



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

219 565 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 01435
(22) A bejelentés napja: 1994. 11. 03.
(30) Elsőbbségi adatok:
08/159,014 1993. 11. 29. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 94/12658
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/14669

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 215/42
A 61 K 31/47
C 07 D 311/68

(40) A közzététel napja: 1997. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2001. 05. 28.

(72) Feltalálók:

Dalton, Christopher R., Cincinnati, Ohio (US)
Harrison, Boyd L., Cincinnati, Ohio (US)
Ku, George, Wellesley, Massachusetts (US)
Meikrantz, Scott B., Cincinnati, Ohio (US)
Stemerick, David M., Fairfield, Ohio (US)

(73) Szabadalmaz:

Merrell Pharmaceuticals Inc., Cincinnati,
Ohio (US)

(74) Képviselő:

Somlai Mária, S. B. G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

IL-1 hatást inhibáló új benzolszulfonil-imin-származékok és alkalmazásuk

KIVONAT

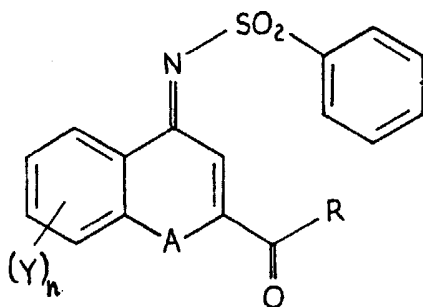
A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyület,
ahol

A jelentése =NH vagy oxigénatom;

R jelentése 1-6 szénatomszámú egyenes vagy elága-
zó szénláncú alkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely
adott esetben 1-3 szubsztituenszt tartalmaz, ahol a
szubsztituensek lehetnek egymástól függetlenül
1-4 szénatomszámú alkoxycsoport, aminocsoport
vagy hidroxilcsoport;

Y jelentése halogénatom;
n értéke 1, 2 vagy 3.

A találmány szerinti vegyületek vagy gyógyszeré-
szetileg elfogadható sóik alkalmasak IL-1 hatásának
inhibálására, így például reumás ízületi gyulladás, gyul-
ladásos betegségek, multiplex sclerosis, inzulinfüggő
diabetes mellitus, atherosclerosis, széptikus sokk és pul-
monáris fibrosis kezelésére vagy megelőzésére alkal-
mas gyógyszerkészítmény előállítására.



(I)

A találmány tárgya új benzolszulfonil-imin-származékok és ezek alkalmazása Interleukin-1 (IL-1) hatásának inhibálására. Az ilyen inhibáló hatású vegyületek különféle betegségek kezelésében alkalmazhatók, amelyek lehetnek például reumás ízületi gyulladás, multiplex sclerosis, diabetes mellitus, atherosclerosis, szeptikus sokk és pulmonáris fibrosis.

A találmány tárgya az (I) általános képletű új benzolszulfonil-imin-származékok, ahol az általános képletben

A jelentése =NH vagy oxigénatom;

R jelentése 1-6 szénatomszámú, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1-3 szubsztituenszt tartalmaz, ahol a szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomszámú alkoxycsoport, aminocsoport vagy hidroxilcsoport;

Y jelentése halogénatom;

n értéke 1, 2 vagy 3.

A találmány szerinti leírásban az alábbi elnevezéseket alkalmazzuk:

a) a „halogénatom” elnevezés alatt fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot értünk;

b) az „1-6 szénatomszámú alkilcsoport” elnevezés alatt elágazó vagy egyenes szénláncú alkilcsoportokat értünk, amelyek 1-6 szénatomot tartalmaznak és lehetnek például metilcsoport, etilcsoport, n-propilcsoport, izopropilcsoport, n-butilcsoport, izobutilcsoport, n-pentilcsoport;

c) az „1-4 szénatomszámú alkoxycsoport” elnevezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxycsoportokat értünk, amelyek 1-4 szénatomot tartalmaznak és lehetnek például metoxycsoport, etoxycsoport, n-propoxycsoport, izopropoxycsoport, n-butoxycsoport, izobutoxycsoport, terc-butoxi-csoport;

d) a „szubsztituált fenilcsoport” elnevezés alatt a (IV) általános képletű csoportokat értjük, ahol az általános képletben Q, W és X jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy hidroxilcsoport;

e) a „gyógyszerészetileg elfogadható só” elnevezés alatt savaddíciós sókat vagy bázisaddíciós sókat értünk.

A „gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós só” elnevezés alatt olyan nemtoxikus szerves vagy szervetlen savakkal képzett savaddíciós sókat értünk, amelyeket az (I) általános képletű bázikus vegyületekkel vagy bármely közbenső termékkel képeztünk. Alkalmazható szervetlen savak, amelyek megfelelő só képeznek, például a sósav, a hidrogén-bromid, a kénsav és a foszforsav; továbbá a savas fém-sók, mint például a nátrium-monohidrogén-ortofoszfát és a kálium-hidrogén-szulfát. Alkalmasságukra használható szerves savak lehetnek a mono-, di- és trikarbonsavak. Ilyen savak például az ecetsav, a glikolsav, a tejsav, a piruvinsav, a malonsav, a borostyánkősav, a glutársav, a fumársav, az almasav, a borkősav, a citromsav, az aszkorbinsav, a maleinsav, a hidroximaleinsav, a benzoosav, a hidroxibenzoosav, a fenil-ecetsav, a fahéjsav, a szalicilsav, a 2-fenoxibenzoosav, a p-toluolszulfonsav és a szulfonsavak, mint például a metánszulfonsav és a

2-hidroxi-etánszulfonsav. A fenti sók lehetnek hidratált formájúak, vagy vízmentes alakú vegyületek. Általában a vegyületekből képzett savaddíciós sók vízben oldhatóak, továbbá különféle hidrophil szerves oldószerekben is oldhatók. A szabad bázisformával összehasonlítva általában magasabb olvadásponttal rendelkeznek.

A „gyógyszerészetileg elfogadható bázisaddíciós só” elnevezés alatt bármely sőt értünk, amelyet nemtoxikus szerves vagy szervetlen bázissal képeztünk az (I) általános képletű vegyülettel vagy ennek bármely közbenső termékével. Alkalmazható bázisok, amelyek megfelelő só képeznek, az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, mint például a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, kalcium-hidroxid, magnézium-hidroxid vagy bárium-hidroxid; az ammónia; valamint az alifás-, az aliciklusos- vagy aromás-szerves aminok, mint például a metil-amin, a dimetil-amin, a trimetil-amin és a pikolin. Képezhetünk a vegyületekből mono- vagy dibázisos sókat is.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek, amelyek általános képletében A jelentése NH-csoport, tautomer formában létezhetnek. A (I) általános képletű vegyület vagy bármely ehhez vezető közbenső termék eszerint bármely tautomer forma lehet. Ezek a tautomerek a (II) és a (III) általános képletekkel jellemezhetők.

A találmány szerinti vegyületek az alábbi anyagok lehetnek. A felsorolt vegyületek csak illusztratív jellegűek és a találmány tárgykörébe tartozó vegyületek körét nem korlátozzák:

5,7-diklór-2-acetil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin;

5,7-diklór-2-benzoil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin;

7-klór-2-acetil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin;

7-klór-2-benzoil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin;

2-acetil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin;

2-benzoil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin;

2-benzoil-4-[benzolszulfonil-imino]-4H-kromén;

2-(4-metoxi-benzoil)-4-[benzolszulfonil-imino]-4H-kromén;

2-(4-hidroxi-benzoil)-4-[benzolszulfonil-imino]-4H-kromén;

5,7-diklór-2-benzoil-4-[benzolszulfonil-imino]-4H-kromén.

Általában az olyan (I) általános képletű találmány szerinti vegyületeket, amelyek általános képletében A jelentése NH csoport, azaz az (Ia) általános képletű vegyületeket az A) reakcióvázlatban bemutatott eljárás segítségével állíthatjuk elő. Az eljárásban alkalmazott kiindulási anyagok és reagensek könnyen rendelkezésre állnak a szakember számára. Az A) reakcióvázlatban, hacsak másképp nem jelezzük, valamennyi szubsztituens jelentése a korábban megadott és R' jelentése megegyezik R jelentésével vagy védett amino- és/vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált fenilcsoportot jelent.

Az A) reakcióvázlat a) reakciólépésében az (1) általános képletű megfelelő savklorid ismert vegyület, illet-

ve analóg előállítható, mint amint ezt a szakirodalomban P. Leeson, a 0,303,387 számú európai szabadalmi bejelentésben (1989. február 15-én közzétett) leírt. Ezeket a savkloridokat az itt leírt eljárás segítségével a (2) általános képletű N-metil-O-metil-hidroxámsavvá alakítjuk.

Az (1) általános képletű megfelelő savklorid olyan savklorid lehet, amelyben Y jelentése az (I) általános képletnél megadott.

Például megfelelő (1) általános képletű savkloridot N-metil-O-metil-hidroxil-ammal vagy N-metil-O-metil-hidroxil-amin-sóval reagáltatjuk. A reakciót alkalmas bázis, mint például trietil-amin jelenlétében hajtjuk végre. Az alkalmazott bázis mennyisége 1 mólekvalens abból a célból, hogy a reakció során felszabaduló savat semlegesítse. Az olyan reakciók esetében, amelyekben N-metil-O-metil-hidroxil-amin-sót alkalmazunk, további 1 mólekvalens bázis alkalmazása szükséges, hogy ez az N-metil-O-metil-hidroxil-amin-sót semlegesítse. A reakciót általában alkalmas oldószerben, mint például tetrahidrofuranban (THF) hajtjuk végre. A terméket a szakirodalomban ismert eljárásokkal izoláljuk, amely lehet például vákuumban történő bepárlás és extrahálás, továbbá a termékeket kromatográfia és átkristályosítás segítségével tisztítjuk, és így a (2) általános képletű vegyületeket nyerjük.

Az A) reakcióvázlat b) reakciólépésében a (2) általános képletű N-metil-O-metil-hidroxámsavat megfelelő organofém reagenssel reagáltatjuk, és a reakcióelegy feldolgozása után a (3) általános képletű ketont nyerjük.

Alkalmazható organofém reagensek ebben a reakciólépésben az R-fém vegyületek, ahol R jelentése az (I) általános képletű végtermékben megadott jelentésnek megfelelő.

