ahol az (alkoxi-karbonil)-rész a (II) általános képletű termék észtercsoportjának megfelelő. Az e célra alkalmas kiinduló anyagok - például a (III) általános képletű vegyületek - ismertek [lásd például: Helv. Chim. Acta 59, 66 (1976); valamint a 2 625 642 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratot], vagy ismert vegyületek előállításához hasonló módszerrel elkészíthetők.

A (IV) általános képletű vegyületek előállítási módját a Zh. Obsh. Kim. [37, 1330-1332 (1967)] ismerteti.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

[10-Metoxi-4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)tiopen-4-ilidén]-ecetsav előállítása

200 g [10-metoxi-4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)tiopen-4-ilidén]-ecetsav etil-észter 0,6 liter etanollal készült oldatához 60 g (1,5 mól) nátrium-hidroxid 300 ml vízzel készült oldatát adjuk, és utána az elegyet 18 órán át 90 °C hőmérsékleten visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Ezután a reakcióelegyet forgóbepárló készülékben a harmadrészére bepároljuk, a maradékot körülbelül 5 liter víz és 1 kg jég elegyével összekeverjük, s utána 2 ízben, egyenként 2 liter dietil-éterrel extraháljuk. A szerves kivonatot 1 liter 1 n nátronlúgoldattal ismételtelen extraháljuk, az egyesített vizes fázisokat 2 liter etil-acetáttal keverjük, és a keverék pH-értékét híg sósavval, keverés közben körülbelül 1-re állítjuk. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, és 4 ízben, egyenként 1 liter etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, két ízben telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és bepároljuk. Így a cím szerinti vegyületet a Z és E izomerek keverékeként kapjuk. Kitermelés: 94%; op.: 163-167°C.

A kiindulási anyagot az alábbi módon állítjuk elő:

[10-Metoxi-4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)tiopen-4-ilidén]-ecetsav etil-észter előállítása

a) 21,6 g frissen szárított nátrium-hidridet 0,9 liter dimetil-szulfoxidban szusz-

pendálunk, és körülbelül 1 óra alatt, enyhénütés közben, 25-30 °C hőmérsékleten 200 g (etoxi-karbonil-metilén)-dietyl-foszfónátot csepegtetünk hozzá. Az elegyet 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük, s utána egyszerre hozzáadjuk 121 g 10-metoxi-4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)tiopen-4-on 0,9 liter meleg dimetil-formamiddal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet mintegy 17 órán át körülbelül 95 °C hőmérsékleten argonatmoszférában keverjük, majd 2 liter etil-acetáttal felülrétegezzük 7 liter víz, 3 kg jég és 50 ml tömény sósav keverékébe öntjük keverés közben. A szerves fázist elkülönítjük, és a vizes fázist 3 ízben egyenként 2 liter, utána 3 ízben egyenként 1 liter etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és előbb 3 ízben egyenként 2 liter vízzel, majd 3 ízben 2 liter telített konyhasóoldattal mossuk, utána vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszívattal szűrjük, és forgóbepárló készüléken bepároljuk. Így a cím szerinti terméket a Z és E izomerek keverékeként kapjuk, op.: 91-93 °C.

2. példa

[10-Metoxi-4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)tiopen-4-ilidén]-ecetsav cisz- és transz-izomerjének előállítása

a¹) Az 1. példában kapott izomer keveréket 1 liter forró 95%-os etanolban oldjuk, ez oldatot az alábbi a²) példában kapott tiszta Z izomer kristályaival beoltjuk, s utána az oldatot lassan, keverés közben lehűlni hagyjuk. Az elegyet 20 órán át állni hagyjuk, utána a sárga színű kristálytömeget leszűrjük és nagyon alaposan leszívattal. Etanolból való átkristályosítás után kapjuk a tiszta (Z)-[10-metoxi-4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)tiopen-4-ilidén]-ecetsavat, op.: 184-187 °C.

a²) Az egyes E és Z izomer termékeket a megfelelő E és Z izomer metil-észterből az alábbi módon kapjuk:

A [10-metoxi-4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)tiopen-4-ilidén]sav metil-észter E és Z izomerjét külön-külön úgy hidrolizáljuk, hogy 1 mól észterre számítva 1 liter etanolban oldjuk, 1 mól észterre számítva 1,5 mól nátrium-hidroxidot adunk az oldathoz, és az így kapott oldatot 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután vákuumban egyharmad térfogatra bepároljuk, és a maradékot 1 mólra számítva 1 kg jégre öntjük. A vizes fázis pH-értékét sósav hozzáadásával 1-re állítjuk, s utána 1 mólra számítva 2 liter etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és utána vákuumban bepároljuk. Így a cím szerinti termék E, illetve Z izomerjéhez jutunk.

