

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

93/3  
68396

Eljárás hatóanyagként izoflavon-származékot vagy sóját tartalmazó  
gyógyszerkészítmény előállítására

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt. Budapest

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás hatóanyagként (I) általános képletű  
- ahol a képletben

$R^1$  jelentése 2-18 szénatomos alkil-csoport, mely adott esetben  
1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, hidroxil-csoporttal, 1-6  
szénatomos karbalkoxi-csoporttal, fenil-csoporttal, benzoil-  
csoporttal vagy halogénatommal helyettesítve lehet; 1-3 szén-  
atomos alkil-láncot tartalmazó, adott esetben halogénatommal  
vagy nitro-csoporttal helyettesített fenilalkil-csoport vagy  
2-6 szénatomos alkenil-csoport;

$R^2$  és  $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkoxi-cso-  
port;

$R^4$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy  
karboxil-csoport;

$R^5$  jelentése hidrogénatom vagy  $C_{1-14}$  alkil-csoport;

$R^6$  jelentése hidrogénatom, vagy amennyiben  $R^5$  jelentése hidrogén-  
atom,  $R^6$  jelentése metil vagy hidroxil-metil-csoport is lehet,  
azzal a megkötéssel, hogy amennyiben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $R^6$   
jelentése hidrogénatom,  $R^1$  jelentése izopropil-csoporttól el-  
térő -

izoflavon-származékot vagy sóját tartalmazó gyógyszerkészítmény  
előállítására oly módon, hogy az ismert előállított (I)  
általános képletű izoflavon-származékot - ahol a képletben  $R^1$ ,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup> jelentése a tárgyi körben megadott, vagy sóját a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott töltő-, hígító- és egyéb segédanyagokkal összekeverjük és csontritkulás kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé készítjük ki.



2082/93

68396

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

68396

68396

NBWG AGIK 31/35

A

Szolgálati találmány

93/3

Eljárás hatóanyagként izoflavon-származékot vagy sóját tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt. Budapest

Feltalálók:

Dr. Nógrádi Mihály	Budapest	22 %
Dr. Gottsegen Ágnes	Budapest	11 %
Dr. Antus Sándor	Budapest	11 %
Dr. Streliszky János	Budapest	11 %
Dr. Vermes Borbála	Budapest	11 %
Dr. Wolfner András	Budapest	11 %
Dr. Major Ádám	Budapest	3 %
Dr. Szüts Tamás	Budapest	10 %
Dr. Bendeffy Istvánné	Budapest	5 %
Mármarosi Tamásné	Biatorbágy	5 %

Bejelentés napja: 1993. 07. 20.

Találmányunk tárgya eljárás hatóanyagként (I) általános képletű  
- ahol a képletben

$R^1$  jelentése 2-18 szénatomos alkil-csoport, mely adott esetben 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, hidroxil-csoporttal, 1-6 szénatomos karbalkoxi-csoporttal, fenil-csoporttal, benzoil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesítve lehet; 1-3 szénatomos alkil-láncot tartalmazó, adott esetben halogénatommal vagy nitro-csoporttal helyettesített fenilalkil-csoport vagy 2-6 szénatomos alkenil-csoport; .

$R^2$  és  $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport

$R^4$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy karboxil-csoport;

$R^5$  jelentése hidrogénatom vagy  $C_{1-4}$  alkil-csoport,

$R^6$  jelentése hidrogénatom, vagy amennyiben  $R^5$  jelentése hidrogénatom,  $R^6$  jelentése metil vagy hidroximetil-csoport is lehet, azzal a megkötéssel, hogy amennyiben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése hidrogénatom,  $R^1$  jelentése izopropil-csoporttól eltérő -

izoflavon-származékot vagy sóját tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására azzal jellemezve, hogy az ismert módon előállított (I) általános képletű izoflavon-származékot - ahol a képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a tárgyi körben megadott - vagy sóját a gyógyszergyártásban szokásosan

alkalmazott töltő-, higitó és egyéb segédanyagokkal összekeverjük és csontritkulás kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé készítjük ki.

Az  $R^6$  helyén hidrogénatomot tartalmazó I. általános képletű vegyületek oly módon állíthatók elő, hogy