A (2) általános képletű vegyületet például alkalmas organofém reagenssel reagáltatjuk. Az alkalmazott organofém reagens lehet például organolitium reagens, organonátrium reagens, organokálium reagens, organomagnézium reagens, organokadmium reagens, organocink reagens, organomangán reagens. Előnyösen alkalmazható reagensek az organonátrium reagensek, az organokálium reagensek és az organomagnézium reagensek. Továbbá különösen előnyösen alkalmazható organofém reagensek az organolitium és az organomagnézium reagensek. A reakciót alkalmas oldószerben hajtjuk végre, amely lehet például tetrahidrofuran vagy dietil-éter és a reakciót $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ – az oldószer visszafolytatás melletti forráshőmérséklete közötti hőmérsékleten végezzük. A terméket a szakirodalomban ismert eljárások segítségével, mint például extrakció vagy vákuumban végzett bepárlás alkalmazásával izolálhatjuk. A terméket ezt követően a szakirodalomban ismert eljárásokkal tisztíthatjuk, amely lehet például kromatográfia vagy átkristályosítás, és így a (3) általános képletű kívánt vegyületet nyerjük.

Az A) reakcióvázlat c) reakciólépésében a (3) általános képletű vegyületből a benzilcsoportot eltávolítjuk, és így a (4) általános képletű vegyületet nyerjük.

Például a (3) általános képletű vegyületet alkalmas benzilcsoport eltávolításában használt reagenssel rea-

gáltatjuk, amely lehet például trifluor-ecetsav, a reakciót olyan hőmérsékleten végezzük, amely alkalmas arra, hogy a védőcsoportot eltávolítsuk, azonban a kiindulási anyag vagy a termék bomlását még nem idézi elő. A benzilcsoport eltávolítása céljára, amennyiben reagensként trifluor-ecetsavat alkalmazunk, általában alkalmas reakció-hőmérséklet a $70\text{--}80\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti érték. A terméket a szakirodalomban ismert eljárásokkal izolálhatjuk és tisztíthatjuk. Ezek lehetnek például vákuumban történő bepárlás, kromatográfia és átkristályosítás, amelyekkel a (4) általános képletű kívánt anyagot nyerjük.

Az A) reakcióvázlat d) reakciólépése szerint a (4) általános képletű vegyületet megfelelő benzolszulfonil-izocianáttal reagáltatjuk, és így olyan (Ia') általános képletű benzolszulfonil-imint képzünk, ahol az általános képletben A jelentése NH-csoport, és R' jelentése az előzőekben megadott.

Például a (4) általános képletű vegyületet benzolszulfonil-izocianáttal reagáltatjuk. A reakciót 1 vagy 2 mólekvalens alkalmas benzolszulfonil-izocianát alkalmazásával hajtjuk végre. A reakciót alkalmas oldószerben végezzük, amely lehet például acetonitril vagy propionitril és $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – az oldószer visszafolytatás melletti forráshőmérséklete közötti hőmérsékleten végezzük. A terméket szakirodalomban ismert eljárásokkal izolálhatjuk, például a reakciót protikus oldószer, mint például metanol adagolásával leállítjuk, majd az elegyet vákuumban bepároljuk. A terméket kromatográfia és átkristályosítás segítségével tisztíthatjuk, és így olyan (I) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyben A jelentése NH-csoport.

Az A) reakcióvázlat e) reakciólépésében a védett aminocsoportról vagy a védett hidroxilcsoportról a védőcsoportot eltávolítjuk, és így olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R jelentése (IV) általános képletű szubsztituált fenilcsoport, ahol Q, W vagy X jelentése aminocsoport vagy hidroxilcsoport. Az alkalmas védőcsoportokat a szakirodalomban jól ismert eljárásokkal választhatjuk meg, ugyanígy a védőcsoportok eltávolítását is a szakirodalomban leírtak szerint végezhetjük. Lásd például a *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. Greene című közleményt.

Az alábbi példákon részletesen bemutatjuk az A) reakcióvázlat szerinti előállítási eljárást. A példák illusztratív jellegűek és a találmány tárgykörét nem korlátozzák. A leírt példákban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk: „g” jelentése gramm; „mg” jelentése milligramm; „mmol” jelentése millimol; „ml” jelentése milliliter; „ $^{\circ}\text{C}$ ” jelentése Celsius-fok; „R_f” jelentése retenció index; „op.” jelentése olvadáspont; „bomlik” jelentése a termék bomlik; „VRK” jelentése vékonyréteg-kromatográfia. A „%” jelentése tömeg%.

1. példa

A) reakcióvázlat, a) reakciólépés:

5,7-Diklór-4-(benzil-oxi)-kinolin-2-(N-metil-O-metil)-hidroxámsav

5,49 g (15 mmol) 5,7-diklór-4-(benzil-oxi)-kinolin-

2-karbonsav-klorid, 4,17 ml (30 mmol) trietil-amin és

1,46 g (15 mmol) N-metil-O-metil-hidroxi-amin-hidroklorid elegyét képezzük 150 ml tetrahydrofuran oldószerben. Az elegyet 2 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagéloszlopon 5% acetondiklór-metán eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk. A kapott anyagot etil-acetát/hexán oldószerkeletéből átkristályosítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

Olvadáspont: 109–110 °C.

$R_f=0,31$ (VRK/szilikagél/5% acetondiklór-metán).

Elemanalízis a $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O_3$ képlet alapján:

számított: C, 58,32; H, 4,12; N, 7,16;

mért: C, 58,40; H, 4,19; N, 7,08.

2. példa

A) reakcióvázlat, b) reakciólépés:

5,7-Diklór-4-(benzil-oxi)-2-benzoil-kinolin

1,19 g (3,1 mmol) 5,7-diklór-4-(benzil-oxi)-kinolin-2-(N-metil-O-metil)-hidroxámsav és 30 ml tetrahydrofuran elegyét képezzük, majd az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az elegyhez hozzásepegtetünk 1,2 ml (3 m, 3,3 mmol) fenil-magnézium-bromidot. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük, majd az elegyet 200 ml diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, majd 1 mol sósavval extraháljuk. A szerves fázist ezt követően magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát/hexán oldószerkeletéből átkristályosítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

Olvadáspont: 153–154 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{15}Cl_2NO_2$ képlet alapján:

számított: C, 67,66; H, 3,70; N, 3,43;

mért: C, 67,60; H, 3,76; N, 3,38.

3. példa

A) reakcióvázlat, b) reakciólépés:

5,7-Diklór-4-(benzil-oxi)-2-acetil-kinolin

1,95 g (5,0 mmol) 5,7-diklór-4-(benzil-oxi)-kinolin-2-(N-metil-O-metil)-hidroxámsav és 25 ml tetrahydrofuran elegyét képezzük, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az elegyhez 5,0 ml (1 m, 5,0 mmol) metil-magnézium-bromidot csepegtetünk. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük, majd 200 ml diklór-metánba öntjük. Ezt követően a keveréket 1 m sósavval extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagéloszlopon diklór-metán eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk. A nyert szilárd anyagot etil-acetát/hexán oldószerkeletéből átkristályosítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

Olvadáspont: 156–157 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{13}Cl_2NO_2$ képlet alapján:

számított: C, 62,44; H, 3,78; N, 4,05;

mért: C, 62,48; H, 3,84; N, 4,02.

4. példa

A) reakcióvázlat, c) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-benzoil-1,4-dihidrokinolin-4-on

1,07 g (2,6 mmol) 5,7-diklór-4-(benzil-oxi)-2-benzoil-kinolint és 65 ml trifluor-ecetsav elegyét képez-

zük, majd az elegyet 70 °C hőmérsékletre melegítjük. Az elegyet 4 órán át ezen a hőmérsékleten, majd vákuumban bepároljuk. A nyert maradékot acetonitril oldószerből átkristályosítjuk, és a címbeli vegyületet nyerjük.

Olvadáspont: 242–243 °C.

$R_f=0,33$ VRK/szilikagél/2% acetondiklór-metán.

Elemanalízis a $C_{16}H_9Cl_2NO_2$ képlet alapján:

számított: C, 60,40; H, 2,85; N, 4,40;

10 mért: C, 60,35; H, 2,89; N, 4,50.

5. példa

A) reakcióvázlat, c) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-acetil-1,4-dihidrokinolin-4-on

15 0,75 g (2,2 mmol) 5,7-diklór-4-(benzil-oxi)-2-acetil-kinolin és 55 ml trifluor-ecetsav elegyét képezzük, majd a keveréket 80 °C hőmérsékletre melegítjük. Az elegyet 4 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot acetonitril oldószerből átkristályosítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

Olvadáspont: 277–278 °C (bomlik).

$R_f=0,29$ VRK/szilikagél/5% acetondiklór-metán.

Elemanalízis a $C_{11}H_7Cl_2NO_2$ képletre:

25 számított: C, 51,59; H, 2,76; N, 5,47;

mért: C, 50,65; H, 2,83; N, 5,26.

6. példa

A) reakcióvázlat, d) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-benzoil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin

30 0,57 g (1,8 mmol) 5,7-diklór-2-benzoil-1,4-dihidrokinolin-4-ont és 0,26 ml (2,0 mmol) benzolszulfonil-izocianát elegyét képezzük 9 ml acetonitril oldószerben. A kapott reakcióelegyet 18 órán át visszafolytatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. Ezt követően az elegyhez 5 ml metanolt adagolunk és a reakciót leállítjuk. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, majd a kapott maradékot szilikagéloszlopon diklór-metán eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk. A kapott szilárd anyagot etil-acetát/hexán oldószerkeletéből átkristályosítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

Olvadáspont: 186–187 °C.

45 $R_f=0,37$ VRK/szilikagél/diklór-metán.

Elemanalízis a $C_{22}H_{14}Cl_2N_2O_3S$ képlet alapján:

számított: C, 57,77; H, 3,09; N, 6,13;

mért: C, 57,76; H, 3,22; N, 5,91.

7. példa

A) reakcióvázlat, d) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-acetil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin

55 0,28 g (1,1 mmol) 5,7-diklór-2-acetil-1,4-dihidrokinolin-4-on és 0,16 ml (1,2 mmol) benzolszulfonil-izocianát elegyét képezzük 5 ml acetonitril oldószerben. A kapott reakcióelegyet 3 órán át visszafolytatás melletti forráshőmérsékleten forraljuk. Ezt követően az elegyhez 5 ml metanolt adagolunk és a reakciót leállítjuk. A kapott keveréket vákuumban bepároljuk, és a maradék-

kot szilikagéloszlopon diklór-metán eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk. A nyert szilárd anyagot etil-acetát/hexán oldószerkeletéből átkristályosítjuk, és így a címbebeli vegyületet nyerjük.

Olvadáspont: 163–164 °C.

$R_f=0,32$ VRK/szilikagél/diklór-metán.