A Z izomer olvadáspontja 184-187 °C;
kitermelés: 90%;
az E izomer olvadáspontja 168-171 °C;
kitermelés: 92%.

A kiindulási Z és E izomereket az izomer keverékből kromatográfiásan választjuk a komponenseire úgy, hogy 60 H (Merck) szilikagél (részecskeátmérője 15 μm) és eluálószerként 98,5% toluolt és 1,5% dimetoxi-etánt tartalmazó elegyet alkalmazunk.

A Z izomer az E izomernél gyorsabban vándorol, és az eluátumban előbb jelenik meg.

A Z izomer olvadáspontja: 124-125 °C;
az E izomer olvadáspontja: 116-117 °C.

A 2. példában leírthoz hasonló módon állítottuk elő az alábbi vegyületeket:

3. példa

(Z)-[7-Klór-10-metoxi-4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)-tiofen-4-ilidén]-ecetsav; op.: 188-189 °C.

4. példa

(E) -[7-Klór-10-metoxi-4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)-tiofen-4-ilidén]-ecetsav; op.: 184-187 °C.

5. példa

(Z)-[6-Hidroxi-10-metoxi-4H-benzo(4,5)-ciklohepta(1,2-b)tiofen-4-ilidén]-ecetsav; tömegspektrometriás úton mért molekulatömege 300.

¹H-NMR (360 MHz) CDCl₃-ban:
H-C_s, széles szingulett, δ = 6,99;
H-C_s, s, δ = 6,10;
HO-CO-CH =, s, δ = 5,96.

6. példa

(E)-[6-Hidroxi-10-metoxi-4H-benzo(4,5)-ciklohepta(1,2-b)tiofen-4-ilidén]-ecetsav; tömegspektrometriás úton mért molekulatömege 300.

¹H-NMR (360 MHz) CDCl₃-ban:
H-C_s, széles szingulett, δ = 6,92;
H-C_s, s, δ = 6,13;
HO-CO-CH =, s, δ = 5,92.
(A fentiekben δ ppm-értéket jelent; s jelentése szingulett.)

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatással rendelkeznek, s így gyógyszerként való alkalmazásuk indokolt.

A találmány szerinti vegyületek különösen gyulladáscsökkentő hatást mutatnak. E hatás kimutatható:

A) patkányon adjuváns arthritis vizsgálati módszerrel [Pearson és Wood, Arthr. Rheum. 2, 440 (1959)]. A patkányon előidézett és kifejlődött arthritis-szel szemben a találmány szerinti - például az (I) képletű vegyületek - napi 5-30 mg/testsúly-kg adagban hatásosak.

A találmány szerinti vegyületek továbbá lázcsökkentő hatást mutatnak. E hatás kimutatható:

3) patkányon élesztővel előidézett láz vizsgálatával. E kísérlet során 130-180 g testsúlyú him Sprague-Dawley patkányokat éjszakán át éheztetünk, s a következő reggelen testhőmérsékletüket egy teletermométer műszerhez kapcsolt, az állatok végelébe helyezett termisztor segítségével megmérjük. Ezután az állatoknak 1 ml/100 testsúly-g mennyiségben szubkután befecskendezéssel száraz Baker-élesztőből fiziológiás konyhasó-oldattal készült 15%-os szuszpenziót adagolunk. Két órával később az állatok testhőmérsékletét megmérjük, és ezt az értéket vesszük kezdeti hőmérsékletnek. Az élesztő-szuszenzió befecskendezése után 6 órával az állatoknak orálisan adagoljuk a vizsgálandó anyagot 0,5%-os tragakant-oldattal készült szuszpenzió formájában; a kontrollállatoknak ugyanakkor csak 0,5%-os tragakant-oldatot adagolunk. További 2 óra eltelte után az állatok testhőmérsékletét ismét megmérjük.