- a.) (II) általános képletű ketonokat (ahol  $R^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fent megadott) ortoangyasav-alkilészterrel reagáltatunk bázisos katalizátor jelenlétében, vagy
- b.) (III) általános képletű ketonokat (ahol  $R^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fent megadott) hidrogécianiddal és/vagy ciánsókkal reagáltatunk halogénhidrogénsav jelenlétében, vagy
- c.) (III) általános képletű ketonokat (ahol  $R^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fent megadott) hangyasav-alkil-észterrel reagáltatunk alkálifém jelenlétében, vagy
- d.) (III) általános képletű ketonokat (ahol  $R^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fent megadott) alkil-oxalkil-halogeniddal reagáltatunk, majd az így kapott izoflavonésztert kívánt esetben elszappanosítjuk és/vagy dekarboxilezzük, vagy
- e.) (III) általános képletű ketonokat (ahol  $R^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fent megadott), szerves karbonsavanhidriddel reagáltatunk, vagy

f.) (III) általános képletű ketonokat ( ahol  $R^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fent megadott) N,N-dialkil-savamiddal reagáltatunk foszforklorid jelenlétében, vagy

g.) (IV) általános képletű 2-hidroxi-izoflavanon-származékokat (ahol  $R^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  a fent megadott jelentésű) dehidratálunk, majd adott esetben egy képződő,  $R^1$  helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületbe a hidrogénatomból eltérő  $R^1$  csoportot bevisszük, kivánt esetben egy  $R^1$  csoportot egy másik  $R^1$  csoporttá alakítunk, és kivánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítunk vagy sójából felszabadítunk. (162377 számú magyar szabadalmi leírás.)

A 6-os helyen metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek 6-os helyen hidrogénatomot tartalmazó (I) vegyületekből halometilezés útján kapott halometil-izoflavanok redukciójával állíthatók elő. A redukciót előnyösen fémek, előnyösen cink jelenlétében végezzük.

A 6-os helyen alkoxi- vagy hidroxi-metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek a fenti módon előállított halometilizoflavanok halogénatomjának alkoholokkal alkoxi-csoportra történő lecserélésével vagy nátriumacetáttal O-acetil-csoportra történő lecserélésével és az acetoxi-csoport OH-csoporttá való alakításával állíthatók elő.

A 162377 számú magyar szabadalmi leírás szerint az (I) általános képletű vegyületek és sóik vérkoleszterin szint csökkentő ha-

tást fejtenek ki, továbbá hatásuk az anyagcsere befolyásolásában jelentkezik, így többségük anabolitikus, míg egyes képviselőik katabolitikus hatást mutatnak.

Ismert, hogy a csontritkulás olyan rendellenesség, amely a postmenopauzás nők esetén igen gyakori. A csontritkulás kezelésére ösztrogén készítményeket, illetve kalcitonint, D-vitamint és egyéb kalcium-készítményeket alkalmaznak. Fenti készítmények egyike sem bizonyult azonban kellően hatásosnak.

Azt találtuk, hogy az I általános képletű vegyületek és sóik megfelelő dózisban alkalmazva igen kedvezően alkalmazhatók csontritkulás megelőzésére, illetve kezelésére (a hatásmechanizmusa nem egyértelműen tisztázott.)

Az in vitro kísérleti eredmények alapján kimutatható, hogy az I általános képletű vegyületek.

- növelik az izomszövetek ATP generáló képességét,
- növelik a máj mitochondrium glicerofoszfát-dehidrogenáz aktivitását, és
- javítják a sejtlégzés hatékonyságát.

Ezek a hatások a megnövekedett kalcium-tartalom következményei. (ld. Biochem. J. (1980) 119 129-138; Biochemistry Vol 12.No 7 /73/ ).

Irodalomból ismert, hogy a csontképződés és a kalcium-tartalom között egy vice-versa kapcsolat van. (Biochemistry (1977) 279; Current topics in Biogenetics Vol. 6. /1977/ ).

Az in vitro kísérletek alapján az alábbi hatóanyagok bizonyultak hatékonynak. (ld. 1. táblázat)

Klinikai vizsgálatok során az alábbi eredményeket tapasztalták:

20-20-20 beteget kezeltek hat hónapon keresztül FL-276, FL-253 illetve FL-305 számú vegyülettel (7 kezeletlen kontroll mellett) napi 15 mg/testsúlykilogramm dózisban.

A kezelt betegek közül, 15-16-16 beteg jelentős javulásról számolt be (csökkent a gerinc és ízületi fájdalmuk), 5-6 illetve, 4 beteg szubjektive teljesen gyógyultnak érezte magát. A kezeletlen betegeknél javulás nem volt tapasztalható.

A röntgen-vizsgálatok eredményei a szubjektív állapot-megítélést alátámasztották.

A kezelt betegek 60 %-a esetében javulás volt a röntgenfelvételeken látható.

A kezelési eljárásban a hatóanyagot előnyösen kapszula, tabletta, vagy nyújtott hatású tabletta formájában alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatóanyagai ismert módon állíthatók elő. Az "ismert módon" kifejezés jelen leírásban a technika állásából az elsőbbség napjáig megismerhető eljárásokat foglalja magában.