Elemanalízis a $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_3S$ képlet alapján:

számított: C, 51,65; H, 3,04; N, 7,09;

mért: C, 51,92; H, 3,11; N, 6,85.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben A jelentése oxigénatom, azaz az (Ib) általános képletű vegyületek általános előállítási eljárását mutatjuk be a B) reakcióvázlatban. A B) reakcióvázlatban, hacsak másképp nem jelezzük, valamennyi szubsztituens jelentése a korábban megadott, és R' jelentése megegyezik R jelentésével vagy védett amino- és/vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált fenilcsoportot jelent.

A B) reakcióvázlat a) reakciólépésében az (5) általános képletű savkloridot [*Chromenes, Chromanones, and Chromones*, G. P. Ellis (John Wiley & Sons 1977)] Friedel–Crafts-reakcióban reagáltatjuk benzollal vagy megfelelően szubsztituált benzollal, és így a (6) általános képletű vegyületet állítjuk elő.

Amennyiben a reakcióban reagensként benzolt alkalmazunk, a (6) általános képletű vegyület olyan anyag, ahol az általános képletben R jelentése fenilcsoport, és ebből olyan (I) általános képletű terméket nyerhetünk, ahol az általános képletben R jelentése fenilcsoport.

Amennyiben a reakcióban megfelelően szubsztituált benzolt alkalmazunk reagensként, olyan (6) általános képletű vegyületeket nyerünk, amelyekben az általános képletben R jelentése szubsztituált fenilcsoport, és ezekből ezt követően olyan (I) általános képletű termékeket állíthatunk elő, amelyekben az általános képletben R jelentése szubsztituált fenilcsoport. Megfelelően szubsztituált benzol lehet a Q, W és X csoportokat tartalmazó vegyület, ahol ezek jelentése az (I) általános képletű végtermékre megadott vagy olyan Q, W és X szubsztituenseket tartalmaz, amelyek lehetnek védett aminocsoport, mint például acetanilidcsoportjának acetyl-csoportja, vagy védett hidroxilcsoport, mint például az anizolvegüület metilcsoportja. A védőcsoportokat ezután eltávolítjuk és olyan Q, W és X szubsztituenseket nyerünk, amelyek az (I) általános képletű kívánt végtermékben található aminocsoportok vagy hidroxilcsoportok.

Például az (5) általános képletű savkloridot benzollal vagy megfelelően szubsztituált benzollal reagáltatjuk. Az (5) általános képletű savklorid reakcióját benzollal úgy hajtjuk végre, hogy oldószerként is benzolt alkalmazunk. Amennyiben az (5) általános képletű savkloridot megfelelően szubsztituált benzollal reagáltatjuk, akkor ezt a megfelelően szubsztituált benzolt is alkalmazhatjuk oldószerként. Más eljárás szerint a reakciót más oldószerben, mint például nitro-benzolban, nitro-metánban, diklór-metánban vagy széntetrakloridban is végrehajthatjuk. A reakciót moláris feleslegű alkalmas katalizátor jelenlétében hajtjuk végre, amely katalizátor lehet alumínium-triklorid, alumínium-tribromid, cink-klorid, cink-bromid, ón-klorid, bór-trifluorid és ha-

sonló vegyület. A Friedel–Crafts-reakcióban megválasztott katalizátor választási szempontjai a szakirodalomban jól ismertek. A reakciót 0 °C és az oldószer visszafolytatás melletti forráshőmérséklete között hajtjuk végre. A terméket a reakcióelegyből a szakirodalomban jól ismert eljárásokkal izolálhatjuk, amely lehet például a reakcióelegy jégre öntése vagy jeges vízbe öntése és a termék szűrővel vagy extrahálással történő izolálása. Az utóbbit megfelelő oldószerrel végezzük, amely lehet etil-acetát, dietil-éter vagy diklór-metán. A terméket kromatográfia vagy átkristályosítás segítségével tisztíthatjuk, és így a (6) általános képletű vegyületet nyerjük.

A B) reakcióvázlat b) reakciólépésében a (6) általános képletű vegyületet megfelelő benzolszulfonil-izocianáttal reagáltatjuk, és így az (I) általános képletű megfelelő benzolszulfonil-imint nyerjük, ahol az általános képletben A jelentése oxigénatom.

Például a (6) általános képletű vegyületet benzolszulfonil-izocianáttal reagáltatjuk. A reakciót alkalmas oldószerben, mint például acetonitrilben vagy propionitrilben hajtjuk végre. A reakció hőmérséklete 20 °C – az oldószer visszafolytatás melletti forráshőmérséklete közötti érték. A terméket a szakirodalomban jól ismert eljárásokkal izolálhatjuk, amelyek lehetnek vákuumban történő bepárlás, kromatográfia és átkristályosítás, és így az (Ib') általános képletű vegyületet nyerjük, ahol az általános képletben A jelentése oxigénatom, és R' jelentése az előzőekben megadott.

A B) reakcióvázlat c) reakciólépésében a védett aminocsoportokról vagy védett hidroxilcsoportokról a védőcsoportot eltávolítjuk, és így olyan (I) általános képletű vegyületeket nyerünk, ahol az általános képletben R jelentése szubsztituált fenilcsoport, és Q, W vagy X jelentése aminocsoport vagy hidroxilcsoport. Az alkalmas védőcsoportok megválasztása, illetve ezek eltávolítási eljárása a szakirodalomban jól ismert és például a *Protecting Groups in Organic Synthesis*; T. Greene közleményben leírták.

Az alábbi példákban részletesen bemutatjuk a B) reakcióvázlat szerinti előállítási eljárást. A példák illusztratív jellegűek, és nem jelentik a találmány tárgykörének korlátozását. A leírt példákban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk: „g” jelentése gramm; „mg” jelentése milligramm; „mmol” jelentése millimol; „ml” jelentése milliliter; „°C” jelentése Celsius-fok; „ R_f ” jelentése retencióindex; „op.” jelentése olvadáspont.

8. példa

B) reakcióvázlat, a) reakciólépés:

2-Benzoil-kromon

2,0 g (9,6 mmol) kromon-2-karbonsav-kloridot és 3,84 g (28,7 mmol) alumínium-kloridot elegyítünk 70 ml benzolban. A reakcióelegyet 4 órán át visszafolytatás melletti forráshőmérsékleten forraljuk. Ezt követően az elegyet 150 ml jeges vízbe öntjük. A kapott keveréket kétszer diklór-metánnal extraháljuk. Ezt követően az elválasztott szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen 15% etil-acetát/hexán eluens alkal-

mazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk. A kapott terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, majd bepároljuk, és így a címbeli vegyületet szilárd formában nyerjük.

9. példa

B) reakcióvázlat, a) reakciólépés:

2-(4-Metoxi-benzoil)-kromon

10 mmol kromon-2-karbonsav-kloridot és 30 ml alumínium-kloridot elegyítünk 70 ml anizolban. A reakcióelegyet 24 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékleten forraljuk, majd ezt követően 150 ml jeges vízbe öntjük. A kapott keveréket kétszer diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfia segítségével tisztítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

10. példa

B) reakcióvázlat, b) reakciólépés:

2-Benzoil-4-(benzolszulfonil-imino)-4H-kromén

0,17 g (0,68 mmol) 2-benzoil-kromont és 1,02 ml (2,03 mmol) benzolszulfonil-izocianátot elegyítünk 7,0 ml acetonitril oldószerben. A reakcióelegyet 48 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékleten forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyert szilárd maradékot metanol oldószerből átkristályosítjuk, és így szilárd címbeli vegyületet nyerünk.

Olvadáspont: 159–160 °C.

Elemanalízis a $C_{22}H_{15}NO_4S$ képlet alapján:

számított: C, 67,85; H, 3,88; N, 3,60;

mért: C, 67,47; H, 3,70; N, 3,56.

11. példa

B) reakcióvázlat, b) reakciólépés:

2-(4-Metoxi-benzoil)-4-(benzolszulfonil-imino)-4H-kromén

1 mmol 2-(4-metoxi-benzoil)-kromént és 1,2 mmol benzolszulfonil-izocianátot elegyítünk 7,0 ml acetonitril oldószerben. A reakcióelegyet 48 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékleten forraljuk. Ezt követően az elegyhez 5 ml metanolt adagolunk és a reakciót leállítjuk. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, majd a maradékot átkristályosítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

12. példa

B) reakcióvázlat, c) reakciólépés:

2-(4-Hidroxi-benzoil)-4-(benzolszulfonil-imino)-4H-kromén

1 mmol 2-(4-metoxi-benzoil)-4-benzolszulfonil-imino-4H-kromént és 2 mmol nátrium-tioetoxidot elegyítünk 5 ml dimetil-formamid oldószerben. A reakcióelegyet 48 órán át keverjük, majd vízzel és diklór-metánnal hígítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfia segítségével tisztítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

Az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az általános képletben A jelentése NH csoport, azaz az (Ia) általános képletű vegyületek általános előállításának eljárását mutatjuk be a C) reakcióvázlatban. A C) reakcióvázlatban, ha csak másképp nem jelöljük, valamennyi szubsztituens jelentése a korábban megadott, és R' jelentése megegyezik R jelentésével vagy védett aminos- és/vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált fenilcsoportot jelent.

A C) reakcióvázlat a) reakciólépésében az (1) általános képletű megfelelő savkloridot, amelyet analógként szakirodalomban leírtak (P. Leeson, 0,303,387 számú 1987. február 15-én közzétett európai szabadalmi bejelentés) reagáltatjuk megfelelő organoón-vegyülettel katalizátor jelenlétében, és így a (3) általános képletű vegyületet állítjuk elő.

A reakcióban alkalmazható (1) általános képletű savklorid olyan vegyület, amelyben Y jelentése az (I) általános képletű vegyületre megadott.

A reakcióban alkalmazható organoón-vegyület olyan, amely olyan R csoportot szolgáltat, amely jelentést az (I) általános képletű végtermékre megadunk. Amennyiben R jelentése szubsztituált fenilcsoport, a Q, W vagy X szubsztituensek az (I) általános képletű végtermékre megadottak legyenek. Más eljárás szerint az alkalmazható organoón-vegyület olyan reagens, amelyben R jelentése olyan csoport, amely valamely védett aminocsoport vagy védett hidroxilcsoport, és ez olyan esetekben alkalmazható, amennyiben az (I) általános képletű végtermékben Q, W vagy X jelentése aminocsoport vagy hidroxilcsoport.