Minden egyes patkány hőmérsékletének emelkedését kiszámítjuk, és a kontrollcsoportban meghatározott átlagos növekedés százalékában fejezzük ki (körülbelül 2,3 °C normális hőmérséklet fölött). Az ED₅₀ érték - amelyet regressziós analízis segítségével értékelünk ki - az a dózis, amelynek adagolásakor a végbélben mért hőmérsékletnövekedés a kontrollcsoportban mért hőmérsékletnövekedés 50%-a

E vizsgálat során a találmány szerinti - például az (I) általános képletű - vegyületek 15-60 mg/testsúly-kg adagban hatásosak.

A találmány szerinti vegyületek továbbá fájdalomcsillapító hatást mutatnak. E hatás kimutatható:

C) patkányon az arthritis-okozta fájdalom vizsgálatával. E kísérlet során 110-120 g testsúlyú him OFA patkányokat 0,1 ml parafinolajos Mycobacterium butyricum szuszpenzióval kezelünk úgy, hogy a szuszpenziót az állatok faroktövének a bőrébe fecskendezzük (a szuszpenzió koncentrációja: 0,6 mg Mycobact./0,1 ml olaj). E kezelés után körülbelül 12 nappal az állatok hátsó talpán erős arthritis fejlődik ki. A vizsgálandó anyag beadása előtt 30 perccel ellenőrző mérést végzünk úgy, hogy az állatnak a jobb vagy bal hátsó talpához közel eső lábizületét addig hajlítjuk, amíg az állat fájdalomérzése miatt hangot ad. E méréshez Statham-féle transzducert alkalmazunk. Azokat a patkányokat, amelyek nem adnak hangot, a kísérletből kizárjuk. Ezt követően orálisan beadagoljuk a

vizsgálható anyagot, és 1, 3, valamint 5 órával utána az állat lábízületének a hajlítását megismételjük. Feljegyezzük azt a nyomást, amelynek alkalmazása mellett az állat hangot ad; minden egyes patkány és minden egyes időpont esetében három mérés átlagát vesszük figyelembe. A fájdalommal szemben védetteknek tekintjük azokat az állatokat, amelyek esetében a hangadás küszöbértéke a kontrollokon mért értékhez képest megkettőszereződik. Minden egyes, a kezelést követő időpontra kiértékelt ED₅₀ érték (a kiértékelést probitos módszerrel végezzük) azt az adagot jelenti, amelynek alkalmazása után az állatok 50%-a védetté válik. A találmány szerinti - például az (I) általános képletű vegyületek - e vizsgálat során 3,2-100 mg/testsúly-kg adagban hatásosak.

Gyulladáscsökkentő hatásuk alapján indokolt a találmány szerinti vegyületek - például az (I) általános képletű vegyületek és azok gyógyászati szempontból alkalmas sói, valamint fiziológiai körülmények között hidrolizálásra hajlamos és fiziológiai szempontból elfogadható észterek alkalmazása gyulladások - például ízületi gyulladás és reumás megbetegedések, így a folyamatosan rosszabbodó, krónikus sokizületi gyulladás (polyarthritisa chronica progrediens), valamint egyéb krónikus gyulladásos állapotok kezelésére, ha az arthritis elleni kezelés indokolt.

Lázcsökkentő hatásuk alapján indokolt a fenti vegyületek alkalmazása a láz megfékezésére vagy csökkentésére, például lázzal járó fertőzések megbetegedések vagy más olyan, kóros állapotok esetén, ahol kiegészítő lázcsökkentő terápia indokolt.

Fájdalomcsillapító hatásuk alapján indokolt a fenti vegyületek alkalmazása fájdalomcsillapító szerekként, különösen a gyulladásos állapotokkal járó fájdalom enyhítésére.