Példák

Ismert módon az alábbi készítményeket állítjuk elő:

1. Kapszula

I. képletű vegyület	200 mg
kolloidális kóvasav	20 mg
talkum	20 mg
magnézium- sztearát	20 mg
tejcukor	80 mg

2. Tabletta

I. képletű vegyület	200 mg
magnézium-sztearát	4 mg
talkum	7 mg
polivinilpirrolidon	13 mg
tejcukor	60 mg
burgonykeményítő	36 mg
Esmaspreny (formaldehid-kazein)	60 mg

Izoflavonok

FL-szám	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H	R <sup>5</sup>	Op. °C
FL 294	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>3</sub> )CH		H	122-123
FL 189	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	150-151
FL 190	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	104-105
FL 255	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH		H	71-74
FL 276	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CH		H	62-64
FL 138	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		CH <sub>3</sub>	62-64
FL 283	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	124-125
FL 281	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )CH		H	140-141
FL 240	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>		H	124-125
FL 251	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> )CH		H	98-100
FL 253	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH		H	86-88
FL 301	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		H	122-124
FL 296	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH		H	72-74
FL 303	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		H	175-177
FL 304	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		H	142-143
FL 297	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		H	144-145
FL 313	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C)CH		H	110-112
FL 241	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>		H	120-121
FL 285	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH		H	104-106
FL 277	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	149-151
FL 242	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> (CH <sub>3</sub> )CH		H	64-66
FL 194	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>		H	112-113
FL 289	CH <sub>3</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub>		H	151-153
FL 504	Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	133-134
FL 195	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>		CH <sub>3</sub>	67-69
FL 272	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub>		H	98-99



## Szabadalmi igénypontok

## 1.) Eljárás hatóanyagként (I) általános képletü

- ahol a képletben

$R^1$  jelentése 2-18 szénatomos alkil-csoport, mely adott esetben 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, hidroxil-csoporttal, 1-6 szénatomos karbalkoxi-csoporttal, fenil-csoporttal, benzoil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesítve lehet; 1-3 szénatomos alkil-láncot tartalmazó, adott esetben halogénatommal vagy nitro-csoporttal helyettesített fenilalkil-csoport vagy 2-6 szénatomos alkenil-csoport;

$R^2$  és  $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport;

$R^4$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy karboxil-csoport;

$R^5$  jelentése hidrogénatom vagy  $C_{1-4}$  alkil-csoport)

$R^6$  jelentése hidrogénatom, vagy amennyiben  $R^5$  jelentése hidrogénatom,  $R^6$  jelentése metil vagy hidroximetil-csoport is lehet, azzal a megkötéssel, hogy amennyiben  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése hidrogénatom,  $R^1$  jelentése izopropil-csoporttól eltérő -

izoflavon-származékot vagy sóját tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására azzal jellemezve, hogy

az ismert módon előállított (I) általános képletű izofla-  
 on-származékot - ahol a képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$   
 elentése a tárgyi körben megadott - vagy sóját a gyógy-  
 zergyártásban szokásosan alkalmazott töltő-, hígító- és  
 egyéb segédanyagokkal összekeverjük és csontitkulás ke-  
 elésére alkalmas gyógyászati készítménnyé készítjük ki.

z 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l. jellemez-  
 e, hogy a hatóanyagot kapszula, tablettá, nyújtott  
 atásu tablettá formájában készítjük ki.

Chinoin Gyógyszer és Vényészeti Termékek Gyára Rt.

*Mármárosiné CsI*

◀Mármárosiné/CsI

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

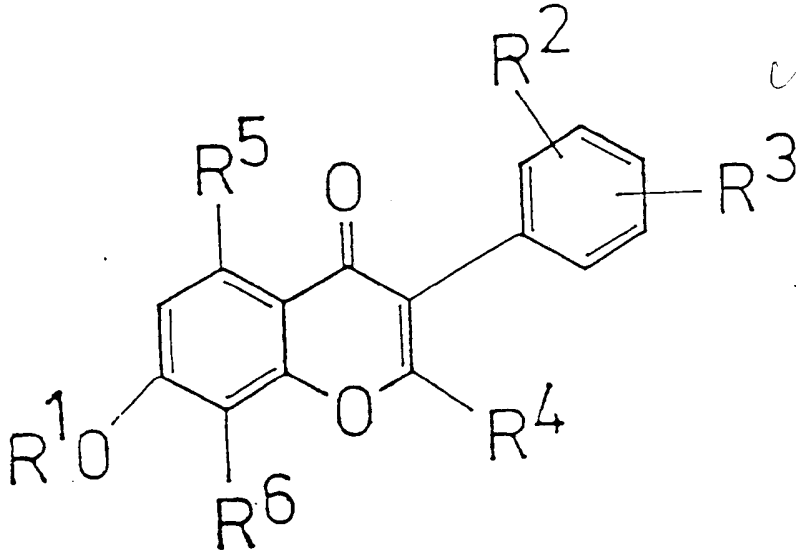


68396

Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt. Budapest

93/3

1/1



  
Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.

64

*Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.*