Például az (1) általános képletű megfelelő savkloridot megfelelő organoón-vegyülettel reagáltatjuk katalizátor jelenlétében. A katalizátor lehet tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0), bisz(acetonitril)-palládium(II)-klorid, palládium(II)-klorid, palládium(II)-acetát, palládium(II)-bromid, bisz(benzonitril)-palládium(II)-klorid, palládium(II)-acetoacetát. A reakciót megfelelő oldószerben hajtjuk végre, amely lehet például tetrahydrofurán, 1-metil-2-pirrolidon vagy dimetilformamid. A reakciót 0 °C – az oldószer visszafolyatás melletti forráspont-hőmérséklete közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakció időtartama 1–72 óra közötti és a reakciót akkor állítjuk le, amikor a (3) általános képletű kívánt termék hozama a legmagasabb és ugyanakkor a nem kívánt termékek hozama a legalacsonyabb. A reakcióelegyből a termékeket a szakirodalomban ismert eljárásokkal izolálhatjuk, majd ezeket tisztíthatjuk, amely eljárások lehetnek bepárlás, extrakció, kromatográfia és átkristályosítás.

A C) reakcióvázlat b) reakciólépésében a (3) általános képletű vegyületből a benzilcsoportot eltávolítjuk, és így a (4) általános képletű vegyületet állítjuk elő.

Például a (3) általános képletű vegyületet alkalmas benzilcsoportot eltávolító reagenssel, mint például trifluor-ecetsavval reagáltatjuk. A reakciót olyan hőmérsékleten végezzük, amely alkalmas arra, hogy a benzil védőcsoportot eltávolítsa, azonban a kiindulási anyag vagy a termék lebomlását nem idézi elő. Az olyan benzilcsoport-eltávolítási reakció esetében, amikor tri-

fluor-ecetsavat alkalmazunk reagensként, előnyösen a reakciót 70–80 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakció során a savra bomló védőcsoportok eltávolíthatók, amennyiben az R csoport védett aminocsoportot vagy védett hidroxilcsoportot tartalmaz. A védőcsoport-eltávolítási reakciókat, amelyeket debenzilezés reakciókörülményei között végzünk, úgy fejezzük be, hogy a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a védőcsoportot a nyers reakcióelegybe újra visszavezetjük a szakirodalomban jól ismert eljárások szerint *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. Greene. A terméket a szakirodalomban jól ismert eljárásokkal izoláljuk, mint például az elegyet vákuumban bepároljuk, kromatográfias vagy átkristályosítási tisztítást alkalmazunk, és így a (4) általános képletű vegyületet nyerjük.

A C) reakcióvázlat c) reakciólépésében a (4) általános képletű vegyületet megfelelő benzolszulfonil-izocianáttal reagáltatjuk, és így az (Ia') általános képletű benzolszulfonil-imint nyerjük.

Például a (4) általános képletű vegyületet benzolszulfonil-izocianáttal reagáltatjuk. A reakciót alkalmas oldószerben, mint például acetonitrilben vagy propionitrilben hajtjuk végre. A reakciót 20 °C – az oldószer visszafolytatás melletti forráshőmérséklete közötti hőmérsékleten végezzük. A terméket a reakcióelegyből a szakirodalomban ismert eljárásokkal nyerjük ki, amely lehet például vákuumban történő bepárlás, kromatográfia és átkristályosítás, és így az (Ia') általános képletű terméket nyerjük, ahol az általános képletben A jelentése NH-csoport, és R' jelentése az előzőekben megadott.

A C) reakcióvázlat d) reakciólépésében a védett aminocsoportokból vagy védett hidroxilcsoportokból a védőcsoportot eltávolítjuk, és így olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol az általános képletben R jelentése szubsztituált fenilcsoport és Q, W vagy X jelentése aminocsoport vagy hidroxilcsoport. Az alkalmas védőcsoportok kiválasztása, illetve ezek eltávolítási eljárása a szakirodalomban ismert *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. Greene.

A C) reakcióvázlat szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk. A példák illusztratív jellegűek, és nem jelentik a találmány tárgykörének korlátozását. A példákban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk: „g” jelentése gramm; „mg” jelentése milligramm; „mmol” jelentése millimol; „ml” jelentése milliliter; „°C” jelentése Celsius-fok; „R_f” jelentése retenciós index; „op.” jelentése olvadáspont; „bomlik” jelentése a vegyület bomlik; „VRK” jelentése vékonyréteg-kromatográfia.

13. példa

4-(Tributil-sztannil)-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-anilin előállítás

10 mmol 4-brom-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-anilint [T. L. Guggenheim, *Tet. Lets.* 25, 1253–1254 (1984)] és 20 mmol hexabutyl-diön reagenst elegyítünk 50 ml toluolban. Az elegyhez 400 mg trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)-katalizátort adagolunk. A reakcióelegyet inert atmoszférában 80 °C

hőmérsékletre melegítjük. 48 óra elteltével az elegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot szilikagélén kromatográfia segítségével tisztítjuk, és így a címbebeli vegyületet nyerjük.

14. példa

C) reakcióvázlat, a) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-{{[4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-amino]-benzoil}-4-(benzil-oxi)-kinolin előállítás

1,83 g (5 mmol) 5,7-diklór-4-(benzil-oxi)-kinolin-2-karbonsav-kloridot és 5 mmol 4-(tributil-sztannil)-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-anilint elegyítünk 5 ml 1-metil-2-pirrolidinon oldószerben. Az elegyhez 5 mg bisz(acetonitril)-palládium(II)-diklorid-katalizátort adagolunk. A reakcióedényt nitrogéngázzal átöblítjük, lezárjuk, majd 60 °C hőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet 8 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd az elegyhez további 2,07 mg (0,08 mmol) bisz(acetonitril)-palládium(II)-diklorid-katalizátort adagolunk. A keverést 16 órán át folytatjuk, majd a reakcióelegyet vízbe öntjük. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, majd a szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfia segítségével tisztítjuk, és így a címbebeli vegyületet nyerjük.

15. példa

C) reakcióvázlat, a) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-[2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-benzoil]-4-(benzil-oxi)-kinolin

1,83 g (5 mmol) 5,7-diklór-4-(benzil-oxi)-kinolin-2-karbonsav-klorid és 5 mmol 2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-fenil-trimetil-ón [F. G. Salituro és I. A. McDonald, *J. Org. Chem.* 53, 6138–6139 (1988)] elegyét képezzük 5 ml toluol oldószerben. Az elegyhez 5 mg tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0)-katalizátort adagolunk. A reakcióedényt nitrogéngázzal átöblítjük, majd lezárjuk, és az elegyet 60 °C hőmérsékletre melegítjük. Az elegyet 8 órán át keverjük, majd további 2,07 mg (0,08 mmol) bisz(acetonitril)-palládium(II)-diklorid-katalizátort adagolunk hozzá. Az elegyet ezután 16 órán át keverjük, majd vízbe öntjük. A kapott keveréket diklór-metánnal extraháljuk, majd a szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfia segítségével tisztítjuk, és így a címbebeli vegyületet nyerjük.

16. példa

C) reakcióvázlat, b) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-{{[4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-amino]-benzoil}-1,4-dihidrokinolin-4-on

4 mmol 5,7 diklór-2-{{[4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-amino]-benzoil}-4-(benzil-oxi)-kinolin és 55 ml trifluor-ecetsav elegyét képezzük, majd a keveréket 80 °C hőmérsékletre melegítjük. Az elegyet 4 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd vákuumban bepároljuk. Az így kapott maradékot acetonitril oldószerből átkristályosítjuk, és a címbebeli vegyületet nyerjük.

17. példa

C) reakcióvázlat, b) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-[2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-benzoil]-1,4-dihidrokinolin-4-on

4 mmol 5,7-diklór-2-[2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-benzoil]-4-(benzil-oxi)-kinolin és 55 ml trifluor-ecetsav elegyét képezzük, majd az elegyet 80 °C hőmérsékletre melegítjük. 4 óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a kapott maradékhoz diklórmetánt adagolunk. A diklór-metános elegyet bepároljuk és ezt a műveletet többször megismételjük, hogy a trifluor-ecetsavat tökéletesen eltávolítsuk. Végül a nyers reakcióelegyet 20 ml diklór-metánban oldjuk, majd az oldathoz 4 mmol di-(terc-butyl)-dikarbonátot adagolunk. Az elegyet 24 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfia segítségével tisztítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

18. példa

C) reakcióvázlat, c) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-amino]-benzoil]-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin

2 mmol 5,7-diklór-2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-amino]-benzoil]-1,4-dihidrokinolin-4-on és 2,2 mmol benzolszulfonil-izocianát elegyét képezzük 9 ml acetonitril oldószerben, majd a reakcióelegyet 48 órán át visszafolytatás melletti forráshőmérsékleten forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyhez 5 ml metanolt adunk és a reakciót leállítjuk. Az elegyet vákuumban bepároljuk, majd a kapott maradékot oszlop-kromatográfia segítségével szilikagélen tisztítjuk, és a címbeli vegyületet nyerjük.

19. példa

C) reakcióvázlat, b) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-[2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-benzoil]-4-(benzolszulfonil-imino)-1,4-dihidrokinolin

2 mmol 5,7-diklór-2-[2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-benzoil]-1,4-dihidrokinolin-4-on és 2,2 mmol benzolszulfonil-izocianát elegyét képezzük 9 ml acetonitril oldószerben, majd a reakcióelegyet 48 órán át visszafolytatás melletti forráshőmérsékleten forraljuk. Ezt követően az elegyhez 5 ml metanolt adagolunk és a reakciót leállítjuk. A kapott keveréket vákuumban bepároljuk, majd a maradékot oszlop-kromatográfia segítségével szilikagélen tisztítjuk, így a címbeli vegyületet nyerjük.

20. példa

C) reakcióvázlat, d) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-(4-amino-benzoil)-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin

1 mmol 5,7-diklór-2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-amino]-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin és 1,2 ml (1 m tetrahidrofuranos oldat, 1,2 mmol) tetrabutil-ammonium-fluorid elegyét képezzük 5 ml tetrahidrofuran oldószerben. A reakcióelegyet 24 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot oszlop-kromatográfia segítségével szilikagélen tisztítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

21. példa

C) reakcióvázlat, d) reakciólépés:

5,7-Diklór-2-(2-amino-benzoil)-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin

1 mmol 5,7-diklór-2-[2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-benzoil]-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin és 50 ml etil-acetát elegyét képezzük. Az elegyhez 1 ml trifluor-ecetsavat adagolunk, majd 24 órán át keverjük. 24 óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot diklór-metán és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfia segítségével tisztítjuk, és a címbeli vegyületet nyerjük.

Az (I) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben A jelentése oxigénatom, azaz az (Ib) általános képletű vegyületek általános előállítási eljárását mutatjuk be a D) reakcióvázlatban. A D) reakcióvázlatban, hacsak másképp nem jelöljük, valamennyi szubsztituens jelentése a korábban megadott, és R' jelentése megegyezik R jelentésével vagy védett amino- és/vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált fenilcsoportot jelent.