A fenti alkalmazási területek céljára szükséges adagok természetesen változnak az adagolás módjától, a kezelésre szoruló egyén állapotától és a kívánt terápiás hatástól függően. A javasolt napi adag gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatás elérése céljából körülbelül 350 mg-tól körülbelül 2,0 g-ig, lázcsökkentő hatás elérése céljából körülbelül 1,0 g-tól körülbelül 4,0-ig terjed, amelyet célszerűen egyszerre, vagy napi 2-4 részre elosztva, vagy késleltetett felszabadítást biztosító (retard) formában adagolunk. Ha a cél a gyulladás- és fájdalomcsillapító hatás, akkor az orális adagolás céljára alkalmas adagolási formák hatóanyagtartalma körülbelül 80 mg-tól körülbelül 1,0 g-ig terjed. Ha a cél a lázcsökkentő hatás, akkor az orális adagolás céljára alkalmas forma hatóanyagtartalma körülbelül 250 mg-tól körülbelül 2,0 g-ig terjed. Az orális adagolás céljára alkalmazott gyógyszerforma a hatóanyagot szilárd vagy folyékony, gyógyászati szempontból elfogadható hígító- vagy vivőanyaggal összekeverve tartalmazza.

A fentebb említett alkalmazási területekkel kapcsolatban különösen hangsúlyozzuk, hogy a találmány szerinti - például az (I) általános képletű - vegyületek az ismert nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyagokkal összehasonlítva meglepő módon lényegesen kevesebb mellékhatást idéznek elő, különösen fekélyt előidéző (ulcerogén) hatásuk csekélyebb.

Mindezek alapján a találmány olyan gyógyszerkészítmény előállítását teszi lehetővé, amely hatóanyagként egy 10-es helyzetben 1-4 szénatomos alkoxi-csoportot tartalmazó α -[4H-benzo(4,5)ciklohepta(1,2-b)tiopen-4-ilidén]-karbonsavat - például egy (I) általános képletű vegyületet - gyógyászati szempontból alkalmas hígító- és segédanyagokkal összekeverve tartalmazza.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek - ahol

R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és az

A gyűrű adott esetben halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált -

Z/E izomerelegyeinek vagy a Z izomernek az előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet - ahol R₂ jelentése C₁₋₄ alkilcsoport, míg R₁ és A jelentése a fenti -, amely Z/E izomerelegy alakjában van jelen, hidrolizálunk; és kivánt esetben Z-izomer alakú (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából - ahol R₁ és A jelentése a tárgyi körben megadott meghatározás szerinti - a Z-izomert elkülönítjük a Z/E izomerelegytől,

és az így kapott (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük.

(Elsőbbsége: 1984. 09. 28.)

2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek - ahol

R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és az

A gyűrű szubsztituátlan -

Z/E izomerelegyeinek vagy a Z izomernek az előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet - ahol

R₂ jelentése C₁₋₄ alkilcsoport, míg R₁ és A jelentése a fenti -, amely Z/E izomerelegy alakjában van jelen, hidrolizálunk; és kivánt esetben Z-izomer alakú (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából - ahol R₁ és A jelentése a tárgyi körben megadott meghatározás szerinti - a Z-izomert elkülönítjük a Z/E izomerelegytől,

és az így kapott (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük.

(Elsőbbsége: 1983. 10. 13.)

3. A 2. igényponti szerinti eljárás Z/E izomerelegy alakú vagy Z-izomer alakú (I) általános képletű vegyületek előállítására - ahol R_1 jelentése metilcsoport és A jelentése a 2. igényponti szerinti -, azzal jellemezve, hogy egy Z/E izomerelegy alakú vagy Z-izomer alakú (II) általános képletű vegyületet - amelyben R_1 jelentése metilcsoport és R_2 jelentése C_{1-4} alkilcsoport, míg A jelentése a 2. igényponti szerinti - hidrolizálunk.

(Elsőbbsége: 1983. 10. 13.)

4. A 2. igényponti szerinti eljárás Z-izomer alakú (I) általános képletű vegyületek

előállítására - ahol R_1 jelentése metilcsoport és A jelentése a 2. igényponti szerinti -, azzal jellemezve, hogy egy Z/E izomerelegyből elkülönítjük a Z-izomer alakú vegyületet.

(Elsőbbsége: 1983. 10. 13.)

5. Eljárás gyulladáscsökkentő, lázcsökkentő és fájdalomcsillapító hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely az 1. igényponti szerinti előállított (I) általános képletű vegyületet - ahol R_1 , R_2 és A jelentése az 1. igényponti szerinti - a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vívó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

(Elsőbbsége: 1984. 09. 28.)

1 lap rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.923.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