A D) reakcióvázlat a) reakciólépésében az (5) általános képletű, szakirodalomban jól ismert savkloridot megfelelő organoón-vegyülettel reagáltatjuk katalizátor jelenlétében, és így a (6) általános képletű vegyületet állítjuk elő.

Megfelelően alkalmazható (5) általános képletű savklorid az olyan vegyület, amelyben Y jelentése az (I) általános képletű vegyületnek megfelelő csoport.

A reakcióban alkalmazható organoón-vegyület olyan reagens, amelyben R jelentése az (I) általános képletű végterméknek megfelelő. Amennyiben R jelentése szubsztituált fenilcsoport, a Q, W vagy X szubsztituensek jelentése az (I) általános képletű végterméknek megfelelő. Más eljárás szerint az organoón-vegyület olyan anyag, amelyben az R csoport valamely védett aminocsoportot vagy védett hidroxilcsoportot tartalmaz és ebből eredően alkalmas arra, hogy olyan (I) általános képletű végterméket állítsunk elő, amelyben Q, W vagy X jelentése aminocsoport vagy hidroxilcsoport.

Például valamely (5) általános képletű savkloridot reagáltatunk megfelelő organoón-vegyülettel katalizátor jelenlétében. A katalizátor lehet például tetrakisz(trifenil-foszfín)palládium(0), bisz(acetonitril)-palládium(II)-klorid, palládium(II)-klorid, palládium(II)-acetát, palládium(II)-bromid, bisz(benzonitril)-palládium(II)-klorid, palládium(II)-acetoacetát. A reakciót általában oldószerben hajtjuk végre, amely lehet például tetrahidrofuran, 1-metil-2-pirrolidinon vagy dimetil-formamid. A reakciót 0 °C – az oldószer visszafolytatás melletti forráshőmérséklete közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakcióban általában 1–72 óra reakcióidőt alkalmazunk és olyan időpontban fejezzük be, amikor a (3) általános képletű kívánt termék hozama maximális és ugyanakkor a nem kívánt termékek hozama minimális. A kívánt terméket a reakcióelegyből szakirodalomban ismert eljárásokkal, mint például extrakció és be-

párlás segítségével izoláljuk. A terméket kromatográfia vagy átkristályosítás segítségével tisztíthatjuk, és így a (6) általános képletű vegyületet nyerjük.

A D) reakcióvázlat b) reakciólépésében a (6) általános képletű vegyületet megfelelő benzolszulfonil-izocianáttal reagáltatjuk, és így (Ib') általános képletű benzolszulfonil-imint állítunk elő, ahol az általános képletben A jelentése oxigénatom, és R' jelentése az előzőkben megadott.

Például a (6) általános képletű vegyületet benzolszulfonil-izocianáttal reagáltathatjuk. A reakciót alkalmas oldószerben, mint például acetonitrilben vagy propionitrilben hajtjuk végre 20 °C – az oldószer visszafolytatás melletti forráspont-hőmérséklete közötti hőmérsékleten. A terméket a reakcióelegyből a szakirodalomban jól ismert eljárásokkal izoláljuk, amelyek lehetnek vákuumban történő bepárlás, kromatográfia, valamint átkristályosítás. Így az (I) általános képletű végterméket nyerjük, ahol az általános képletben A jelentése oxigénatom vagy kénatom.

A D) reakcióvázlat c) reakciólépésében a védett aminocsoportból vagy védett hidroxilcsoportból a védőcsoportot eltávolítjuk, és így olyan (I) általános képletű vegyületeket nyerünk, ahol az általános képletben R jelentése szubsztituált fenilcsoport és Q, W vagy X jelentése aminocsoport vagy hidroxilcsoport. Az alkalmas védőcsoportok megválasztását és ezek eltávolítási eljárását a szakirodalomban leírták: *Protecting Groups in Organic Synthesis*; T. Greene.

Az alábbi példákban részletesen bemutatjuk a D) reakcióvázlat szerinti előállítási eljárást. A példák illusztratív jellegűek, és nem jelentik a találmány tárgykörének korlátozását. A példákban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk: „g” jelentése gramm; „mg” jelentése milligramm; „mmol” jelentése millimol; „ml” jelentése milliliter; „°C” jelentése Celsius-fok; „R_f” jelentése retencióindex; „op.” jelentése olvadáspont; „bomlik” jelentése a vegyület bomlik; „VRK” jelentése vékonyréteg-kromatográfia.

22. példa

D) reakcióvázlat, a) reakciólépés:

2-{{[4-N,N'-(1,1,4,4-Tetrametil-1,4-disziletilén)-amino]-benzoil}-kromon

10 mmol kromon-2-karbonsav-klorid és 5 mmol 4-(tributil-sztannil)-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-anilin elegyítésével 5 ml 1-metil-1-pirrolidinon oldószerben elegyet képezünk. Az elegyhez 5 mg bisz(acetonitril)-palládium(II)-diklorid-katalizátort adagolunk. A reakcióedényt nitrogéngázzal átöblítjük, majd lezárjuk, és az elegyet 60 °C hőmérsékletre melegítjük. Az elegyet 8 órán át keverjük, majd további 2,07 mg (0,08 mmol) bisz(acetonitril)-palládium(II)-dikloridot adunk hozzá. A kapott elegyet további 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezután vízbe öntjük, majd a kapott keveréket diklór-metánnal extraháljuk. A szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfia segítségével tisztítjuk, és a címbeli vegyületet nyerjük.

23. példa

D) reakcióvázlat, b) reakciólépés:

2-{{[4-N,N'-(1,1,4,4-Tetrametil-1,4-disziletilén)-amino]-benzoil}-4-benzolszulfonil-imino-4H-kromén

1 mmol 2-{{[4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-amino]-benzoil}-kromén és 1,2 mmol benzolszulfonil-izocianát elegyét képezzük 7,0 ml acetonitril oldószerben. A kapott reakcióelegyet 48 órán át visszafolytatás mellett forraljuk, majd 5 ml metanolt adagolunk hozzá, hogy a reakciót leállítsuk. Ezután az elegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot szilikagélen kromatográfia segítségével tisztítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

24. példa

D) reakcióvázlat, c) reakciólépés:

2-(4-Amino-benzoil)-4-benzolszulfonil-imino-4H-kromén

1 mmol 2-{{[4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametil-1,4-disziletilén)-amino]-benzoil}-4-(benzolszulfonil-imino)-4H-kromén és 1,2 ml (1 m tetrahydrofurános oldat, 1,2 mmol) tetrabutil-ammónium-fluorid elegyét képezzük 5 ml tetrahydrofurán oldószerben. Az elegyet 24 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, és így a címbeli vegyületet nyerjük.

Az interleukin-1 (IL-1) két polipeptidből áll, amelyeket IL-1 α és IL-1 β névvel jelölnek. Ezek a polipeptidok a citokin családdhoz tartoznak, amely tartalmazza a tumor necrosis faktort (TNF α) és az IL-6 vegyületet is. Ezek a citokinvegyületek hasonló, illetve átfedő biológiai jellemzőkkel rendelkeznek, mint például stimulálják a T és B lymphocytákat és hatást gyakorolnak számos immunológiai és gyulladásos válaszfüggvényben szerepet játszó fehérje expresszáására.

Az IL-1 hatását inaktíváló hatóanyagok számos mechanizmus szerint működhetnek, amelyek lehetnek például: az IL-1 termelés inaktíválása, az IL-1 expresszálas szintézis vagy kibocsátás inaktíválása révén; az IL-1 receptorok egyikét kifejtett antagonistá hatás; az IL-1 indukált IL-1 termelés megnövelésének inaktíválása; vagy egyéb citokinok IL-1 indukált termelésének inaktíválása stb.

Ismeretes például az, hogy az IL-1 termelése a belhámsejtekben történik, továbbá ez stimulálja a fibroblast proliferációt, illetve a proteolitikus enzimek kibocsátását (például kollagenáz kibocsátást), továbbá gyulladásos folyamatokban a prosztaglandin-kibocsátást, azaz reumás ízületi gyulladás esetében ezt a kibocsátást. [Lásd: Durom, S. K.; Schmidt, J. A.; Oppenheim, J. J.; *Interleukin 1: an Immunological Perspective*, *Ann. Rev. Immunol.* 3, 263–287 (1985), Otterness, I. G.; Bliven, M. L.; Downs, J. T.; Natoli, E. J.; Hanson, D. C.; *Inhibition of Interleukin-1 Synthesis by Tenidap: a New Drug for Arthritis*, *Cytokine*, 3, 277–283 (1991), és Miyasaka, N.; Sato, K.; Goto, M.; Sasano, M.; Natsuyama, M.; Inoue, K. és Nishioka, K., *Augmented Interleukin-1 Production and HLA-DR Expression in the Synovium of Rheumatoid Arthritis*

Patients, Arthritis and Rheumatism, 31, 480–486 (1988) közleményeket.] Ebből eredően azok a hatóanyagok, amelyek az IL–1 hatását inhibiálják, alkalmasak a reumás ízületi gyulladás kezelésében történő felhasználásra.

Kimutatták továbbá, hogy az IL–1 valószínűleg szerepet játszik közvetlenül az atherosclerosis patogenezisében úgy, hogy a simaizom-sejtproliferációt stimulálja vagy közvetett úton a vérlemezből származó növekedési faktor (PDGF) hatásán keresztül. Lásd például a Jackson, R. L. és Ku, G., *Interleukin-1 β , its Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Agents that Inhibit its Action*, *Current Drugs: Anti-atherosclerotic Agents*, B31–B42 (1991 október) közleményt. Ezen túlmenően a Tenidap szerről, amelyről ismert, hogy blokkolja az IL–1 termelést, kimutatták, hogy csökkenti a vérszérum koleszterintartalmának összes mennyiségét, továbbá a szérum LDL koleszterintartalmát, illetve a szérum trigliceridtartalmát emlősökben, amelyek ízületi gyulladásban szenvednek. Ezeknek az emlősöknek Tenidap hatóanyagot adagoltak. Lásd az 5,122,534 számú 1991. február 8-án közzétett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentést. Ebből eredően az IL–1 hatását inhibiáló hatóanyagok továbbá alkalmazhatók atherosclerosis megelőző kezelésében.

Ezen túlmenően kimutatták, hogy a hasnyálmirigyszigetekre beszivárgó makrofágok szerepet játszhatnak a β -sejtek lebontásában, illetve a citokinek lebontásában, amelyek közül különösen az IL–1 lebontása jelentős, amelyek egyébként a makrofágokból lokálisan szabadulnak fel és toxikus molekulák, amelyek az inzulinfüggő diabetes mellitus során a β -sejt-lebomlást eredményezik (IDDM). Lásd a Sandler, S., Eizirik, D., Svensson, C., Strandell, E., Welsh, M. és Welsh, N., *Biochemical and Molecular Action of Interleukin 1 on Pancreatic β -Cells, Autoimmunity*, 10, 241–253 (1991) közleményt. Ebből eredően az olyan hatóanyagok, amelyek az IL–1 hatását inhibiálják, alkalmasak a diabetes mellitus kezelésében történő felhasználásra.

Kimutatták, hogy összefüggés van a megnövelt IL–1 termelés, illetve a multiplex sclerosis (MS) klinikai kialakulása között. Kimutatták továbbá azt is, hogy az MS betegségben szenvedő betegek esetében jelentős növekedés tapasztalható az IL–1 α termelésben a tenyésztett egymagvú vörsejtek esetében. Ezt visszaeső MS aktív fázisú betegek esetében mutatták ki és azt is kimutatták, hogy ezen esetekben tapasztalható a legnagyobb értékű IL–1 α -képződés. Lásd például Matsuda, M., Tsukada, N., Miyagi, K., és Yanagisawa, N., *Increased Interleukin-1 production by peripheral blood mononuclear cells in patients with multiple sclerosis*, *Journal of the Neurological Sciences*, 102, 100–104 (1991) közleményben. Ebből eredően az olyan hatóanyagok, amelyek az IL–1 hatását inhibiálják, alkalmasak lehetnek a multiplex sclerosis kezelésében történő felhasználásra.

Kísérletekkel továbbá kimutatták, hogy az IL–1 receptorantagonista hatású anyagok alkalmasak lehetnek a kezdeti, illetve a kialakult pulmonáris fibrosis kezelésében történő felhasználásra. Lásd például Piguet, P., Vesion, C., Grau, G., Thompson, R., *Interleukin-1 Re-*

ceptor Antagonist (IL-1 α) Prevents or Cures Pulmonary Fibrosis Elicited in Mice By Bleomycin or Silica, *Cytokine*, 5, 57–61 (1993) közleményét. Ebből eredően az IL–1 hatását inhibiáló hatóanyagok alkalmazhatók lehetnek a pulmonáris fibrosis kezelésében.

Kimutatták továbbá azt is, hogy az Interleukin–1 receptorantagonista anyagok hatást gyakorolhatnak a szeptikus sokk mortalitáscsökkentésében. Lásd például Ohlsson, K., Bjork, P., Bergenfeldt, M., Hageman, R., és Thompson, R., *Interleukin-1 Receptor Antagonist Reduces Mortality from Endotoxin Shock*, *Nature*, 348, 550–552 (1990) közleményt. Ebből eredően az IL–1 hatását inhibiáló anyagok alkalmazhatók a szeptikus sokk kezelésében.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek inhibiálják az IL–1 hatását. Az IL–1 hatásának inhibiálása egyik mechanizmus szerint úgy történik, hogy ezek inhibiálják az IL–1 termelést. Az IL–1 termelés inhibiálását olyan tesztvizsgálatban vizsgáltuk, amelyet lipopoliszacharid (LPS) stimulált makrofágokon végeztünk. A citokinek IL–1 indukált termelésének inhibiálását azzal mértük, hogy mértük a TNF α (tumor necrosis faktor α) szintézis inhibiálását IL–1 stimulált makrofágokból. A tesztvizsgálati eljárások protokollját az alábbiakban adjuk meg.

Humán makrofágok által kibocsátott endotoxin-indukált interleukin-1 β mennyisége

A vizsgálat célja: A tesztvizsgálat célja, hogy meghatározzuk a tesztvizsgálatnak alávetett vegyületek inhibiáló koncentrációját, amely a humán perifériás vér monocita eredetű makrofágokból történő endotoxin-indukált interleukin-1 β (IL-1 β) kibocsátás.

Makrofágforrás: A humán perifériás vér monocita eredetű makrofágokat az alábbiak szerint állítottuk elő:

Egészséges önkéntesekből vénás vérmintát vettünk 10 mmol nátrium-citrát-oldatban (2 ml steril nátrium-citrát 40 ml vérmintára számítva). Monomagvú sejteket izoláltunk Leucoprep-csővekkel (Becton Dickenson, termékszám 2752 vagy 2751), majd ezeket 15 percen át 1500 g erő alkalmazásával centrifugáltuk. 3×10^6 monomagvas sejtek mintáit adagoltuk 24 üreges sejtenyésző lemezre (Corning) RPMI–1640 elegyben. Az üregeket 37 °C hőmérsékleten 1 órán át inkubáltuk, majd az adhézióval nem tapadó sejteket leöblítettük. A tapadó sejteket (makrofágok) újra friss RPMI–1640 táptalajjal elegyítettük (1 ml/üreg).

Eljárás: A makrofág egyrétegű tenyészeteket 1 órával az endotoxin (20 ng/ml, *Salmonella typhimurium*, Remutans, Rib Immuchem terméke) stimulálás előtt a találmány szerinti vegyületekkel előkezeltük. A találmány szerinti vegyületeket 95 tömeg%-os etanolban vagy dimetil-szulfoxidban oldottuk, és így még további egyrétegű tenyészeteket is alkalmaztunk, amelyeket vagy csak 10 vagy 2,5 μ l 95 tömeg%-os etanollal, illetve dimetil-szulfoxiddal kezeltünk. 24 óra elteltével a tenyészet-felülűszót gyűjtöttük, majd meghatároztuk IL–1 β -tartalmukat ELISA-készlet (Cistron) alkalmazásával (kereskedelemben kapható).

Az eredmények elemzése: A tenyészet-felülűszó IL–1 β koncentrációját szokásos görbe alapján számítottuk,

amelyet ismert koncentrációk alkalmazásával generálunk. A vegyületek hatásosságát IC_{50} (μm) koncentrációban adtuk meg.

Eredmények:

Vegyület	IC_{50}
5,7-diklór-2-benzoil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin	2 μm
5,7-diklór-2-acetil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin	4 μm

Humán makrofágokban tapasztalt interleukin-1- β indukált tumor necrosis faktor-alfa-kibocsátás

A vizsgálat célja: A találmány szerinti tesztvizsgálati vegyületek inhibáló koncentrációjának meghatározása a humán perifériás vér monocita eredetű makrofágok által végzett interleukin-1 β (IL-1 β)-indukált tumor necrosis faktor-alfa (TNF α) kibocsátásra. Megjegyzendő, hogy a tesztvizsgálati vegyületek készségét vizsgáljuk abban, hogy milyen mértékben inhibálják az IL-1 β aktivitását úgy, hogy a TNF α IL-1 β indukált kibocsátását mérjük.

Humán perifériás vér monocita eredetű makrofágok előállítás: Egészséges önkéntesekből vénás vérmintát vettünk 10 mmol nátrium-citrát-oldatban (2 ml steril nátrium-citrát 40 ml vérre számítva). A monomagas sejteket Leucoprep-csővekben izoláltuk (Becton Dickinson, 2752 vagy 2751 termékszám). A csöveket 15 percen át 1500 g erő alkalmazásával centrifugáltuk. 3×10^6 monomagas sejt mintákat adagoltunk 24 üreges szövettanyészto lemezekre (Corning) RPMI-1640 közegben. Az üregeket 37 °C hőmérsékleten 1 órán át inkubáltuk, majd a nem tapadó sejteket enyhe mosással lemostuk. A tapadó sejteket (makrofágok) új friss RPMI-1640 táptalajjal elegyítettük (1 ml/üreg).

Eljárás: Makrofág egyrétegű tenyészeteket 1 órával az IL-1 β (20 ng/ml, rekombinációs humán IL-1 β stimulálás előtt a találmány szerinti vegyületekkel előkezelünk. A vegyületeket 95 tömeg% etanolban vagy dimetil-szulfoxidban oldottuk és emiatt még további egyrétegű tenyészeteket alkalmaztunk, amelyeket csak 10 vagy 2,5 μl sorrendben 99 tömeg% etanollal vagy dimetil-szulfoxiddal kezeltünk. A tenyészet-felűszókat 24 óra elteltével gyűjtöttük, majd szokásos ELISA-készlet segítségével (Cistron segítségével) TNF α értékeket meghatároztuk.

Az eredmények elemzése: A tenyészet felülűszójában a TNF α -koncentrációt standardgörbe segítségével számítottuk, amelyet különféle ismert koncentrációkkal hoztunk létre. A találmány szerinti vegyületek hatásosságát IC_{50} (μmol) értékben adtuk meg.

Eredmények:

Vegyület	IC_{50}
2-benzoil-5,7-diklór-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin	3 μm
2-acetil-5,7-diklór-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin	8 μm
2-benzoil-4-[benzolszulfonil-imino]-4H-kromén	1,3 μm

A találmány szerinti vegyületek különböző adagolási úton használhatók. A találmány szerinti vegyületek orális adagolás esetében hatásosak. A találmány szerin-

ti vegyületeket továbbá parenterális úton adagolhatjuk (amely lehet szubkután, intravénás, intramuszkuláris, intraperitoneális vagy intrathecalis).

Terápiás célokra a találmány szerinti vegyületeket olyan mennyiségben kell adagolni, amely elegendő ahhoz, hogy inhibálja az IL-1 hatását. A találmány szerinti vegyületek inhibáló hatást kifejtő koncentrációja széles határértékek között változhat a kezelt betegség típusától, a betegség súlyosságától, a kezelendő betegről, az adagolt vegyület típusától, az adagolás útjától, illetve egyéb mellékes betegségek jelenlététől függően stb. Általában a találmány szerinti vegyületek terápiás hatásukat körülbelül 0,1 mg/kg/nap–körülbelül 50 mg/kg/nap érték között fejtik ki bármely, a fent megadott betegség esetében.

A gyógyszerkészítményeket általában a szakirodalomban ismert eljárásoknak megfelelően állíthatjuk elő. Általában az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek hatásos mennyiségét valamely gyógyszerészeti elfogadható hordozóanyaggal elegyítjük.

Orális adagolás céljára az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületeket szilárd vagy folyékony formává alakíthatjuk, amely lehet kapszula, pilula, tabletta, labdac, olvadék, por, szuszpenzió vagy emulzió.

Az ilyen egységdózis forma lehet például általános zselatin típusú kapszula, amely például felületaktív anyagot, kenőanyagokat és inert töltőanyagokat, mint például laktózt, szukrózt és kukoricakeményítőt tartalmazhat vagy ezek lehetnek fenntartott hatóanyag-kibocsátású készítmények.

Más eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket tabletta formává alakíthatjuk szokásos tabletta-alapanyagokkal, mint például laktóz, szukróz és kukoricakeményítő alkalmazásával, amely készítményben továbbá kötőanyagokat, mint például akáciát, kukoricakeményítőt vagy zselatint, dezintegráló szereket, mint például burgonyakeményítőt vagy alginsavat és kenőanyagot, mint például sztearinsavat vagy magnézium-sztearátot alkalmazunk. A folyékony készítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy az aktív hatóanyagot vizes vagy nemvizes gyógyszerészeti elfogadható oldószerben oldjuk, amely továbbá tartalmazhat szuszpendálószerkeket, édesítőszerkeket, ízesítőszerkeket, illetve tartósítószerkeket, amelyek a szakirodalomban ismert anyagok.

Parenterális adagolás céljára az (I) általános képletű vegyületeket fiziológiásan elfogadható gyógyszerészeti hordozóanyagban oldhatjuk és vagy oldat vagy szuszpenzió formában adagolhatjuk. Alkalmos gyógyszerészeti hordozóanyagok ilyen esetben például a víz, a fiziológiás sóoldat, a dextrózoldatok, a fruktózoldatok, az etanol vagy állati, növényi vagy szintetikus eredetű olajok. A gyógyszerészeti hordozóanyag továbbá tartalmazhat tartósítóanyagokat, puffereket stb. amelyek a szakirodalomban ismert anyagok.

A találmány szerinti leírásban az alábbi elnevezéseket alkalmazzuk:

a) a „beteg” elnevezés alatt meleg vérű állatokat értünk, amelyek lehetnek például tengerimalac, egér, patkány, macska, nyúl, kutya, majom, csimpánz, valamint az ember;

b) a „kezelés” elnevezés alatt azt értjük, hogy a vegyületek alkalmasak arra, hogy a beteg betegségét csökkentsék, javítsák állapotát vagy a betegség előrehaladását lassítsák;

c) a „hatásos mennyiség” elnevezés alatt a találmány szerinti vegyületek olyan mennyiségét értjük, amely alkalmas a betegben történő adagolás során egyszeres vagy többszörös dózisban az IL-1 hatásának inhibálására.

A találmány szerinti vegyületeket továbbá helyi úton is adagolhatjuk. Ezt az adagolást úgy végezhetjük, hogy például az adagolandó vegyületből oldatot képezünk olyan oldószer alkalmazásával, amely ismerten elősegíti a transzdermális abszorpciót, és amely lehet például etanol vagy dimetil-szulfoxid (DMSO). A készítményben egyéb kiszerezőanyagokat is alkalmazhatunk vagy ezt enélkül is előállíthatjuk. Előnyös helyi alkalmazás lehet, ha a vegyületet tapasz formában alkalmazzuk, amely lehet tartályt vagy porózus membránt tartalmazó tapasz vagy lehet szilárd mátrix típusú tapasz.

Néhány transzdermális alkalmazási eszközt leírtak a 3,742,951 számú, a 3,797,494 számú, a 3,996,934 számú és a 4,031,894 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésekben. Ezek az eszközök általában egy hátsó tagot tartalmaznak, amely meghatározza ezek felületét. Ezt követően az eszközök egy aktív hatóanyaggal szemben permeábilis tapadóréteget tartalmaznak, amely a másik felületüket határozza meg és végül legalább egy tartályréteget tartalmaznak, amely az aktív hatóanyagot tartalmazza és a fenti két réteg között helyezkedik el. Más megvalósítás esetében az aktív hatóanyagot mikrokapszulák sokasága tartalmazza, amelyek a permeábilis tapadórétegben helyezkednek el. Bármely esetben az aktív hatóanyag folyamatosan kerül ki a tartályból vagy a mikrokapszulákból a membránon keresztül az aktív hatóanyaggal szemben permeábilis tapadórétegben, amely réteg a befogadó beteg bőrével vagy nyálkahártyájával érintkezik. Amennyiben az aktív hatóanyag a bőrön keresztül abszorbeálódik, ez egy meghatározott sebességgel történik, és így az aktív hatóanyag előre meghatározott mennyiségét adagolhatjuk a betegnek. Mikrokapszula alkalmazása esetében a kapszulaképző anyag egyben membránként is szolgálhat.

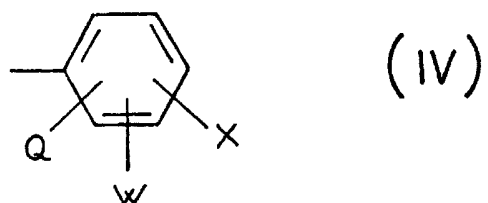
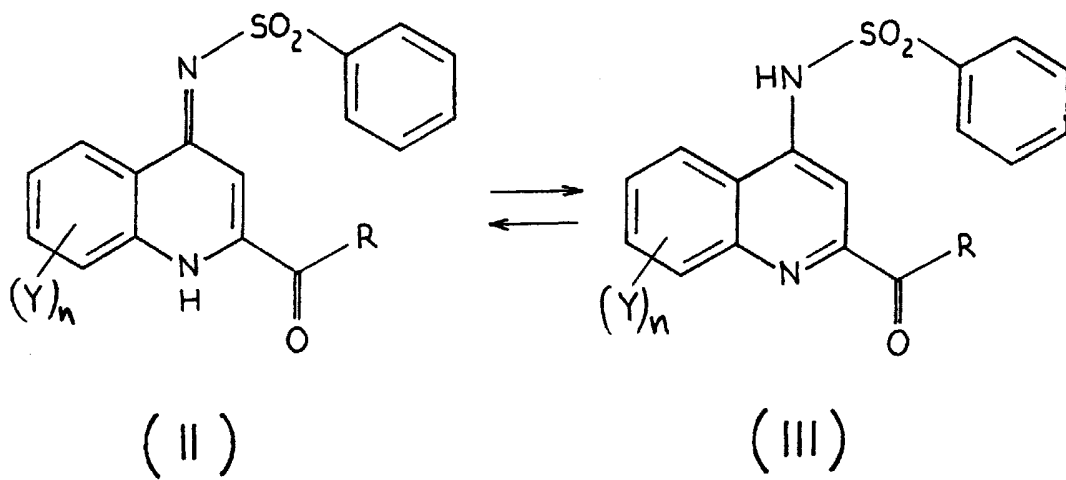
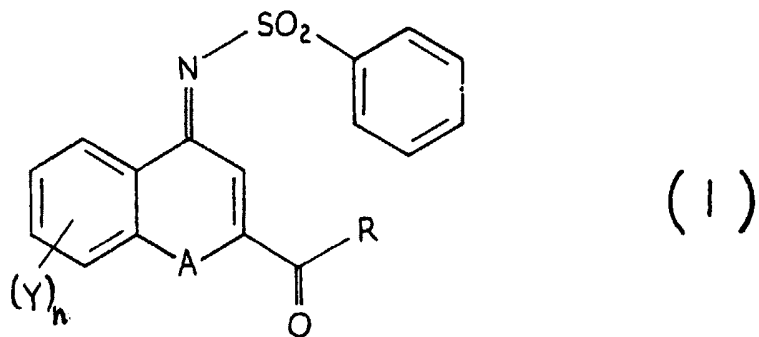
Más transzdermális adagolási eszköz lehet az, amelyben a találmány szerinti vegyületet gyógyszerészetileg aktív vegyületként valamely mátrixba helyezünk, amelyből ezután kívánt fokozatos konstans és szabályozott sebességgel kibocsátott. A mátrix anyaga permeábilis a találmány szerinti vegyületkibocsátásra diffúzió vagy mikropórusos áram révén. A kibocsátás egyben az adagolás sebességét szabályozza. Ilyen eszközöket írtak le, amelyek nem tartalmaznak membránt, a 3,921,636 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben. Ezekben a rendszerekben legalább kéttípusú kibocsátás történhet. Amennyiben a mátrix nem pórusos szerkezetű, a kibocsátás diffúzió révén történik. A gyógyszerészetileg hatásos vegyület oldódik, majd a mátrixban diffundál. A mikropórusos áramlás segítségével történő kibocsátás akkor történik, amikor a biológiailag vagy

gyógyszerészetileg hatásos vegyület folyékony fázison keresztül áramlik a mátrix pórusain belül.

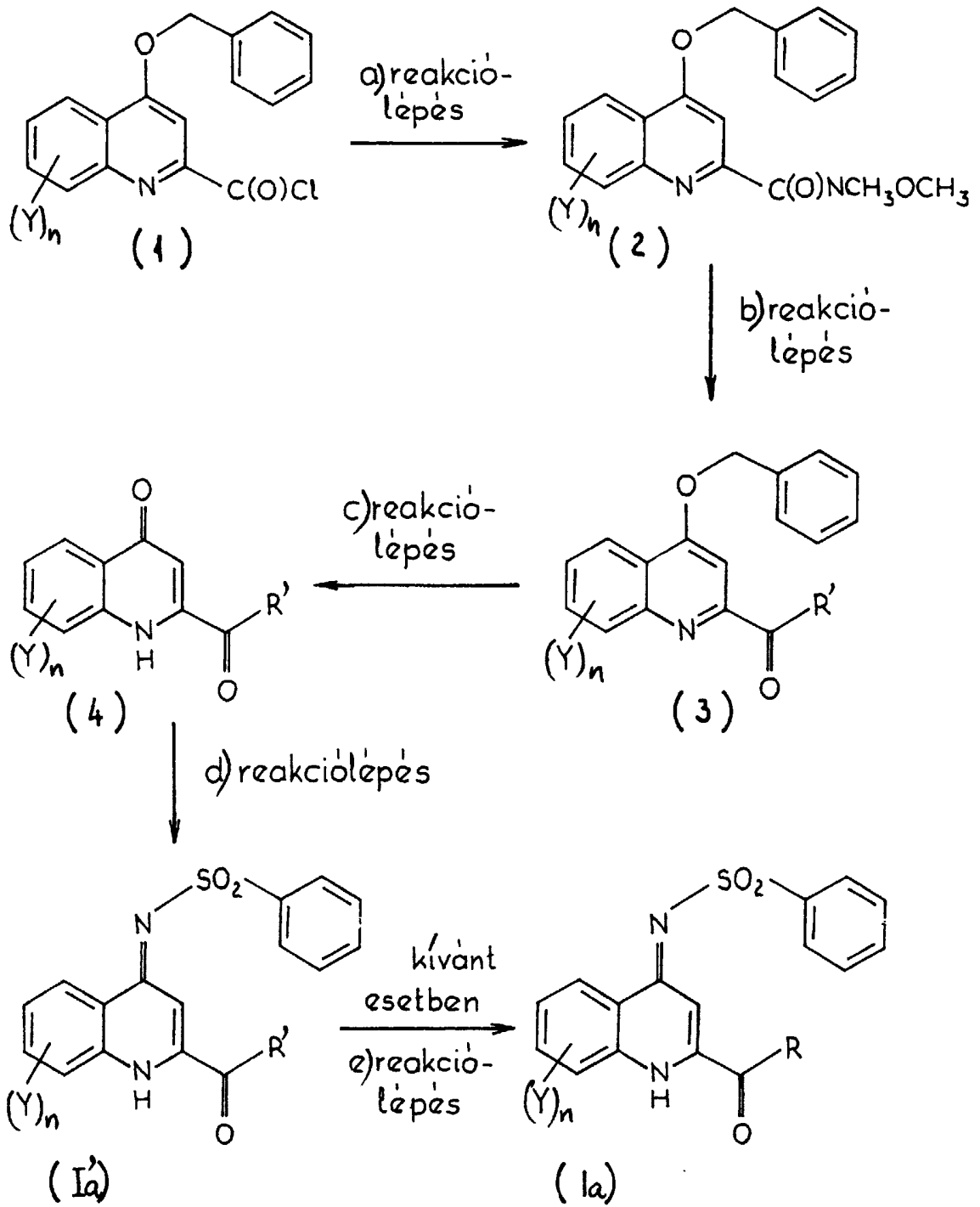
A találmány szerinti vegyületeket és eljárást a fenti példákön, illetve leíráson keresztül bemutattuk, de természetesen ez nem jelenti a találmány tárgykörének korlátozását és a szakember által végrehajtható valamennyi alkalmazást, illetve módosítást beleértjük a találmány szerinti eljárásba, amennyiben ezek a találmány lényegét nem befolyásolják.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

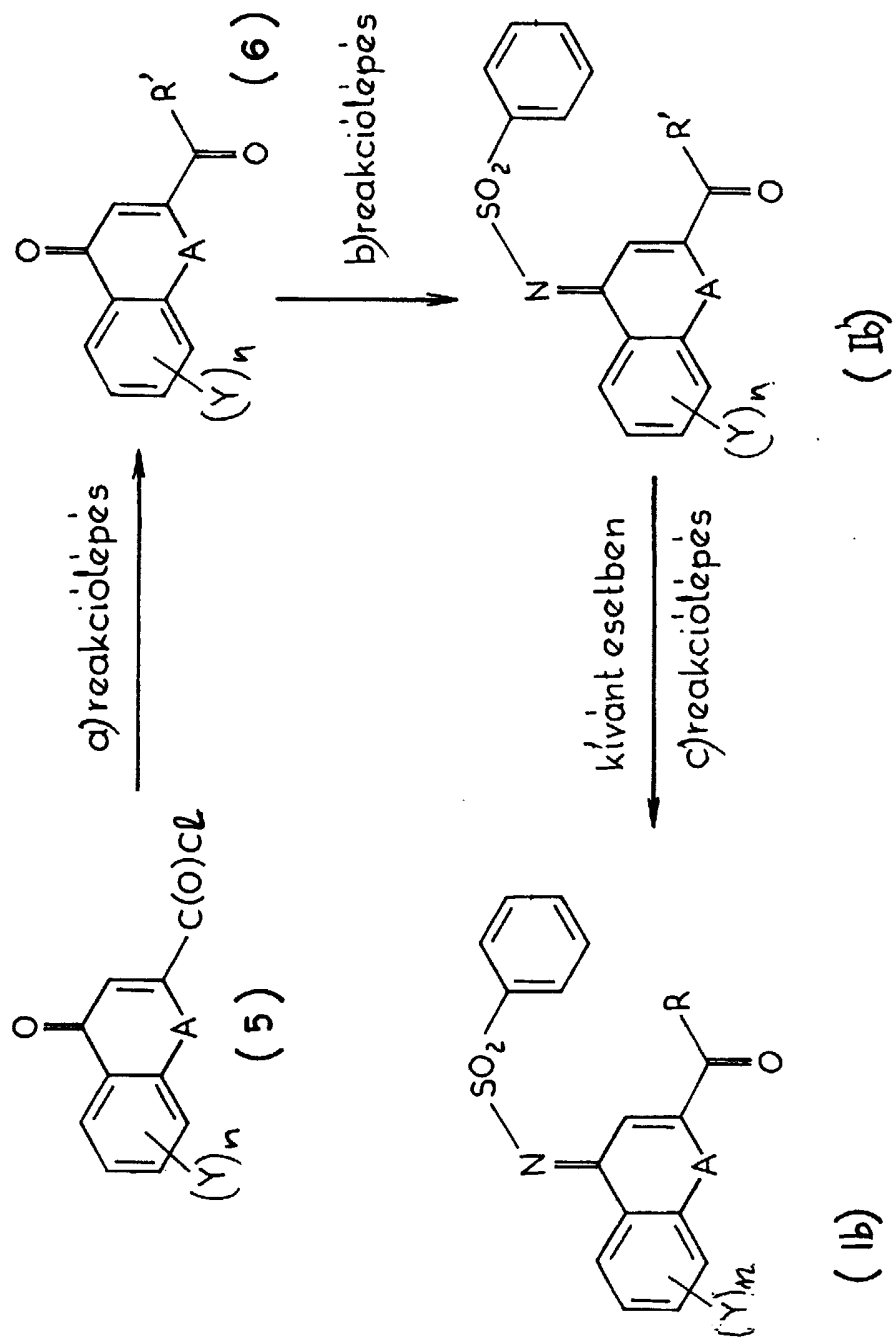
1. (I) általános képletű vegyület, ahol
- 15 A jelentése =NH vagy oxigénatom;
- R jelentése 1–6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1–3 szubsztituenszt tartalmaz, ahol a szubsztituensek lehetnek egymástól függetlenül
- 20 1–4 szénatomszámú alkoxycsoport, aminocsoport vagy hidroxilcsoport;
- Y jelentése halogénatom,
- n értéke 1, 2 vagy 3.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az általános képletben R jelentése fenilcsoport.
3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az általános képletben R jelentése metilcsoport.
4. Az 1. igénypont szerinti 5,7-diklór-2-acetil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin.
- 30 5. Az 1. igénypont szerinti 5,7-diklór-2-benzoil-4-[benzolszulfonil-imino]-1,4-dihidrokinolin.
6. Az 1. igénypont szerinti 2-benzoil-4-[benzolszulfonil-imino]-4H-kromén.
7. Az 1. igénypont szerinti 5,7-diklór-2-benzoil-4-
- 35 [benzolszulfonil-imino)-4H-kromén.
8. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása IL-1 hatásának inhibálására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
9. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása reuma
- 40 más ízületi gyulladás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
10. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása gyulladásos betegség kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
11. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása
- 45 multiplex sclerosis kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
12. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása inzulinfüggő diabetes mellitus kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
13. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása
- 50 atherosclerosis kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
14. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása
- 55 septicus sokk kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
15. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása pulmonáris fibrosis kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.



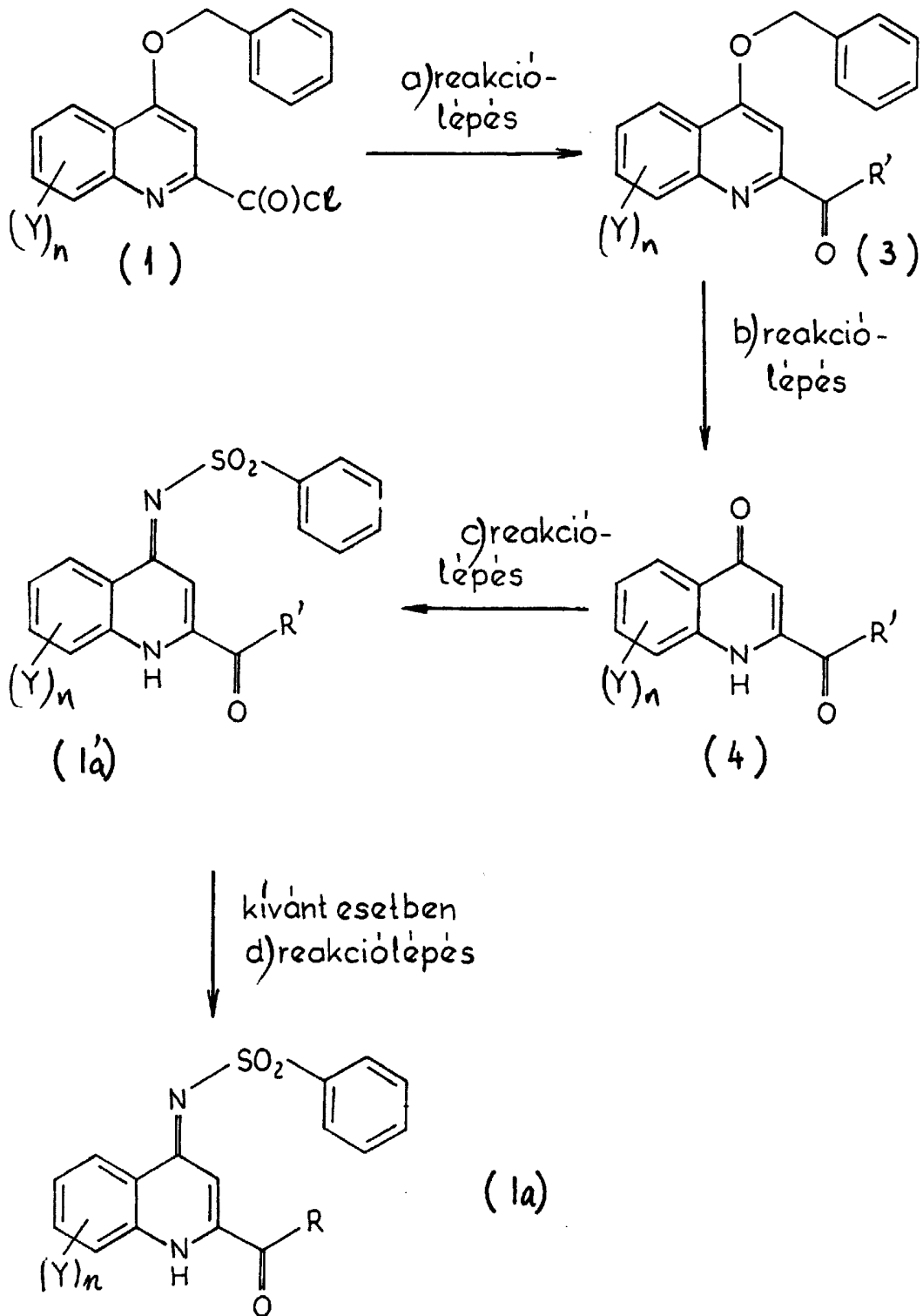
A) Reakcióvázlat



B) Reakcióvázlat



c) Reakcióvázlat



D)reakcióvázlat

